

Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол

О.А.Громова^{1,7}, И.И.Баранов², Н.И.Тапильская^{3,4}, А.М.Савичева^{3,4}, В.Н.Прилепская²,
Е.А.Межевитинова², Л.А.Пивень⁵, А.Г.Калачева⁶, И.Ю.Торшин^{1,7}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.Н.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

³НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Государственная областная клиническая больница, Новосибирск, Российская Федерация;

⁶Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Российская Федерация;

⁷Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Представлены результаты мета-анализа клинических исследований по использованию препаратов Нео-Пенотран Форте (метронидазол 750 мг, миконазол 200 мг) и Нео-Пенотран Форте Л (метронидазол 750 мг, миконазол 200 мг, 100 мг лидокаина) для терапии бактериального вагиноза (БВ). В мета-анализ вошли данные 13 клинических исследований ($n = 833$). Возраст пациенток составил 32 ± 7 лет (95% ДИ 17–49); во всех исследованиях применялись суппозитории Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л в течение 7 сут. Установлены ассоциации между приемом препаратов и достоверным снижением частоты патологических вагинальных выделений в 20 раз (ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,07), неприятного запаха – в 25 раз (ОР 0,04, 95% ДИ 0,04–0,13), вагинального зуда – в 17 раз (ОР 0,06, 95% ДИ 0,03–0,11), выявления «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинальных выделений – в 20 раз (ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,09) в динамике лечения. Терапия препаратами Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л значительно повышала шансы клинического выздоровления при БВ (в 17 раз, ОР 17,3, 95% ДИ 12,8–23,3), микробиологической эффективности терапии БВ (в 30 раз, ОР 30,5, 95% ДИ 22,0–42,2), эффективности терапии кандидоза (в 14 раз, ОР 14,3, 95% ДИ 9,1–22,3) и трихомониаза (в 5 раз, ОР 5,02, 95% ДИ 2,82–8,95) по сравнению с контролем. В объединенной выборке умеренные побочные эффекты (металлический вкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, транзиторная диарея, дисменорея, боли в животе) отмечались у 8% участниц и не приводили к необходимости прерывания терапии. Результаты мета-анализа подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения метронидазола и миконазола в составе Нео-Пенотрана Форте и Нео-Пенотрана Форте Л для лечения бактериального вагиноза.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, доказательная медицина, мета-анализ, Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л, суппозитории

Для цитирования: Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Пивень Л.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(1): 90–102. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-90-102

Clinical studies of metronidazole/miconazole-containing drugs

О.А.Gromova^{1,7}, I.I.Baranov², N.I.Tapil'skaya^{3,4}, A.M.Savicheva^{3,4}, V.N.Prilepskaya²,
E.A.Mezhevitinova², L.A.Piven⁵, A.G.Kalacheva⁶, I.Yu.Torshin^{1,7}

¹Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

²V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

³D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, St.Petersburg, Russian Federation;

⁴St.Petersburg State Paediatric Medical University, St.Petersburg, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Статья поступила 03.12.2019 г., принята к печати 17.02.2020 г.

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

The article was received 03.12.2019, accepted for publication 17.02.2020

⁵State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation;

⁶Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation;

⁷Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The article presents the results of a meta-analysis of clinical studies using the drugs Neo-Penotran Forte (metronidazole 750 mg, miconazole 200 mg) and Neo-Penotran Forte L (metronidazole 750 mg, miconazole 200 mg, 100 mg lidocaine) for management of bacterial vaginosis (BV). The meta-analysis included data of 13 clinical studies (n = 833). The patients' age was 32 ± 7 years (95% CI 17–49); in all studies Neo-Penotran Forte and Neo-Penotran Forte L suppositories were used for 7 days. Associations were found between drugs intake and a significant decrease of the incidence of pathological vaginal discharge by 20 times (RR 0.05, 95% CI 0.03–0.07), unpleasant odour by 25 times (RR 0.04, 95% CI 0.04–0.13), vaginal itching by 17 times (RR 0.06, 95% CI 0.03–0.11), presence of «clue» cells on microscopic examination of vaginal discharge by 20 times (RR 0.05, 95% CI 0.03–0.09) in the dynamics of treatment. Treatment with Neo-Penotran Forte and Neo-Penotran Forte L significantly increased the chances of clinical recovery in BV (by 17 times, RR 17.3, 95% CI 12.8–23.3), microbiological effectiveness of BV therapy (by 30 times, RR 30.5, 95% CI 22.0–42.2), effectiveness of therapy of candidiasis (by 14 times, RR 14.3, 95% CI 9.1–22.3), and trichomoniasis (by 5 times, RR 5.02, 95% CI 2.82–8.95) compared with controls. In the unified sample, moderate side effects (metallic taste in the mouth, nausea, vertigo, headache, transitory diarrhoea, dysmenorrhoea, abdominal pain) were noted in 8% of subjects and did not require termination of therapy. The results of the meta-analysis confirm a high efficacy and safety of intravaginal application of metronidazole and miconazole as part of Neo-Penotran Forte and Neo-Penotran Forte L for management of bacterial vaginosis.

Key words: bacterial vaginosis, evidence-based medicine, meta-analysis, Neo-Penotran Forte, Neo-Penotran Forte L, suppositories

For citation: Gromova O.A., Baranov I.I., Tapilskaya N.I., Savicheva A.M., Prilepskaya V.N., Mezhevina E.A., Piven L.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. Clinical studies of metronidazole/miconazole-containing drugs. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020; 19(1): 90–102. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-90-102

На утверждение

Бактериальный вагиноз (анаэробный вагиноз, неспецифический вагиноз, дисбактериоз влагалища; код по МКБ-10 N89 «Другие невоспалительные заболевания влагалища») (БВ) развивается вследствие нарушения физиологического микробиоценоза влагалища с размножением облигатно-анаэробных бактерий и снижением количества или полным исчезновением вагинальных лактобацилл, которые продуцируют молочную кислоту и перекись водорода, поддерживая окислительно-восстановительный потенциал влагалища в пределах 4,5. Ключевыми микробными компонентами БВ являются анаэробные бактерии *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. При этом в вагинальном биоценозе выявляются и другие условно патогенные микроорганизмы, такие как *Bacteroides*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Clostridia* и др. Бактериальный вагиноз – невоспалительный синдром, при этом заболевании отсутствуют воспалительная реакция слизистой влагалища, гиперемия влагалища, зуд и диспареуния, лейкоциты остаются в норме. При этом пациентки жалуются на обильные выделения из половых путей с неприятным запахом (запахом аммиака или протухшей рыбы). Тем не менее следует отметить, что нередко при БВ могут быть выявлены и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, и трихомонады с развитием воспалительной реакции влагалища [1].

При наличии у пациенток смешанных с БВ инфекций появляются жалобы на болевые ощущения внизу живота, зуд, чувство жжения, изменение характера выделений из влагалища. Часто БВ приобретает рецидивирующее течение с обострениями в течение года более 4 раз [2].

Существует несколько механизмов защиты влагалища от развития БВ или вульвовагинита. Это сам вагинальный клеточный эпителий, физиологический вагинальный микробиом, в составе которого преобладают перекись-продуцирующие лактобациллы, и местный гуморальный и клеточный иммунитет. Нарушение в любом звене этой защитной

системы может привести к развитию БВ и других дисбиозов влагалища. А причин этому очень много: это и системная антибактериальная терапия, и инфекционные и неинфекционные заболевания (эндокринопатии, например), и промискуитет, и пороки развития половой системы и др. Но до конца причины развития БВ до сих пор не ясны. При этом заболевании снижается количество перекись-продуцирующих лактобацилл, увеличивается количество условно патогенных микроорганизмов и увеличивается pH вагинальных выделений. С дисбиозами влагалища ассоциированы неблагоприятные исходы беременности, такие как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, поздние выкидыши, хориоамниониты, послеродовые инфекции. При восходящей инфекции у небеременных женщин возможно развитие эндометрита, сальпингита, сальпингоофорита и, как следствие, бесплодия [3, 4].

Для диагностики БВ используются критерии Амсея. При этом наличие 3 из 4 критериев Амсея свидетельствует о БВ. Это клинические критерии. Диагноз можно установить на приеме врача при условии выполнения им прямой микроскопии «нативных» мазков [5].

Основным микробиологическим методом диагностики БВ является микроскопическое исследование вагинальных выделений с окраской препарата по Граму и оценкой баллов по Нудженту. Количество баллов от 7 до 10 свидетельствует о БВ. В настоящее время этот метод считается «золотым стандартом» в диагностике бактериального вагиноза.

Кроме того, имеются высокочувствительные и высокоспецифичные методы диагностики БВ, вульвовагинального кандидоза и трихомониаза, а также аэробного вагинита, хламидиоза, гонореи и инфекции, вызванной *Mycoplasma genitalium*, основанные на технологии амплификации нуклеиновых кислот [6].

Согласно российским и международным стандартам, рекомендациям и протоколам, для лечения БВ используются

антибактериальные препараты, а также некоторые антисептические средства. Важным направлением современных подходов к терапии БВ является использование пребиотиков и пробиотиков. Наиболее распространено в нашей стране применение различных штаммов лактобацилл, входящих в состав пробиотических препаратов, в качестве второго этапа терапии [7].

В случае смешанных инфекций влагалища предпочтение отдается комбинированным локальным препаратам с сокращенным режимом дозирования для улучшения комплаентности пациентов к терапии.

В настоящей статье представлены результаты мета-анализа клинических исследований по использованию препарата Нео-Пенотран Форте (метронидазол 750 мг, миконазол 200 мг) для терапии БВ. В мета-анализ вошли данные 13 клинических исследований ($n = 833$). Ранее были проведены мета-анализы по отдельным компонентам препарата – метронидазолу и миконазолу, показавшие высокую терапевтическую эффективность этих веществ в лечении БВ [5, 8].

При выраженной симптоматике (боли, сильный зуд/раздражение, отечность) предпочтительно использование препаратов, сочетающих антибактериальное действие с местным анестетическим эффектом. Таковым препаратом является Нео-Пенотран Форте Л, включающий в дополнение к метронидазолу и миконазолу 100 мг лидокаина. Лидокаин в составе Нео-Пенотрана Форте Л способствует снятию боли, зуда и отечности в первые минуты после введения, что способствует повышению комплаентности пациентов к терапии [9].

Материалы и методы

Виды исследований: все опубликованные и продолжающиеся клинические исследования эффективности и безопасности использования препаратов Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л, в состав которых входят 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола.

Участницы: пациентки акушерско-гинекологических отделений с бактериальным вагинозом, установленным по клиническим и/или микробиологическим критериям.

Терапевтическое вмешательство: интравагинальное применение Нео-Пенотрана Форте или Нео-Пенотрана Форте Л (1–2 вагинальных суппозитория в сутки).

Критерии оценки эффективности терапии. Для каждого исследования в тексте соответствующей статьи (и, при необходимости, посредством непосредственного контакта с авторами) находилась и экстрагировалась информация о демографических показателях (возрасте, этнической группе) участниц исследования, дозировке и длительности курса приема препарата. В группах участниц регистрировалось наличие таких показателей, как клиническое излечение БВ (по Амселю), микробиологическая эффективность терапии БВ (по Нудженту), микробиологическая эффективность терапии вульвовагинального кандидоза (ВК) и трихомониаза (ТМ); собиралась информация о побочных эффектах (металлический вкус, тошнота, головокружение, головная боль, диарея, дисменорея, боли в области живота). В целом

для каждой группы каждого исследования была собрана информация по 29 показателям.

Поиск исследований: была проведена серия поисков в базах данных публикаций по биомедицине (более 31 млн публикаций), EMBASE (более 33 млн публикаций), российский портал ELIBRARY (19 млн публикаций), базы данных РГБ (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ) по запросам «Metronidazole AND Miconazole» (в англоязычных базах данных) и «метронидазол и миконазол» (в русскоязычных базах данных).

Сбор и анализ данных. В ходе сбора и систематизации данных анализируемых исследований из текстов публикаций извлекалась информация о количестве, возрасте, диагнозах пациенток в соответствующих группах, режиме приема препаратов Нео-Пенотран Форте, Нео-Пенотран Форте Л и информация о перечисленных выше критериях для оценки эффективности терапии. Произведена предобработка собираемых данных в соответствии с руководством [10]. Для оценки качества биомедицинских исследований были использованы критерии, сформулированные и апробированные в монографиях [11, 12]. Экспертиза каждого исследования проводилась несколькими экспертами; расхождения в оценке разрешались в ходе дискуссии. Когда было возможно, запрашивались исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, вошедших в мета-анализ. Все испытания, удовлетворяющие критериям включения, были включены в первоначальный анализ.

Критериями включения исследования в мета-анализ являлись: 1. Терапия бактериального вагиноза при отсутствии патологии гениталий, требующей оперативного вмешательства (пролапс тазового дна и др.). 2. Использование Нео-Пенотрана Форте (750 мг метронидазола и 200 мг миконазола) или Нео-Пенотрана Форте Л (750 мг метронидазола, 200 мг миконазола, 100 мг лидокаина). 3. Дозировка – 1–2 вагинальных суппозитория препарата в сутки при длительности курса не менее 7 суток. 4. Использование препаратов в составе монотерапии. 5. После окончания курса терапии у всех пациенток проверялось достижение клинического и/или микробиологического эффекта терапии БВ.

Мета-анализ был проведен с использованием модели фиксированных эффектов. Сводные статистические данные о дихотомических переменных представлены в виде относительного риска (ОР) с 95%-ми доверительными интервалами (ДИ); статистические данные для непрерывных переменных представлены в виде взвешенной разности средних величин с 95% ДИ. Расчеты производились с использованием авторского пакета программ MEDSTUDY, предназначенного для интеллектуального анализа биомедицинских данных [13]. Визуализация результатов мета-анализа проводилась с использованием апплета, специально разработанного для электронных таблиц MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате поиска литературы по запросам «Metronidazole AND Miconazole» было найдено 184 публикаций (120 в отечественной медицинской литературе и 64 – в за-

рубежной). Было найдено 21 исследование, в котором комбинация метронидазола и миконазола применялась как компонент терапии/профилактики БВ. Сформулированным в методах критериям включения соответствовало 13 исследований. В 9 из 13 включенных в мета-анализ исследований изучались эффекты Нео-Пенотрана Форте, в 4 из 13 – эффекты препарата Нео-Пенотран Форте Л. Содержание антибактериальных действующих веществ одинаково в препаратах Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л, поэтому данные этих исследований были объединены. В дальнейшем мы будем использовать термин «Нео-Пенотран Форте (Л)» вместо «Нео-Пенотран Форте» и «Нео-Пенотран Форте Л».

Восемь из 21 найденного исследования ([5, 14, 15] и др., см. ниже) были исключены. В исследовании изучались эффекты комбинации 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола (просто «Нео-Пенотран»), что не соответствует 2-му критерию включения в мета-анализ [5]. В исследовании, несмотря на тщательную клиническую характеристику пациентов, Нео-Пенотран Форте использовался в составе комплексной терапии совместно с антисептиками, что не соответствует 4-му критерию [14]. В исследовании Нео-Пенотран Форте применялся в качестве профилактики курсом 5 суток раз в месяц в течение 12 месяцев, что противоречит критериям 1 и 3 [15].

В четырех исследованиях БВ не являлся основным диагнозом, а препарат Нео-Пенотран Форте Л назначался пациенткам в дооперационный период в рамках подготовки к оперативному лечению по поводу пролапса гениталий или после хирургического вмешательства (несоответствие критерию 1) [16–19]. Кроме того, в текстах отчетов/публикаций этих четырех исследований и в исследовании не были представлены результаты количественной оценки клинического или микроскопического эффекта терапии БВ в процентах от размера исследованных групп (несоответствие критерию 5) [20].

В результате проведенного экспертного анализа для включения в мета-анализ было отобрано 13 исследований ($n = 833$) [7, 9, 21–31]. Во всех этих исследованиях Нео-Пенотран Форте (Л) применялся для терапии БВ. Возраст пациенток составил 32 ± 7 лет (95% ДИ 17–49), все пациентки применяли суппозитории Нео-Пенотран Форте (Л) в течение 7 суток (табл. 1). В одном исследовании (Тихомиров, 2015) препарат Нео-Пенотран Форте Л использовался в двойной дозе (не один, а два вагинальных суппозитория в сутки), в остальных – по 1 вагинал. супп. в сутки [30].

Выбор групп сравнения. Экспертный анализ показал, что 10 из 13 включенных в мета-анализ исследований являлись открытыми клиническими исследованиями без группы сравнения. Более того, в трех оставшихся исследованиях установлена высокая разнородность контрольных групп. В рандомизированном исследовании (Schwebke, 2013) эффективность Нео-Пенотрана Форте сравнивалась с пероральным метронидазолом (2 г, однократно) [23]. В рандомизированном исследовании (Cagayan, 2015) проводилось сравнение с 500 мг метронидазола в сочетании с 100 000 МЕ нистатина, а в исследовании (Бадикова, 2014) – с действием суппо-

Таблица 1. Исследования, включенные в настоящий мета-анализ

Table 1. Studies included in the meta-analysis

Исследование / Study	Этногруппа / Ethnic group	n	БВ / BV	ВК / VC	ТМ / TM
Regidor, 2018 [21]	Турчанки / Turkish	99	53	59	37
Peixoto, 2008 [22]	Бразильянки / Brazilians	73	70	9	3
Schwebke, 2013 [23]	Афроамериканки / Afro-Americans	18	0	0	18
Cagayan, 2015 [24]	Филиппинки / Filipinos	135	91	50	2
Бадикова / Badikova, 2014 [7]	Русские / Russians	42	42	0	0
Савельева / Savelyeva, 2016 [25]	Русские / Russians	53	53	53	0
Минаев / Minaev, 2015 [26]	Русские / Russians	50	50	0	0
Бицадзе / Bitsadze, 2016 [27]	Русские / Russians	122	51	71	0
Пестрикова / Pestrikova, 2014 [28]	Русские / Russians	24	24	24	0
Кедрова / Kedrova, 2014 [9]	Русские / Russians	42	42	0	0
Межевитинова / Mezhevitinova, 2014 [29]	Русские / Russians	80	56	13	0
Тихомиров / Tikhomirov, 2015 [30]	Русские / Russians	60	31	23	6
Taner, 2014 [31]	Турчанки / Turkish	35	25	5	0
Всего /		833	588	307	66

n – число пациенток, БВ – бактериальный вагиноз; ВК – внутривагинальный кандидоз; ТМ – трихомониаз.
n – number of patients, BV – bacterial vaginosis; VC – intravaginal candidiasis; TM – trichomoniasis.

зиториев на основе аскорбиновой кислоты [7, 24]. Очевидно, что все три группы сравнения клинически несопоставимы и соответствующие данные не могут быть использованы при проведении мета-анализа.

Высокая разнородность групп сравнения связана не только с частными задачами, которые ставятся той или иной исследовательской группой. Формирование «чистой» группы контроля затруднено по очевидным этическим соображениям, т.к. при этом подразумевается, фактически, исследование течения вагиноза без лечения пациенток, т.е. неявный отказ пациентке в необходимом лечении, несмотря на установленный диагноз БВ [32]. Выбор группы плацебо представляет собой отдельную трудность, т.к., например, витамин С или молочная кислота не являются плацебо. В действительности оба вещества являются патогенетическими средствами лечения БВ, способствующими нормализации pH и размножению лактобацилл [3]; аскорбиновая кислота, кроме того, тормозит формирование биопленок бактерий [4].

Наиболее целесообразным было бы использование двух контрольных групп – только метронидазол 750 мг/сут и только миконазола нитрат 200 мг/сут. Однако формирование таких контрольных групп на практике затруднено, т.к. реальное применение указанных дозировок метронидазола и миконазола по отдельности требует производства специальных фармацевтических форм для интравагинального введения именно с этими дозировками.

Поэтому, вследствие описанных выше технических трудностей, в настоящем мета-анализе в качестве контрольных

использовались условные «группы плацебо», равные по числу пациентов соответствующим группам пациентов, получавших терапию препаратом Нео-Пенотран Форте (Л). Будем считать, что положительная клиническая динамика встречается у 30% пациенток в контроле (напомним, что 30% – типичная встречаемость эффекта плацебо) [33]. В соответствии с клиническими данными по течению БВ, данная оценка весьма оптимистична, т.к. без активной фармакотерапии симптоматика БВ сохраняется по меньшей мере в течение нескольких месяцев (в среднем 64 суток) [24]. Соответственно, самопроизвольная ремиссия в течение всего лишь 7 суток терапии препаратом Нео-Пенотран Форте (Л) крайне маловероятна, а оценка эффекта плацебо в 30% существенно переоценивает вероятность спонтанной ремиссии бактериального вагиноза (которая вообще не встречается в клинической практике).

Для получения адекватных результатов мета-анализа необходимо также провести оценку однородности клинических характеристик выборок пациенток, которые включаются в мета-анализ. Нарушения клинической однородности выборок могут приводить к неадекватным результатам мета-анализов [34]. В настоящем исследовании мы оценивали клиническую однородность выборок методом анализа метрических сгущений и метрических карт [35]. Метод анализа метрических сгущений отличается высокой чувствительностью и позволяет определять кластеры («сгущения» точек), даже если различия в плотности точек не превышают нескольких процентов [36–38].

Различают два фундаментально различных, но комплементарных вида метрических карт: (1) метрическая карта признаков, точки которой соответствуют анализируемым клинико-лабораторным показателям и (2) метрическая карта

объектов, точки которой соответствуют анализируемым когортам пациентов. Признаком однородности когорт по изученным клинико-лабораторным показателям является существование единственного кластера точек на метрической карте признаков и единственного кластера на метрической карте объектов.

Для анализа однородности клинических характеристик исследованных когорт 13 клинических исследований препаратов Нео-Пенотрана Форте (Л) были построены метрические карты на основе 14 клинико-лабораторных показателей когорт: этногруппа, число пациентов с трихомониазом, с бактериальным вагинитом, с кандидозом, наличие на день 0 (D0) выделений, запаха, зуда, раздражения, ключевых клеток в выделениях, доза Нео-Пенотрана Форте (Л), количество лидокаина, наличие побочных эффектов, процент клинической эффективности терапии БВ, процент микробиологической эффективности терапии БВ. Данные показатели были выбраны исключительно исходя из наличия соответствующей информации в публикациях 13 клинических исследований. Наборы значений этих 14 показателей, описывающие каждую из 13 когорт, были преобразованы в 14-мерные вектора, расстояния между которыми вычислялись различными способами (в частности, метрика Колмогорова–Смирнова, Lp-метрика, инженерная полуметрика, метрика Фреше–Никодима). Вне зависимости от выбора способа расчета этих «расстояний между когортами» в результате анализа был найден только один кластер, включивший все 13 когорт (рис. 1). Этот результат позволяет утверждать, что изученные когорты однородны с точки зрения исследованных клинических характеристик и, таким образом, могут быть включены в настоящий мета-анализ.

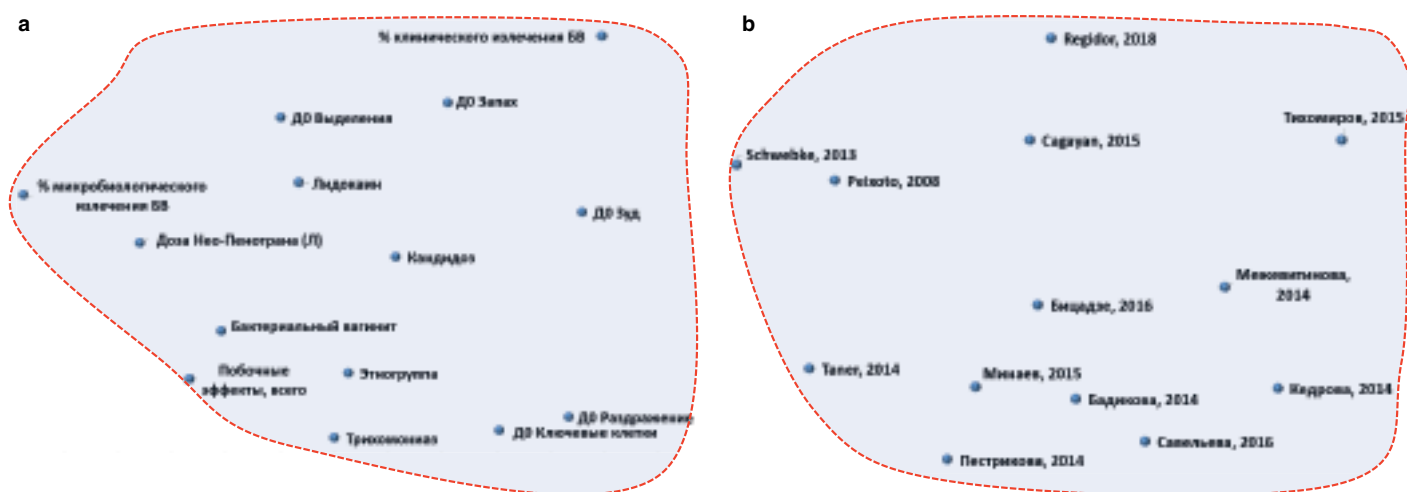


Рис. 1. Метрическая карта признаков (а) и метрическая карта объектов (когорт, б) для 14 клинико-лабораторных показателей когорт, взятых в мета-анализ. Метрическая карта представляет собой проекцию на плоскость матрицы расстояний между признаками (а) или между когортами (б). Точки, расположенные рядом на метрической карте (б), соответствуют когортам, более близким по клиническим характеристикам вовлеченных когорт. В случае обеих метрических карт анализ метрических сгущений (см. текст) позволил установить наличие единственного кластера признаков (выделен штрих-пунктиром на рис. 1, а) и единственного кластера когорт (штрих-пунктир на рис. 1, б), включившего 13 из 13 когорт.

Fig. 1. A metric map of signs (a) and a metric map of objects (cohorts, b) for 14 clinical-laboratory parameters of cohorts included in the meta-analysis. The metric map is a plane projection of the matrix of distances between the signs (a) or between the cohorts (b). Points closely located on the metric map (b) correspond to the cohorts that are closer by the clinical characteristics of involved cohorts. In case of both metric maps, analysis of metric clusters (see the text) permitted to establish the presence of the only sign cluster (shown by the dashed line on Fig. a) and the only cohort cluster (dashed line on Fig. b) that included 13 out of 13 cohorts.

Таблица 2. Доверительные результаты мета-анализа эффектов терапии БВ препаратом Нео-Пенотран Форте (Л) по различным исходам

Table 2. Confidence results of the meta-analysis of effects of BV therapy with Neo-Penotran Forte (L) for different outcomes

Исход / Outcome	m	n	Терапия / Therapy	Контроль / Control	p	ОР / RR	95% ДИ / 95% CI
Клиническое выздоровление после лечения БВ / Clinical recovery after BV treatment	13	833	534	182	2,46E-91	17,26	12,8–23,3
Микробиологическая эффективность терапии БВ / Microbiological effectiveness of BV therapy	13	833	544	136	8,2E-121	30,48	22–42,2
Выделения / Discharge	7	519	36	262	1,86E-60	0,05	0,03–0,07
Неприятный запах / Unpleasant odour	7	519	31	255	3,56E-61	0,04	0,03–0,06
Зуд / Itching	5	355	14	133	4,67E-28	0,06	0,03–0,11
Микробиологическая эффективность терапии ТМ / Microbiological effectiveness of TM therapy	5	196	64	18	2,62E-07	5,02	2,82–8,95
«Ключевые» клетки / «Clue» cells	6	407	14	153	5,11E-35	0,05	0,03–0,08
Микробиологическая эффективность терапии ВК / Microbiological effectiveness of VC therapy	6	505	210	72	2,44E-34	14,26	9,1–22,3

m – число исследований. m – number of studies.

Был проведен анализ ассоциаций между приемом Нео-Пенотрана Форте (Л) и риском различных патологических состояний (см. Методы). В результате проведения мета-анализа были подтверждены ассоциации между приемом препаратов и достоверным снижением частоты патологических вагинальных выделений (в 20 раз, ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,07), неприятного запаха (в 25 раз, ОР 0,04, 95% ДИ 0,04–0,13), вагинального зуда (в 17 раз, ОР 0,06, 95% ДИ 0,03–0,11) и содержания «ключевых» клеток в препаратах вагинальных выделений (в 20 раз, ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,09) в динамике лечения. Терапия препаратом Нео-Пенотран Форте (Л) значительно повышала шансы клинического выздоровления БВ (в 17 раз, ОР 17,3, 95% ДИ 12,8–23,3), микробиологической эффективности терапии БВ (в 30 раз, ОР 30,5, 95% ДИ 22,0–42,2), а также эффективности терапии кандидоза (в 14 раз, ОР 14,3, 95% ДИ 9,1–22,3) или трихомониаза (в 5 раз, ОР 5,02, 95% ДИ 2,82–8,95). Оценки статистической достоверности при использовании подхода к выбору контрольной группы, описанного в Методах, приведены в табл. 2.

Мета-анализ подтвердил, что при использовании Нео-Пенотрана Форте (Л) в течение одной недели подавляющее большинство пациенток (в среднем по выборке – 91%) достигали клинического выздоровления после лечения БВ в соответствии с критериями Амселя (13 исследований, $n = 833$, ОР 17,3, 95% ДИ 12,8–23,3, $p = 2,46E-91$, рис. 2).

Мета-анализ эффектов терапии БВ препаратом Нео-Пенотран Форте (Л) по отдельным симптомам подтвердил, что достижение клинической ремиссии сопровождается резким снижением частоты встречаемости таких симптомов, как патологические выделения, неприятный запах и зуд. Патологические выделения из половых путей женщин являются наиболее частой причиной обращения пациенток в женские клиники и самым частым симптомом вульвовагинальных инфекций (БВ, ВК, ТМ и аэробный вагинит). Мета-анализ указал на существенное (в 25 раз) снижение шансов наличия у пациентки выделений после терапии Нео-Пенотраном Форте (Л) (7 исследований, $n = 519$, ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,07, $p = 1,86E-60$, рис. 3).

Мета-анализ эффектов терапии БВ препаратами Нео-Пенотран Форте (Л) также подтвердил существенное (в 25 раз) снижение частоты встречаемости неприятного за-

паха (7 исследований, $n = 519$, ОР 0,04, 95% ДИ 0,03–0,06, $p = 3,56E-61$, рис. 4) и снижение частоты встречаемости зуда в 17 раз (5 исследований, $n = 355$, ОР 0,06, 95% ДИ 0,03–0,11, $p = 4,67E-28$, рис. 5).

Положительная клиническая динамика терапии БВ вагинальными суппозиториями Нео-Пенотрана Форте (Л), отражаемая по отдельным симптомам и по критерию Амселя, сопровождалась положительной динамикой данных микроскопического исследования по Нудженту (13 исследований, $n = 833$, ОР 30,48, 95% ДИ 22–42,2, $p = 8,2E-121$, рис. 6) и снижением частоты выявления «ключевых» клеток в препаратах в 20 раз (6 исследований, $n = 269$, ОР 0,05, 95% ДИ 0,03–0,09, $p = 4,6E-29$, рис. 7). Кроме того, мета-анализ подтвердил эффективность препаратов Нео-Пенотран Форте (Л) для лечения кандидоза и трихомониаза.

Вульвовагинальный кандидоз (диагнозы по МКБ-10 В37.3 «Кандидоз вульвы и вагины», В37.4 «Кандидоз других урогенитальных локализаций», В37.9 «Кандидоз неуточненный», N73.3 «Подострый и хронический вагинит», N76.0 «Острый вагинит», N77.1 «Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях» и др.) – инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища, вызванная заражением грибами рода *Candida*. Мета-анализ подтвердил микробиологическое излечение от ВК при использовании Нео-Пенотрана Форте (Л) (6 исследований, $n = 292$, ОР 14,26, 95% ДИ 9,1–22,3, $p = 2,44E-34$, рис. 8).

Мета-анализ эффектов терапии препаратами Нео-Пенотран Форте (Л) также подтвердил достоверное повышение шансов микробиологического излечения от трихомониаза (5 исследований, $n = 82$, ОР 5,02, 95% ДИ 2,82–8,95, $p = 2,62E-07$, рис. 9). *Trichomonas vaginalis* вызывает до 25% случаев вагинита и сопровождается пенистыми выделениями, pH > 4,5 (70% случаев), точечной микрогеморрагией шейки матки (25% случаев) и выявлением подвижных трихомонад при микроскопическом исследовании нативных препаратов вагинальных выделений (50–75% случаев) [1].

В ходе мета-анализа была собрана информация о некоторых побочных эффектах, которые встречались у пациенток, получавших терапию препаратами Нео-Пенотран Форте (Л) (металлический вкус, тошнота, головокружение, головная боль, диарея, дисменорея, боли в животе). К сожалению,

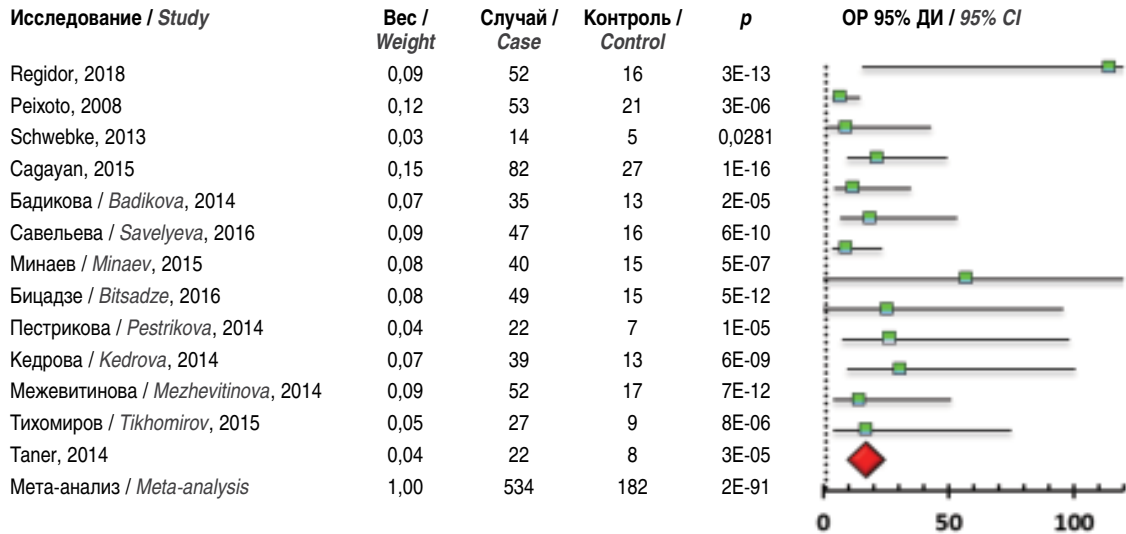


Рис. 2. Мета-анализ исследований по исходу «Клиническое выздоровление после лечения БВ».

Fig. 2. Meta-analysis of studies for the outcome «Clinical recovery after BV therapy».



Рис. 3. Мета-анализ исследований по исходу «Выделения».

Fig. 3. Meta-analysis of studies for the outcome «Discharge».



Рис. 4. Мета-анализ исследований по исходу «Неприятный запах».

Fig. 4. Meta-analysis of studies for the outcome «Unpleasant odour».

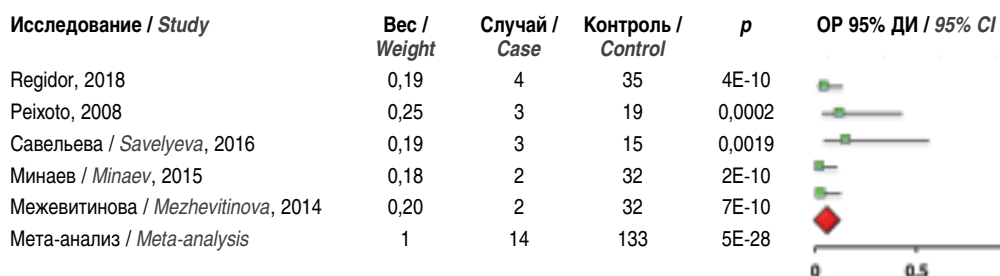


Рис. 5. Мета-анализ исследований по исходу «Зуд».

Fig. 5. Meta-analysis of studies for the outcome «Itching».

Нео-Пенотран® Форте Л

лидокаин 100 мг + метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг⁵



ЭКСПЕРТ⁴ В ТЕРАПИИ вагинальных инфекций

Первая линия терапии вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища^{4,7}

- Широкий спектр действия¹
- Способствует снятию боли, зуда и отечности в первые минуты после введения²
- Предотвращает рецидивирование, разрушая биопленки^{3,6}
- Включен в Федеральные клинические рекомендации РОАГ, 2019⁴



1. Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р., Бровкина Т. В. и др. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. Гинекология. 2014; 5: 43–47.
2. Адаптировано: А. Г. Кедрова. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища. Гинекология. 2014; 01.
3. О чем молчат женщины? Диспареуния и репродуктивное здоровье: информационный бюллетень / М. Р. Оразов, Ю. А. Бриль; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 24 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (издание 2), Москва, 2019 г., РОАГ.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-Пенотран® Форте Л – ЛП-000486.
6. S. Gebremedhin, B. Dorocka-Bobkowska. Miconazole activity against candida biofilms developed on acrylic discs. Journal of physiology and pharmacology 2014; 65; 4: 593–600.
7. Клинические рекомендации: Акушерство и гинекология, 4-е изд., перераб. и доп., под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: GEOTAR-Медиа, 2019.

Краткая инструкция Нео-Пенотран® Форте Л. Регистрационный номер: ЛП 000486-190516. Группировочное название: метронидазол + миконазол + лидокаин. Лекарственная форма: суппозитории вагинальные. Состав. Каждый суппозиторий вагинальный содержит активные вещества: метронидазол (микронизированный) – 750,00 мг; миконазола нитрат (микронизированный) – 200,0 мг; лидокаин – 100,0 мг. Вспомогательные вещества: витепсол. Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопаразитарное средство + противогрибковое средство). Код АТХ: G01AF20. Показания к применению: лечение вагинита, вызванного возбудителями родов Candida, Trichomonas и Gardnerella (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, бактериальный вагиноз), смешанная вагинальная инфекция. Противопоказания: повышенная чувствительность к имидазолам, к производным нитроимидазола, а также к другим компонентам препарата; раннее было «гиперчувствительность к компонентам препарата». Органические поражения центральной нервной системы (ЦНС), в т.ч. эпилепсия. Нарушения координации движений; лейкопения (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы. Интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. При рецидивирующем заболевании или вагинитах, резистентных к другому лечению, возможно продлить курс лечения до 14 дней. Побочное действие: обычно препарат Нео-Пенотран® Форте Л хорошо переносится. При применении препарата возможны побочные эффекты. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, запор, потеря аппетита, тошнота, рвота, воспаление слизистой оболочки полости рта, нарушение вкусовых ощущений, сухость во рту, панкреатит (обратимые случаи), изменение цвета языка / «обложенный язык». Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, утомляемость, головокружение, судороги, периферическая сенсорная нейропатия, сообщалось о развитии энцефалопатии (например, спутанности сознания) и подострого мозжечкового синдрома (нарушение координации и синергизма движений, атаксия, дизартрия, нарушения походки, нистагм и тремор), которые проходят после отмены метронидазола. Нарушения психики: психотические расстройства, включая спутанность сознания, галлюцинации, подавление настроения, раздражительность, повышенная возбудимость. Нарушения со стороны органа зрения: преходящее нарушение зрения, такое как диплопия, миопия, расплывчатость контуров предметов, снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, нейропатия/неврит зрительного нерва. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности «печеночных» ферментов, развитие холестатического или смешанного гепатита и гепатоцеллюлярного поражения печени, иногда сопровождающегося желтухой. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, крапивница, пустулезная кожная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: возможно окрашивание мочи в коричнево-красный цвет, дизурия, полиурия, цистит, недержание мочи. Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, анафилактический шок.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ К ПРЕПАРАТУ.

NP/RU/012019/18

ООО «Ацино Рус», 127055, г. Москва, ул. Палиха, д. 10, стр. 3, оф. 2.1. Тел. + 7 (495) 502 92 47, e-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

Организация, принимающая претензии по препарату Нео-Пенотран® Форте Л на территории РФ: Представительство компании «Эксэлтис Хелскеа», СЛ, 119049, Россия, г. Москва, Якиманский пер., д. 6. Телефон + 7 (495) 648 39 47, contact.Moscow@exeltis.com

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

 **acino**

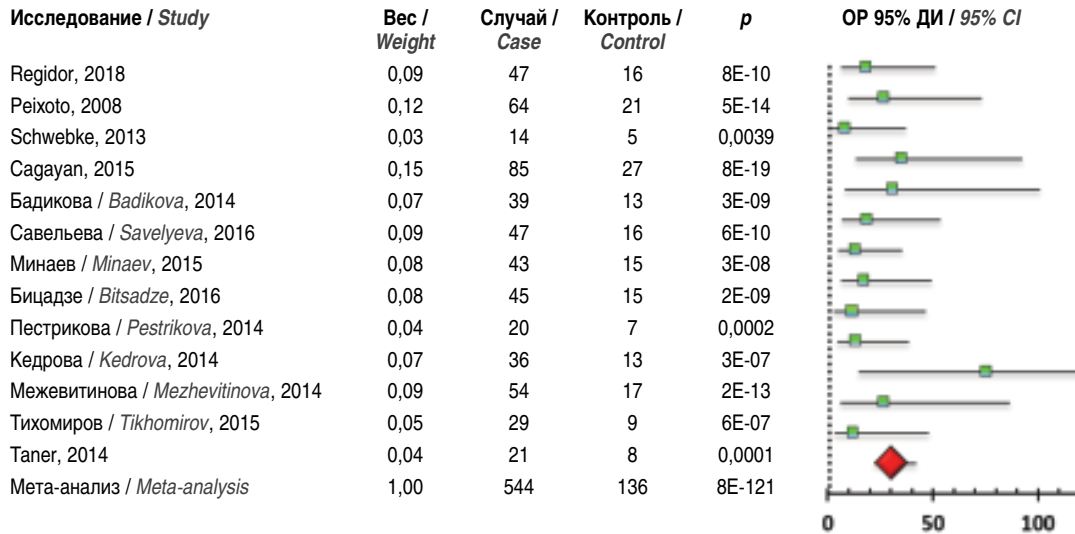


Рис. 6. Мета-анализ исследований по исходу «Микробиологическая эффективность терапии БВ».

Рис. 6. Meta-analysis of studies for the outcome «Microbiological effectiveness of BV therapy».



Рис. 7. Мета-анализ исследований по исходу «“Ключевые” клетки».

Рис. 7. Meta-analysis of studies for the outcome «“Clue” cells».



Рис. 8. Мета-анализ исследований по исходу «Микробиологическая эффективность терапии кандидоза».

Рис. 8. Meta-analysis of studies for the outcome «Microbiological effectiveness of therapy for candidiasis».

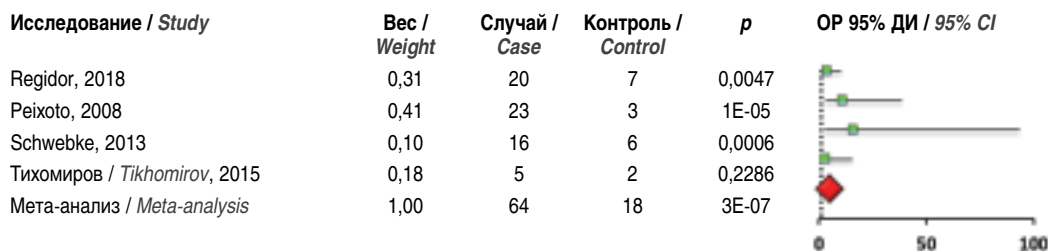


Рис. 9. Мета-анализ исследований по исходу «Микробиологическая эффективность терапии трихомониаз».

Рис. 9. Meta-analysis of studies for the outcome «Microbiological effectiveness of therapy for trichomoniasis».

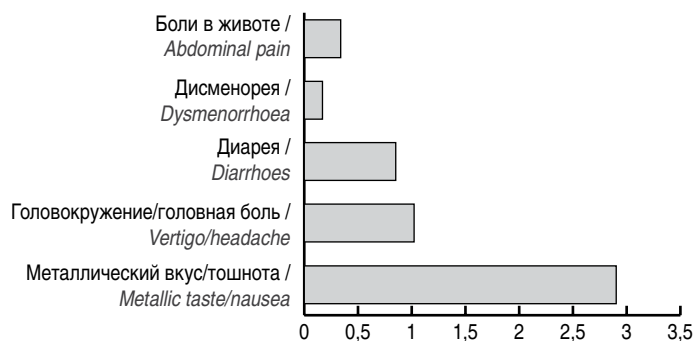


Рис. 10. Частота встречаемости различных побочных эффектов терапии Нео-Пенотраном Форте, % (6 исследований, $n = 404$). В целом по объединенной выборке побочные эффекты отмечены у 5,2% пациенток.

Fig. 10. Incidence rate of various side effects of therapy with Neo-Penotran Forte, % (6 studies, $n = 404$). Overall, side effects were noted in 5.2% of patients in the unified sample.

в большинстве исследований, вошедших в мета-анализ, указывается, что «серьезные побочные эффекты отсутствовали», без какой-либо количественной детализации того, что именно тот или иной автор публикации понимает под словом «серьезные». Отсутствие групп плацебо-сравнения также затрудняет оценку достоверности взаимосвязи этих эффектов с приемом препарата. В целом по объединенной выборке указанные побочные эффекты отмечались у небольшого процента участниц и не приводили к прерыванию терапии (рис. 10).

У пациенток с БВ и с жалобами на боль, зуд, жжение, дискомфорт во влагалище и в области промежности, периодическими дизурическими явлениями может быть использован препарат Нео-Пенотран Форте Л. Быстрое купирование болевого синдрома, обычно проявляющегося в виде жжения, зуда, отека, гиперемии преддверия влагалища и тканей промежности, позволило достигнуть максимальной комплаентности во время лечения и добиться не только клинического, но и микробиологического эффекта [9]. Купирование симптомов у всех пациенток отмечалось в течение 1–2 сут, так что у пациенток вообще не отмечалось побочных болевых эффектов в сравнении с Нео-Пенотраном Форте без лидокаина [30].

В заключение отметим, что одно из клинических исследований, не включенных в настоящий мета-анализ, указало на перспективы применения Нео-Пенотрана Форте в профилактике БВ. В публикации [15] была изучена группа пациенток 18–45 лет с ВИЧ-отрицательным статусом и с одной или более вагинальными инфекциями, в т.ч. БВ, ВК и ТМ. Группа пациенток была рандомизирована на применение Нео-Пенотрана Форте ($n = 118$) или плацебо ($n = 116$) курсом 5 суток раз в месяц в течение 12 месяцев. Такая процедура привела к снижению относительного риска заболеваемости БВ на 35% по сравнению с плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,87).

Заключение

Бактериальный вагиноз – это чаще всего рецидивирующее заболевание, протекающее с формированием бакте-

риальных пленок. Лечение биопленочного бактериального вагиноза – очень сложная задача. Поиск препаратов, способных быстро купировать симптомы заболевания и привести к элиминации анаэробных микроорганизмов с восстановлением лактобациллярной микрофлоры, представляется чрезвычайно актуальным. А проведение мета-анализов позволяет объективно оценить результаты исследований клинической и микробиологической эффективности существующих препаратов с участием большого количества исследователей и пациентов.

В работе представлены результаты мета-анализа клинических исследований по использованию препаратов Нео-Пенотран Форте (метронидазол 750 мг, миконазол 200 мг) и Нео-Пенотран Форте Л (метронидазол 750 мг, миконазол 200 мг, лидокаин 100 мг) для терапии БВ. В мета-анализ вошли данные 13 клинических исследований ($n = 833$). Возраст пациенток составил 32 ± 7 лет (95% ДИ 17–49), все пациентки применяли суппозитории Нео-Пенотран Форте (9 исследований) или Нео-Пенотран Форте Л (4 исследования) в течение 7 суток. Проведенный мета-анализ подтвердил ассоциацию между приемом препаратов и снижением частоты патологических вагинальных выделений (ОР 0,05, т.е. в 20 раз), неприятного запаха (ОР 0,04, т.е. в 25 раз), вагинального зуда (ОР 0,06, т.е. в 17 раз) и содержания «ключевых» клеток в препаратах вагинальных выделений (ОР 0,05, т.е. в 20 раз) в динамике лечения. Терапия препаратом Нео-Пенотран Форте (Л) значительно повышала шансы клинического выздоровления от БВ (в 17 раз), микробиологическую эффективность терапии БВ (в 30 раз), а также терапии кандидоза (в 14 раз) или трихомониаза (в 5 раз). В объединенной выборке незначительные побочные эффекты (металлический вкус во рту, тошнота, головокружение, головная боль, транзиторная диарея, дисменорея, боли в животе) отмечались у небольшого процента участниц и не приводили к прерыванию терапии. Значения перечисленных выше показателей эффективности существенно не отличались между препаратами Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л. Однако при использовании Нео-Пенотрана Форте Л быстрее купировались такие симптомы, как болезненные ощущения в области вульвы и влагалища, чувство жжения, зуд, что обусловлено наличием лидокаина в составе препарата. Результаты проведенного мета-анализа подтвердили высокую эффективность и безопасность интравагинального применения метронидазола и миконазола в составе препаратов Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л для лечения бактериального вагиноза.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022 и 18-07-00929.

Financial support

The study was conducted with the support of the RFBR grants 18-07-01022 and 18-07-00929.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. Plourd DM. Practical Guide to Diagnosing and Treating Vaginitis. Medscape Womens Health. 1997 Feb;2(2):2.
2. Белоцерковцева ЛД, Панкратов ВВ, Давыдов АИ. Лечение кандидозного вульвовагинита с позиций антимикотической резистентности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(6):61-5.
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гарасько ЕВ. Физиологические и молекулярные механизмы топического воздействия аскорбиновой кислоты на вагинальную флору. Гинекология. 2010;12(5):9-15.
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гарасько ЕА. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты. Гинекология. 2010;12(6):12-7.
5. Давыдов АИ, Новрузова НХ, Пашков ВМ. Принципы лечения пациенток с полипами эндометрия и сопутствующим кандидозным вульвовагинитом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(6):61-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-6-61-68
6. Шипицына ЕВ, Хуснутдинова ТА, Рыжкова ОС, Крысанова АА, Будилковская ОВ, Рыбина ЕВ, и др. Сравнение эффективности диагностики бактериального вагиноза по клиническим признакам с результатами лабораторных исследований. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;4:76-82. DOI: 10.17816/JOWD65476-82
7. Бадикова НС, Кира ЕФ. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-пенотран форте и Вагинорм С. Медицинский вестник Юга России. 2014;(2):30-3. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33
8. Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis. JAMA. 1992 Jul 1; 268(1):92-5.
9. Кедрова АГ. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища. Гинекология. 2014;16(1):123-6. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/ratsionalnaya_farmakoterapiya_osnovnykh_zabolevaniy_vlagalishcha/
10. Clarke M (ed). Cochrane Reviewers' Handbook 5.3. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2014.
11. Torshin IYu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA. 2007.
12. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
13. Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Громова ОА, Тетрушвили НК, Коденцова ВМ, Малявская СИ, и др. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет. Медицинский алфавит. 2018;2(21):6-19.
14. Карапетян ТЭ, Муравьева ВВ, Анкирская АС, Любасовская ЛА, Припутневич ТВ. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности. Гинекология. 2017;19(6):11-5. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15
15. McClelland RS, Balkus JE, Lee J, Anzala O, Kimani J, Schwebke J, et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. J Infect Dis. 2015 Jun 15;211(12):1875-82. DOI: 10.1093/infdis/jiu818. Epub 2014 Dec 19.
16. Доброхотова ЮЭ, Ибрагимова ДМ, Венедиктова МГ. Результаты исследования эффективности и безопасности Нео-пенотран Форте Л. Фарматека. 2016;3:54-6. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32701>
17. Покуль ЛВ, Чугунова НА, Пенжоян ИЛ. Клинико-иммунологическая оценка состояния шейки матки после ее радиохирургической конизации и проведения медикаментозной профилактики гнойно-септических осложнений. Гинекология. 2016;18(1):49-53.
18. Huseyinova L, Toykulyeva MB, Ozyurt E, Danilyans IL, Baktir G. Absorption and tolerability of neo-penotran forte and neo-penotran forte-L pessaries in healthy volunteers. World Conference on Vaginitis. 10-13 January, 2004, Costa Rica.
19. Ливень ЛА. Результаты применения комбинированного препарата Нео-Пенотран Форте Л в терапии атрофического вагинита после влагалищных реконструктивных операций по поводу пролапса тазовых органов у женщин. Новосибирский государственный медицинский университет. (Неопубликованные данные).
20. Ибрагимова ДМ. Особенности предоперационной подготовки больных к гинекологическим операциям (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2019;3:213-6. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-213-216
21. Regidor PA, Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, Baktir G, Zeylan S, et al. Treatment and prevention of trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis with a new 7-day regime containing metronidazole and miconazole in a single vaginal pessary. IJMDAT 2018;1(1):e118.
22. Peixoto F, Camargos A, Duarte G, Linhares I, Bahamondes L, Petracco A. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Sep;102(3):287-92. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18603245
23. Schwebke JR, Lensing SY, Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis. 2013 Sep;40(9):710-4. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5
24. Cagayan S, Bravo S, Fallarme A, Sison O, Gabaldon M. Randomized, single-blinded comparison of efficacy, safety and tolerability of metronidazole 750 mg / miconazole 200 mg vaginal suppository vs. metronidazole 500 mg / nystatin 100,000 IU vaginal suppository in the treatment of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and mixed vaginal infections. PJOG. 2015;39(3):14-21.
25. Савельева ИВ, Полянская ИБ. Возможности комбинированной терапии у больных бактериальным вагинозом в сочетании с кандидозным вульвовагинитом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;3:69-72.
26. Минаев НН, Провоторова ТВ. Отдаленные результаты применения препарата Нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. Молодой ученый. 2015;6(86):283-7.
27. Бицадзе ВО, Радецкая ЛС. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. Гинекология. 2016;18(6):56-60.
28. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Ковалева ТД, Лосева ЕВ, Сбитнева ЛВ. Выбор рациональной тактики лечения бактериального вагиноза. Гинекология. 2014;4:11-3.
29. Межевитинова ЕА, Абакарова ПР, Бровкина ТВ, Погосян ШМ, Хлебкова ЮС. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). Гинекология. 2014;5:43-7.
30. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Султанова ДА. Клиническая картина и лечение хронического вульвовагинита у молодых женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(2):22-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26
31. Taner CE, Elveren B, Mun S, Aydemir S. Efficacy and tolerability of local metronidazole & miconazole nitrate and lidocaine combination in common vaginal infections. (Неопубликовано).
32. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и минералы – между Сциллой и Харидой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: Издательство МЦНМО, 2013.
33. Zion SR, Crum AJ. Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. Int Rev Neurobiol. 2018;138:137-60. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.02.002
34. Торшин ИЮ, Громова ОА, Кобалава ЖД. О репрессиях ω-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019;12(2): 91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114

35. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетрушвили НК, Коденцова ВМ, Галустьян АН, Курицына НА, и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156-68. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168
36. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
37. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96.
38. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.
14. Karapetyan TE, Muravieva VV, Ankirskaya AS, Lyubasovskaya LA, Pripitnevich TV. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. *Gynecology*. 2017;19(6):11-5. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15 (In Russian).
15. McClelland RS, Balkus JE, Lee J, Anzala O, Kimani J, Schwebke J, et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment With High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J Infect Dis*. 2015 Jun 15;211(12):1875-82. DOI: 10.1093/infdis/jiu818. Epub 2014 Dec 19.
16. Dobrokhotova YuE, Ibragimova DM, Venediktova MG. Results of the evaluation of the efficacy and safety of Neo-penotran Forte L. *Pharmateca*. 2016;3:54-6. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/32701> (In Russian).
17. Pokul LV, Chugunova NA, Penzhoyan IL. Clinical and immunological assessment of the state of the cervix after radiosurgical conization and medical prophylaxis of septic complications. *Gynecology*. 2016;18(1):49-53. (In Russian).
18. Huseyinova L, Toykulyeva MB, Ozyurt E, Danilyans IL, Baktir G. Absorption and tolerability of neo-penotran forte and neo-penotran forte-L pessaries in healthy volunteers. *World Conference on Vaginiti*. 10-13 January, 2004, Costa Rica.
19. Piven' LA. Rezul'taty primeneniya kombinirovannogo preparata Neo-Penotran Forte L v terapii atroficheskogo vaginita posle vlagalishchnykh rekonstruktivnykh operatsii po povodu prolapsa tazovykh organov u zhenshchin. (Neopublikovannyye dannyye). (In Russian).
20. Ibragimova DM. Preoperative care in gynecological surgery (clinical case). *RMZh. Mat' i ditya*. 2019;3:213-6. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-213-216 (In Russian).
21. Regidor PA, Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, Baktir G, Zeylan S, et al. Treatment and prevention of trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis with a new 7-day regime containing metronidazole and miconazole in a single vaginal pessary. *IJMDAT* 2018;1(1):e118.
22. Peixoto F, Camargos A, Duarte G, Linhares I, Bahamondes L, Petracco A. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Sep;102(3):287-92. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18603245
23. Schwebke JR, Lensing SY, Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis*. 2013 Sep;40(9):710-4. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5
24. Cagayan S, Bravo S, Fallarme A, Sison O, Gabaldon M. Randomized, single-blinded comparison of efficacy, safety and tolerability of metronidazole 750 mg / miconazole 200 mg vaginal suppository vs. metronidazole 500 mg / nystatin 100,000 IU vaginal suppository in the treatment of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis, and mixed vaginal infections. *PJOG*. 2015;39(3):14-21.
25. Savelyeva IV, Polyanskaya IB. Possibilities for combined therapy in patients with bacterial vaginosis concurrent with vulvovaginal candidiasis. *Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist*. 2016;3:69-72. (In Russian).
26. Minaev NN, Provotorova TV. Otdalennyye rezul'taty primeneniya preparata Neo-penotran forte dlya lecheniya patsientok s bakterial'nym vaginozom. *Molodoi uchenyi*. 2015;6(86):283-7. (In Russian).
27. Bitsadze VO, Radetskaya LS. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Gynecology*. 2016;18(6):56-60. (In Russian).
28. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Kovaleva TD, Loseva EV, Sbitneva LV. Choice of rational tactics of treatment of bacterial vaginosis. *Gynecology*. 2014;4:11-3. (In Russian).
29. Mezhevitanova EA, Abakarova PR, Brovkina TV, Poghosyan ShM, Khlebkova YuS. Genital infections and local medications of complex use (application experiences). *Gynecology*. 2014;5:43-7. (In Russian).
30. Chebotaryova YuYu, Kostoeva ZA, Sultanova DA. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in young women. *Vopr. ginekol. akus. perinatol.*

References

На утверждение

- Plourd DM. *Practical Guide to Diagnosing and Treating Vaginitis*. Medscape Womens Health. 1997 Feb;2(2):2.
- Belotserkovtseva LD, Pankratov VV, Davydov AI. Treatment of candidal vulvovaginitis from the positions of antimycotic resistance. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2015;14(6):61-5. (In Russian).
- Gromova OA, Torshin IYu, Garas'ko EV. Fiziologicheskie i molekulyarnye mekhanizmy topicheskogo vozdeistviya askorbinovoi kisloty na vaginal'nyu floru. *Gynecology*. 2010;12(5):9-15. (In Russian).
- Gromova OA, Torshin IYu, Garas'ko EA. Molekulyarnye mekhanizmy razrusheniya bakterial'nykh plenok pri topicheskom primenenii askorbinovoi kisloty. *Gynecology*. 2010;12(6):12-7. (In Russian).
- Davydov AI, Novruzova NK, Pashkov VM. Principles of treating patients with endometrial polyps and concomitant vulvovaginal candidiasis. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2016;15(6):61-8. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-6-61-68 (In Russian).
- Shipitsina EV, Khusnutdinova TA, Ryzhkova OS, Krysanova AA, Budilovskaya OV, Rybina EV, et al. Comparison of diagnostics of bacterial vaginosis according to clinical signs with results of laboratory investigations. *Journal of obstetrics and woman disease*. 2016;4:76-82. DOI: 10.17816/JOWD65476-82 (In Russian).
- Badikova NS, Kira EF. Effective and safe monotherapy with intravaginal Neo-penotran forte and Vaginorm C suppositories. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(2):30-3. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-2-30-33 (In Russian).
- Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis. A meta-analysis. *JAMA*. 1992 Jul 1; 268(1):92-5.
- Kedrova AG. Rational pharmacotherapy of major vaginal diseases. *Gynecology*. 2014;16(1):123-6. Available at: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/ratsionalnaya_farmakoterapiya_osnovnykh_zabolevaniy_vlagalishcha/ (In Russian).
- Clarke M (ed). *Cochrane Reviewers' Handbook 5.3*. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Torshin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA. 2007.
- Torshin IYu. *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
- Torshin IYu, Limanova OA, Gromova OA, Tetruashvili NK, Kodentsova VM, Malyavskaya SI, et al. Metric analysis of data on relationship between indicators

- (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2018;17(2):22-6. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26 (In Russian).
31. Taner CE, Elveren B, Mun S, Aydemir S. Efficacy and tolerability of local metronidazole & miconazole nitrate and lidocaine combination in common vaginal infections. (Neopublikovano).
 32. Gromova OA, Torshin IYu. Vitaminy i mineraly – mezhdru Stsiloi i Kharibdoi: o miskontseptsyakh i drugikh chudovishchakh. Moscow: "MTsNMO" Publ., 2013. (In Russian).
 33. Zion SR, Crum AJ. Mindsets Matter: A New Framework for Harnessing the Placebo Effect in Modern Medicine. *Int Rev Neurobiol*. 2018;138:137-60. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.02.002
 34. Torshin IYu, Gromova OA, Kobalava ZhD. Concerning the "repression" of ω -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2019;12(2):91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 (In Russian).
 35. Torshin IYu, Gromova OA, Tetrushvili NK, Kodentsova VM, Galustyan AN, Kuritsyna NA, et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:156-68 DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168 (In Russian).
 36. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
 37. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(3):483-96.
 38. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16-28.

Информация о соавторах:

Баранов Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
 Телефон: (495) 438-9492
 E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН
 Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
 Телефон: (812) 679-5551
 E-mail: tapnatalia@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Савичева Алевтина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом медицинской микробиологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
 Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
 Телефон: (812) 325-3220
 E-mail: savitcheva@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>

Прилепская Вера Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
 Телефон: (495) 438-1844
 E-mail: vprilepskaya@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-39937629>

Межевитинова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4
 Телефон: (495) 438-7747
 E-mail: mejevitinova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>

Пивень Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Новосибирского государственного медицинского университета, заведующая Областным перинатальным центром, заведующая гинекологическим отделением Государственной областной клинической больницы
 Адрес: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
 Телефон: (383) 226-16-66
 E-mail: Ludmilapiv@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2205-3982>

Калачева Алла Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Ивановской государственной медицинской академии
 Адрес: 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8
 Телефон: (4932) 41-6525
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
 Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
 Телефон: (499) 135-2489
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Information about co-authors:

Igor I. Baranov, MD, PhD, DSc, professor, head of the division of research and educational programmes, department of the organisation of research work, V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Vice-President of the Russian Society of Obstetricians-Gynaecologists
 Address: 4 Akad. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 438-9492
 E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Natalya I. Tapil'skaya, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the department of assisted reproductive technologies, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Russian Academy of Sciences
 Address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation
 Phone: (812) 679-5551
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Alevtina M. Savitcheva, MD, PhD, DSc, professor, head of the medical microbiology department, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, head of the department of clinical laboratory diagnosis, Saint Petersburg State Paediatric Medical University
 Address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation
 Phone: (812) 325-3220
 E-mail: savitcheva@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>

Vera N. Prilepskaya, MD, PhD, DSc, professor, deputy director for research, head of the research and polyclinical division, V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
 Address: 4 Akad. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 438-1844
 E-mail: vprilepskaya@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-39937629>

Elena A. Mezhevitinova, MD, PhD, DSc, leading research fellow at V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology
 Address: 4 Akad. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 438-7747
 E-mail: mejevitinova@mail.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>

Lyudmila A. Piven, MD, PhD, associate professor at the department of obstetrics and gynaecology, Novosibirsk State Medical University, head of the Regional Perinatal Centre, head of the gynaecological department, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
 Address: 130 Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation
 Phone: (383) 226-16-66
 E-mail: Ludmilapiv@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2205-3982>

Alla G. Kalacheva, MD, PhD, associate professor at the department of pharmacology, Ivanovo State Medical Academy
 Address: 8 Sheremetevskii pr., Ivanovo, 153000, Russian Federation
 Phone: (4932) 41-6525
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences
 Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
 Phone: (499) 135-2489
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>