

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ НИЖНІХ ВІДДІЛІВ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Неспецифічні вагініти і бактеріальний вагіноз (БВ) упродовж багатьох років становлять актуальну проблему акушерсько-гінекологічної практики. Хоча ці патології не загрожують життю пацієнтки, однак доведено зв'язок інфекційних процесів нижніх відділів геніталій із невиношуванням вагітності, передчасними пологоми, інфікуванням плода і новонародженого, розвитком хронічних запальних захворювань органів малого таза, післяпологовими гнійно-септичними захворюваннями, дисплазією шийки матки, післяопераційними запальними ускладненнями [1].

Питання лікування змішаних генітальних інфекцій і попередження зумовлених ними порушень репродуктивного здоров'я протягом останніх десятиліть не втрачають медико-соціальної значущості. Це пов'язано як із високою частотою мікст-інфекцій, відсутністю патогномонічних клінічних проявів, так і зі сталою частотою інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, генітальний герпес, трихомоніаз тощо) [2].

Поряд із високою ефективністю сучасних амбулаторних діагностично-лікувальних технологій існує проблема запальних ускладнень, які зустрічаються в 0,6–2,5% випадків, що потребує вдосконалення наявних методів їх профілактики. Оскільки в сучасних умовах широко розповсюджені порушення стану мікробіоти піхви, оцінка ймовірності інфекційно-запальних ускладнень є особливо актуальною. Частота виявлення вагінального дисбактеріозу коливається від 24% у практично здорових жінок до 61% в пацієнток із різноманітною гінекологічною патологією [2].

Стосовно вибору лікарських засобів сучасні тенденції терапії різних захворювань ґрунтуються на принципі «необхідності й достатності». У той же час аналіз підходів до лікування запальних процесів нижніх відділів статевих органів виявляє проблему поліпрагмазії – одночасного призначення препаратів, прогнозувати фармакокінетичний і фармакодинамічний ефект яких важко, а інколи просто неможливо. Отже, особливого значення

в профілактиці запальних процесів геніталій набуває застосування максимально ефективних антисептиків, які дозволили б забезпечити безпосередній профілактично-терапевтичний вплив та попередження рецидивів, уникаючи нерационального використання значної кількості препаратів [9].

Інтравагінальне введення лікарських засобів при запальних захворюваннях нижніх відділів статевих органів дозволяє зменшити дозу препарату при забезпеченні максимально ефективного впливу на мікробні агенти, знизити частоту розвитку побічних системних реакцій, алергізації організму [2, 11].

Метою нашої роботи став аналіз публікацій щодо застосування сучасного антисептика для слизових оболонок, шкіри та ран – октенідину дигідрохлориду і перспектив його використання в акушерсько-гінекологічній практиці.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Октенідин як представник нового покоління антисептиків

Використання антибіотиків у сучасних умовах має контролюватись і раціонально обмежуватись у зв'язку з різким зростанням резистентності мікроорганізмів. Водночас антисептики з визначеною ефективністю, які застосовуються для зменшення ризику інфікування або для лікування вагінальних інфекцій, прогнозовано не повинні сприяти утворенню стійких патогенів.

В останні кілька десятиліть з'явилися нові перспективні речовини, ефективність яких була оцінена при клінічному застосуванні. Для вибору правильного антисептика лікар потребує даних щодо ефективності, способу дії, взаємодії з іншими лікарськими засобами, токсикології, безпеки, сфери клінічного застосування та наявних протипоказань.

Октенідину дигідрохлорид (октенідин) був синтезований як антисептик багатофункціонального використання для шкіри, слизових оболонок і ран понад 20 років тому. Дослідження *in vitro* та контрольовані клінічні дослідження засвідчили ефективність, толерантність і безпеку застосування препарату. На сьогоднішній день октенідин – це діючий



В.І. ПИРОВОГА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедрою акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-1205-6365

С.О. ШУРПЯК

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-5445-6375

Контакти:

Пирогова Віра Іванівна
ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології
79010, Львів, Пекарська 69
Тел.: +38 (050) 581 94 48
email: vira.pyrohova@gmail.com

антисептик із широкою сферою застосування, який є альтернативою хлоргексидину, повідон-йоду, триклозану тощо [9, 20].

Октенідин – катіоноактивний антисептик нової хімічної групи (похідні біспіридинаміну), затверджений як лікарська речовина у країнах Європи [12, 13]. Октенідин застосовують для антисептичної обробки шкіри, слизових оболонок, ран у поєднанні з аліфатичними спиртами (наприклад, 1-пропанол, 2-пропанол), миючими засобами, як окрему речовину або у вигляді водного розчину в комбінації з феноксиетанолом чи гліцерином без феноксиетанолу [15, 17].

Молекула октенідину має два позитивно заряджених центри, які легко зв'язуються з негативно зарядженими фрагментами цитоплазматичних мембран мікробних клітин і негативно зарядженою тейхоевою кислотою, що міститься там же. Зміна заряду клітинної мембрани порушує клітинний метаболізм і зумовлює руйнацію мікробної клітини й інактивацію грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів, дерматофітів, вірусів, найпростіших. При цьому мінімальна інгібуєча концентрація проти поширених збудників знаходиться в тому ж діапазоні, що й у відомих антибіотиків та антимікотиків. У той же час їх протиінфекційна активність обмежена спектром чутливих мікроорганізмів, існує ризик розвитку мультирезистентності, тоді як октенідин діє ефективно проти всього спектра збудників запальних процесів.

Хоча, на відміну від антибіотиків, октенідин призначений тільки для місцевого використання, це є однією з його особливих переваг. Оскільки октенідин практично не всмоктується через шкіру, слизові оболонки або рани, не встановлено токсичних і побічних наслідків його застосування чи системних взаємодій.

Летальна доза 50% (LD 50) після перорального впливу водного розчину октенідину була розрахована на 40–50 мг/кг. В експерименті на щурах після внутрішньовенного введення водного розчину октенідину з феноксиетанолом LD 50 складала біля 10 мг/кг, що означає відсутність виразної небезпеки для людини при випадковій ін'єкції невеликої дози. Токсичність лише октенідину при пероральному застосуванні в експерименті на щурах була нижчою (LD 50 800 мг/кг) у порівнянні з токсичністю хлоргексидину диглюконату (LD 50 635 мг/кг) [12].

Октенідину гідрохлорид не втрачає антисептичних властивостей у присутності білкових біологічних субстанцій (кров, гній) у порівнянні з іншими антисептиками, зокрема повідон-йодом та хлоргексидином [22].

Октенідин добре переноситься при застосуванні на шкірі, слизових оболонках і ранах. Алергічні реакції на октенідин можуть мати місце лише в рідкісних випадках індивідуальної непереносимості. Так само лише в рідкісних випадках спостерігається легкий тимчасовий дискомфорт в місці застосування, що описано для водних розчинів октенідину в комбінаціях [12]. Це узгоджується зі сприятливими результатами експериментальних і клінічних досліджень, в яких встановлено добру переносимість, покращання процесу загоєння ран без цитотоксичного впливу на тканини людини при місцевому застосуванні октенідину порівняно з контролем [9, 18, 24, 26].

Це особливо важливо у випадках колонізації або інфекції метицилінорезистентним золотистим стафілококом (MRSA), оскільки ефективність хлоргексидину, який, як і раніше, найбільш широко використовується, в останній час є сумнівною [10]. Октенідин є безпечним та ефективним антимікробним засобом із низьким ризиком розвитку резистентності. Застосування 0,001% октенідину було повністю ефективним через короткий час проти декількох клонів, що розповсюджуються по всьому світу, наприклад, при світовій епідемії MRSA USA300. Октенідин є перспективною альтернативою для ліквідації *Staphylococcus aureus*; тим більше, що випробувані ефективні концентрації октенідину були значно нижчими від тих, що використовуються в клінічних умовах (0,05–0,1%) [5].

Мультирезистентні грамнегативні патогени становлять зростаючу загрозу для системи охорони здоров'я, оскільки терапія спричинених ними інфекцій часто обмежена через відсутність доступних системних антибіотиків [17, 19]. Бактерицидна активність октенідину дигідрохлориду була досліджена з використанням міжнародних епідемічних видів мультирезистентних грамнегативних патогенів, включаючи виробництво розширеного спектра β-лактамаз та карбапенемаз, клонально не пов'язаних між собою, з включенням у кожному випадку одного чутливого штаму дикого типу. Досліджувались *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* з колекції культур мікроорганізмів, стійких до антибіотиків (Університет Фрібурга, Швейцарія). Дослідження проводилось без органічного навантаження в умовах Bclean[^] (0,3 г/л альбуміну) та Bdirty[^] (3 г/л альбуміну з 3 мл/л дефібринованої крові овець) згідно з офіційною нормою випробувань (EN13727). Чутливість до антибіотиків визначалася методом радіальної дифузії за даними Європейського комітету з визначення чутливості до протимікробних засобів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [6]. Всі клінічні ізоляти виявляли резистентність до наступних класів антибіотиків – пеніцилінів, цефалоспоринів, хінолонів та карбапенемів – відповідно до визначення Інституту Роберта Коха (Robert Koch-Institut, Німеччина) щодо мультирезистентності [20], тоді як контакт з різними концентраціями октенідину (0,01% та 0,05%) впродовж 1 хв був повністю ефективним щодо всіх ізолятів [3]. Таким чином, найвищий рівень протимікробної активності стосовно досліджуваних видів бактерій встановлено для катіоноактивного антисептика нової хімічної групи – похідних біспіридинаміну – октенідину дигідрохлориду [8, 24, 26].

Октенідин у лікуванні вагінальних інфекцій

БВ, поширеність якого коливається від 5 до 50% у різних обстежених групах, пов'язаний зі значним спектром акушерських і гінекологічних ускладнень, включаючи передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит [11, 18, 20, 27].

Існують різні варіанти терапії БВ і вагінітів, при цьому системна та локальна антибіотикотерапія через потенціал розвитку резистентності мікроорганізмів і значну частоту рецидивів все частіше заміщується антисептичною терапією

[11]. У цьому контексті застосування антисептичного розчину октенідину в комбінації з феноксиетанолом показане з метою лікування всіх типів інфекцій піхви [25], оскільки в експерименті було виявлено високу активність октенідину проти резистентних до метронідазолу штамів *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp.* [16, 21]. Крім того, підтверджена висока ефективність (87,5%) октенідину дигідрохлориду при БВ, асоційованому з біоплівкою *Gardnerella vaginalis* при семиденному курсі лікування [25].

Октенідин може виступати альтернативою місцевим протигрибковим засобам при вагінальному кандидозі. У проспективному багатоцентровому рандомізованому дослідженні типу випадок-контроль за участю 491 пацієнтки віком 18–50 років з вагінальним мікозом вивчалась ефективність октенідину дигідрохлориду з феноксиетанолом та стандартна терапія (місцевий протигрибковий препарат на основі 100 мг клотримазолу): 244 пацієнтки застосовували один раз на добу впродовж 7 днів октенідину дигідрохлорид із феноксиетанолом, а 247 пацієнток – один раз на добу впродовж 6 днів препарат з клотримазолом. Мікологічне одужання після застосування октенідину з феноксиетанолом спостерігалось у 78% пацієнток, після застосування клотримазолу – у 87%. Крім того, використання октенідину гідрохлориду попереджало розвиток вторинної бактеріальної інфекції [7].

Клінічне дослідження з порівняння ефективності октенідину дигідрохлориду та повідон-йоду при вагінальних інфекціях за участю 308 пацієнток, які використовували антисептики протягом 7 днів, показало, що редукція симптомів була частішою в пацієнток, які застосовували октенідину дигідрохлорид з феноксиетанолом (75% проти 65% при лікуванні повідон-йодом, реституція лактобацил була значно вираженішою при терапії октенідином (46%) у порівнянні з повідон-йодом (29%)) [28].

Під час вагітності багато жінок страждають на вагінальні інфекції внаслідок змін гормонального статусу та імунної відповіді. Лікування цих інфекцій має вирішальне значення, оскільки існує високий ризик серйозних ускладнень, зокрема передчасних пологів, хоріоамніоніту, післяпологових інфекційно-запальних ускладнень, інфікування плода тощо. У 2014 р. було проведено дослідження з метою вивчення ефективності октенідину дигідрохлориду/феноксиетанолу порівняно з антимікробною терапією у 1000 вагітних, які страждали від різних типів вагініту [20]. Найчастішими причинами вагініту були неспецифічні бактеріальні інфекції (42,4%) і вагінальний кандидоз (44,8%). Середній час, необхідний для отримання негативних результатів мазка, був значно коротшим при лікуванні октенідином/феноксиетанолом як пацієнток із БВ, так і з вагінальним кандидозом порівняно з антимікробною терапією. Порівняльне дослідження показало значні переваги застосування розчину октенідину в комбінації з феноксиетанолом перед використанням комбінованих препаратів із антибіотиками та антимікотиками: зменшення часу досягнення клініко-лабораторного ефекту (3 проти 5 днів для БВ, 5 проти 7 днів для кандидозу), відсутність будь-яких побічних явищ протягом усього дослідження. Автори роблять висновок, що використання октенідину

в комбінації з феноксиетанолом або без нього повинно розглядатись як невід'ємна частина стандартної терапії різних типів вагініту і БВ [20].

В подальшому октенідин може стати перспективним агентом для терапевтичних показань в гінекології, оскільки за ефективністю ерадикації мікроорганізмів зі слизових оболонок він переважає повідон-йод, полігексанід і хлоргексидин, а його антисептична ефективність досягається протягом 30 секунд, тоді як для полігексаніду потрібно до 25 хв залежно від збудника [5].

Зовнішнє застосування октенідину

Зважаючи на доведену локальну і системну безпеку, немає обмежень для використання октенідину як добавки в дезінфікуючі засоби для рук, шкірні антисептики та миючі препарати. За результатами оцінки ефективності та визначеного антимікробного спектра октенідин перевершує інші антисептичні речовини, що використовуються нині для профілактики інфікування. На даний момент розроблені гелі, мазі й оклюзивна пов'язка для ран із октенідином, продовжуються клінічні дослідження з оцінки їх ефективності, безпеки, переносимості. У майбутньому ліпосомальний препарат октенідину міг би розширити його практичне значення через більший терапевтичний діапазон [4].

Препарати на основі октенідину

В аспекті вищезазначеного заслуговує на увагу інноваційний лікарський засіб – вагінальні супозиторії Продексин (виробник «РубіФарм», Німеччина) – комбінація компонентів з вираженою антисептичною, регенеруючою і метаболічною дією, що підтримує природні захисні механізми піхви, запобігає росту та розмноженню патогенної й умовно-патогенної флори. Супозиторії Продексину містять 2 мг октенідину (антисептика нового покоління з широкою і швидкою антимікробною дією) та 100 мг декспантенолу (репаративного засобу з протизапальною дією, що прискорює процеси регенерації уражених слизових).

Основними перевагами Продексину є швидкий початок та тривалість дії (12–24 год), висока антимікробна активність, широкий спектр впливу (бактерії, віруси, гриби, протісті), відсутність токсичності, системної дії та алергізації організму, оскільки препарат практично не всмоктується через слизові оболонки, шкіру та поверхню рани і при цьому знищує мікроорганізми, не пошкоджуючи клітин тканин та не порушуючи функціональної активності лактобацил. Перевагами препарату є збереження активності в присутності крові, гною; відсутність розвитку резистентності збудників як за короткочасного, так і тривалого застосування; зручність використання (безболісність, відсутність кольору, комплаєнтна кратність введення); безпечність застосування під час вагітності та лактації.

Означені особливості зумовлюють показання до застосування Продексину: БВ, гострий і рецидивуючий неспецифічний вагініт, ендо-/екзоцервіцит, ускладнена ектопія циліндричного епітелію шийки матки, санація перед пологами й оперативними втручаннями, репаративна терапія після діатермокоагуляції, кріо- та лазеротерапії патології шийки матки.

