

Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование

Ф.Р. Кутуева¹, Р.И. Глушаков², Н.И. Тапильская³, А.Е. Николаева⁴, А.А. Поромов^{✉5}, О.А. Пустотина⁶

¹СПбГБУЗ «Женская консультация №22», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁶ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Дизайн исследования. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Цель. Сравнительная оценка эффективности и безопасности вагинальных суппозиторий Флюковаг, сертаконазол, 300 мг (АО «Отисифарм», Россия; производитель ООО «Альтфарм» Россия), и оригинального препарата Залаин®, сертаконазол, 300 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), в терапии вульвовагинального кандидоза.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациентки (18–55 лет) с неосложненным кандидозным вульвовагинитом, проходившие лечение в амбулаторных условиях. Рандомизированы 220 человек в 2 группы: 1-я (n=110) получала однократно вагинальные суппозитории Флюковаг, 2-я группа (n=110) применяла вагинальные суппозитории Залаин® по аналогичной схеме. Через 7 дней от начала лечения проводилась оценка его клинической эффективности. В случае неполного клинического улучшения через 7 дней пациенткам проводилось повторное назначение суппозиторий Флюковаг (n=4) или Залаин (n=5) соответственно.

Результаты. По окончании терапии в исследуемых группах показатели клинического выздоровления (99,1% vs 96,3%, p≥0,05), результаты микроскопического и культурального исследований были сопоставимы. На протяжении всего исследования не зарегистрировано случаев развития серьезных нежелательных явлений, отвечающих критериям серьезности, ни в одной из групп.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют благоприятный профиль безопасности и высокую противогрибковую активность препаратов сертаконазола.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, вагинит, *C. albicans*, *C. non albicans*, фунгицидное, фунгистатическое действие

Для цитирования: Кутуева Ф.Р., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Николаева А.Е., Поромов А.А., Пустотина О.А. Флюковаг: эффективность и безопасность применения у пациенток с вульвовагинальным кандидозом. Проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Гинекология. 2023;25(1):55–61. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202037

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это одна из самых распространенных вагинальных инфекций, так, по данным литературы, у 60–75% всех женщин хотя бы раз в жизни была диагностирована «молочница» [1–3].

Примерно в 1/2 случаев регистрировалось более одного эпизода кандидозного вульвовагинита в год, а в 5–8% случаев наблюдалась его рецидивирующая форма (≥4 эпизодов в год) [2].

В 2013 г. опубликованы результаты крупного исследования качества жизни женщин, страдающих рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом [4]. В нем приняли участие 12 834 респондентки из 5 стран Европы и США. С помощью специально разработанных опросников [5] удалось выяснить, что качество жизни болеющих хроническими генитальными микозами гораздо ниже, чем в популяции, несмотря на про-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Поромов Артем Андреевич** – канд. биол. наук, доц. каф. биохимии им. акад. Т.Т. Березова ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: poromov-aa@rudn.ru

Кутуева Флора Рафхатовна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, глав. врач СПбГБУЗ «ЖК №22», засл. врач РФ. E-mail: flora-kutueva@mail.ru

Глушаков Руслан Иванович – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отд. ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Николаева Алла Ехильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: jk22@zdrav.spb.ru

Пустотина Ольга Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «АМО им. Ф.И. Иноземцева», рук. научно-образовательного проекта «Экспертология». E-mail: Pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

✉ **Artem A. Poromov** – Cand. Sci. (Biol.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: poromov-aa@rudn.ru

Flora R. Kutueva – Cand. Sci. (Med.), Women's Consultation №22. E-mail: flora-kutueva@mail.ru

Ruslan I. Glushakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Natalia I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Alla E. Nikolaeva – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: jk22@zdrav.spb.ru

Olga A. Pustotina – D. Sci. (Med.), Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: Pustotina@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6117-7270

Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study

Flora R. Kutueva¹, Ruslan I. Glushakov², Natalia I. Tapilskaya³, Alla E. Nikolaeva⁴, Artem A. Poromov^{✉5}, Olga A. Pustotina⁶

¹Women's Consultation №22, Saint Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁶Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Design. A prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study.

Objective. To compare the efficacy and safety of Flucovag (sertaconazole) vaginal suppositories, 300 mg (OTCPharm JSC, Russia; manufactured by Altpharm LLC, Russia) and the brand-name drug Zalain® (sertaconazole), 300 mg (Egis Pharmaceuticals PLC, Hungary) in the treatment of vulvovaginal candidiasis.

Materials and methods. The study included female patients (18–55 years old) with uncomplicated vulvovaginal candidiasis treated in outpatient settings. In total, 220 patients were randomized into two groups: group 1 (n=110) received a single dose of Flucovag vaginal suppositories, and group 2 (n=110) received a single dose of Zalain® vaginal suppositories. Seven days after the treatment, its clinical efficacy was evaluated. In case of incomplete clinical improvement after 7 days, patients received an additional dose of Flucovag (n=4) or Zalain (n=5) suppositories, respectively.

Results. At the end of therapy in the study groups, the clinical cure rates (99.1% vs. 96.3%, $p \geq 0.05$), microscopic, and culture results were comparable. No serious adverse events were reported in both groups throughout the study.

Conclusion. The study results demonstrate a favorable safety profile and high antifungal activity of sertaconazole.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, vaginitis, *C. albicans*, non-*albicans* *Candida*, fungicidal, fungistatic effect

For citation: Kutueva FR, Glushakov RI, Tapilskaya NI, Nikolaeva AE, Poromov AA, Pustotina OA. Flucovag: efficacy and safety in patients with vulvovaginal candidiasis: a prospective, multicenter, open-label, randomized, comparative clinical study. *Gynecology*. 2023;25(1):55–61. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.202037

водимую антимикотическую терапию. Степень нарушения изучаемого показателя авторы сочли сходной с таковой у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких – мало того, пациентки с хроническим ВВК чувствуют себя значительно хуже, чем женщины, страдающие мигренью. Более 1/2 (68%) опрошенных предъявили жалобы на депрессию и повышенный уровень тревожности, что негативно повлияло на их психическое здоровье. В ходе исследования отмечено, что частые рецидивы генитального кандидоза приводили к потере трудоспособности молодых женщин в среднем на 33 ч в год. Это особенно актуально с учетом того, что пик заболеваемости кандидозным вульвовагинитом приходится на возраст 20–40 лет.

В последнее время ученые отмечают изменение соотношения видов *Candida albicans* и *C. non albicans* в структуре патогенов: если раньше оно было 90/10, то сейчас примерно 60/40. Все большее клиническое значение приобретают *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. cruzi* – за 25–30% эпизодов кандидозного вульвовагинита ответственны именно *non albicans* [6]. По мере возрастания роли грибов как возбудителей заболеваний осуществлялись разработка и совершенствование средств лечения грибковых инфекций. Однако даже препараты с выраженным фунгистатическим действием имеют недостатки. Наиболее существенным из них является значительный процент рецидивов, т.е. относительно частое повторное возникновение инфекции после окончания лечения, наличие резистентности к подобным препаратам и возникновение нежелательных реакций [7].

Введение в терапевтическую практику первых производных имидазола явилось началом нового периода в лечении грибковых заболеваний, характеризующегося наличием препаратов широкого спектра противогрибкового действия. Одним из таких препаратов, подавляющих рост грибов, является сертаконазол, разработанный в Испании группой исследователей из Ferrer Group Research Centre. Это противогрибковое средство для местного применения из группы производных бензо[β]тиофена, обладающее в терапевтических дозах как

фунгистатическим, так и фунгицидным механизмами действия. Сертаконазол имеет широкий спектр действия в отношении патогенных грибов, как *C. albicans*, так и *C. non albicans*, дерматофитов и условно-патогенных плесневых грибов [8]. Исследования показали, что все виды *Candida* имели сходную чувствительность к веществу. Наибольшую чувствительность проявляли *C. parapsilosis* и *C. guillermundii*, а наименее чувствительной (наибольшие значения минимальной ингибирующей концентрации вещества) являлась *C. tropicalis* [1, 9, 10].

P. Wang и соавт. [11] в сравнительном исследовании продемонстрировали, что однодневный курс сертаконазола имел достоверно более высокую эффективность в терапии ВВК по сравнению с 3-дневным курсом эконазола у 40 пациенток с симптомами ВВК ($p=0,030$). В группе сертаконазола отмечался и более быстрый регресс симптомов ВВК [11].

В исследовании Н.М. Подзолковой и соавт. [8] под наблюдением находились 45 женщин с рецидивирующим ВВК. Все пациентки получали монотерапию препаратом сертаконазол по 1 суппозиторию 300 мг на 1 и 7-й день лечения. Контрольное клиническое и микологическое обследование проводили через 14 и 28–30 дней. У всех 45 пациенток возбудителем заболевания являлся вид *C. albicans*. Всего 37 (82,2%) пациенток отмечали исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания на следующий день после применения препарата. Слабовыраженный зуд во влагалище и умеренные бели беспокоили 8 (17,8%) женщин на следующий день после применения препарата. При очередном контрольном обследовании на 28–30-й день у всех пациенток наблюдалось полное клиническое выздоровление, и только у 4 (8,8%) при культуральном исследовании обнаружены грибы рода *C. albicans* в количестве 5×10^2 КОЕ/мл, что было расценено как бессимптомное кандидозоносительство [8].

В сравнении с другими изученными противогрибковыми средствами (те же штаммы возбудителей, те же условия исследования) сертаконазол превосходил по активности в отношении *C. albicans* миконазол, тиокконазол, бифоназол и флуконазол [9, 10, 12].

На российском фармацевтическом рынке вагинальные суппозитории, содержащие сертаконазол, представлены только лекарственным препаратом Залаин® (Венгрия). Появление в арсенале клиницистов еще одного препарата сертаконазола для интравагинального применения отечественного производства значительно расширит доступность терапии ВВК для пациенток. Актуальность проведения данного клинического исследования обусловлена необходимостью сравнительного изучения эффективности и безопасности вагинальных суппозиторий Флюковаг, сертаконазол 300 мг (АО «Отисифарм», Россия, производитель ООО «Альтфарм»), и оригинального препарата Залаин® в целях регистрации первого на территории Российской Федерации.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности данных вагинальных суппозиторий в терапии вагинальных кандидозов, а также изучение профиля безопасности нового препарата Флюковаг.

Материалы и методы

Дизайн исследования – проспективное многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование III фазы в параллельных группах амбулаторных пациенток с кандидозным вульвовагинитом.

Критерии включения/невключения. В исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 18 до 55 лет включительно с кандидозным вульвовагинитом [код В37.3 (N77.1*) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра], проходившие лечение в амбулаторных условиях, которые прошли комплекс общеклинического обследования, культуральное и микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища и уретры, оценку гинекологического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза.

Критерием включения являлось наличие отрицательного результата цитологического исследования на атипичные процессы с шейки матки. Были исключены беременные и кормящие грудью пациентки, а также женщины после родов (естественных и оперативных) и аборт в течение последних 6 мес. Отягощенный гинекологический анамнез также был критерием не включения в исследование (наличие в анамнезе 3 и более эпизодов ВВК, нарушение менструального цикла и других заболеваний). Не вошли в группы сравнения пациентки, которые перенесли операции на органах малого таза в ближайшие 6 мес, а также женщины с тяжелой соматической патологией (метаболический синдром, сахарный диабет и т.д.), с положительными маркерами на гепатит В и С, ВИЧ-инфекцию. Любая антибактериальная и антимикотическая терапия, применение цитостатиков, глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов, пробиотиков и пребиотиков, лучевых методов лечения в течение последнего месяца до скрининга также стали факторами исключения из исследования.

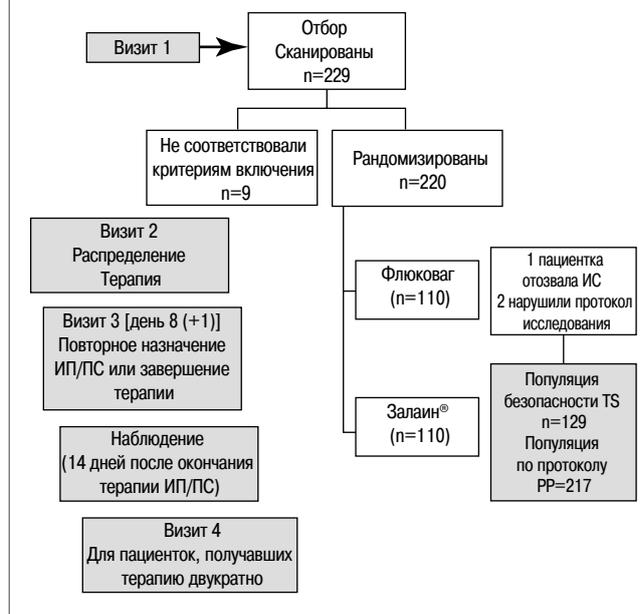
Определение размера выборки. Для расчета размера выборки использовались следующие значения:

- ожидаемое различие в значении первичного критерия эффективности сравниваемых препаратов $\epsilon=0,04$ (4%), поскольку по результатам ранее проведенных исследований ожидаемые значения первичного критерия находятся в интервале 0,93–0,97 (93–97%);
- граница «эквивалентности» $\delta=0,13$ (13%). При расчете использована формула [13]:

$$nT=nR=(z\alpha+z\beta/2)2(\delta-|\epsilon|)2[pT(1-pT)+pR(1-pR)]= \\ = (1,6449+1,2816)2(0,13-|0,04|)2[0,97(1-0,97)+ \\ +0,93(1-0,93)]\approx 100 \text{ чел./гр.}$$

Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.



Итоговое число пациенток, необходимое для включения в исследование, составило $N=2 \times 100=200$. Учитывая возможное выбывание при проведении исследования, рандомизированы 220 пациенток, из которых не менее 200 должны были завершить исследование по протоколу.

Процедуры исследования. Было выделено 2 группы терапии: женщины 1-й ($n=110$) получали местную терапию препаратом Флюковаг, суппозитории вагинальные, однократно или двукратно на протяжении исследования с интервалом введения в 7 дней. Вторая группа – это пациентки ($n=110$), получавшие интравагинально суппозитории Залаин®, с аналогичной схемой введения. Повторное введение суппозитория через 7 дней назначалось в случае сохранения клинических симптомов заболевания после первого применения. Дозы препаратов, выбранных в исследовании, способ применения и режим дозирования соответствовали инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Флюковаг и Залаин®.

Исследование включало следующие периоды: скрининг (до 14 дней), терапия [длительность 8 (+1) день], период последующего наблюдения [день 15 (+2) или день 29 (+2) в зависимости от однократного или двукратного назначения исследуемых препаратов]. Пациентки совершали 4 визита: 1-й визит – скрининг (определение критериев включения/невключения, информированное согласие – ИС), 2-й визит – рандомизация и 1-й день терапии, 3-й визит – на 8-й (+1) день от начала терапии с целью контроля эффективности лечения, клинической оценки целесообразности назначения второй дозы лекарственного препарата, 4-й визит – оценка стабильности достигнутого эффекта [день 15 (+2) или день 29 (+2) в зависимости от однократного или двукратного применения суппозиторий по итогам 3-го визита] (рис. 1).

Рандомизация. При составлении плана рандомизации для исследования использован метод блоковой рандомизации с фиксированным размером блока. В ходе исследования использовалась рандомизация методом конвертов.

Ослепление. Настоящее исследование является открытым для пациента и исследователя, поэтому ослепление не применялось.

Критерии эффективности. Оценка эффективности терапии основывалась на первичных и вторичных конечных точках.

Первичная конечная точка – доля пациенток с клиническим выздоровлением, нормализацией микроскопической картины и показателей культурального исследования по окончании одно- или двукратного назначения исследуемого препарата (ИП) и препарата сравнения (ПС).

Вторичные конечные точки:

- доля пациенток с клиническим выздоровлением, нормализацией микроскопической картины и показателей культурального исследования после однократного применения ИП/ПС;
- динамика выраженности основных симптомов заболевания (в баллах – по 4-балльной шкале);
- сроки исчезновения основных симптомов заболевания (в днях).

Статистические методы. Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения исследования, проводилась с использованием языка программирования для статистической обработки R версии 3.6.0.

Для проведения анализа использованы следующие популяционные группы: популяция пациентов, завершившая исследование согласно протоколу (Per-Protocol – PP), популяция безопасности TS.

При анализе исходных данных проведена сравнительная оценка сопоставимости групп лечения по демографическим и другим исходным характеристикам пациентов, качественные данные описаны с помощью частот, процентов или долей. Сравнение частот показателей между группами проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение значений показателей между 1 и 2-й группами проводилось с помощью U критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок или с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки динамики количественных показателей сравнение значений показателей с исходным уровнем в рамках каждой группы проводилось с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона для двух зависимых выборок при распределении данных, отличном от нормального, или с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для двух зависимых выборок, если данные на каждом визите соответствовали нормальному закону распределения.

Исследование одобрено МЗ РФ, разрешение №460 от 19.08.2019, заседание Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ №194 от 18.06.2019.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика исследуемых групп. На этапе скрининга в исследование включены 229 пациенток, из которых рандомизированы и допущены к применению исследуемого препарата и препарата сравнения 220 человек, завершили исследование в соответствии с протоколом 217. Одна пациентка завершила участие в исследовании досрочно, отозвав ИС до применения препарата, 2 пациентки нарушили протокол исследования, и их данные были исключены из анализа эффективности. Таким образом, в рамках анализа эффективности исследуемой терапии проанализированы данные популяции PP, составившей 217 пациенток. В анализе безопасности (популяция безопасности TS) участвовали данные 219 пациенток.

С учетом вышеизложенных критериев приемлемости для участников исследования все пациентки были сопоставимы по демографическим и антропометрическим ха-

Таблица 1. Сравнительная характеристика возраста, антропометрических данных и гинекологического анамнеза пациенток в исследуемых группах (n=220)

Table 1. Comparative characteristics of age, anthropometric measures and gynecological history of study patients (n=220)

Критерии оценки	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	Сравнение значений между группами, p
Антропометрические данные (среднее значение±SD*):			
возраст	33,7±6,9	33,6±6,9	>0,05
вес, кг	62,9±7,2	62,3±6,7	>0,05
рост, м	1,67±0,05	1,67±0,05	>0,05
ИМТ	22,3±2,05	22,1±2,1	>0,05
Гинекологический анамнез (среднее значение±SD*):			
продолжительность последнего менструального цикла, дни	28,2±1,66	28,4±1,55	>0,05
*SD – стандартное отклонение, ИМТ – индекс массы тела.			

Таблица 2. Грибы рода *Candida* в исходных значениях показателей микроскопии мазков из уретры, влагалища и шейки матки у пациенток, рандомизированных в исследование (n=220), на момент скрининга (визит 1). Окрашивание по Граму

Table 2. *Candida* fungi at baseline for urethral, vaginal, and cervical smear microscopy in patients randomized to the study (n=220) at screening (Visit 1). Gram stain

Характеристика групп	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	Сравнение значений между группами, p
Цервикальный канал	106 (96,4%)	106 (96,4%)	>0,05
Влагалище	106 (96,4%)	108 (98,2%)	>0,05
Уретра	11 (10%)	12 (10,9%)	>0,05

актеристикам (табл. 1). При изучении гинекологического анамнеза полученные данные свидетельствовали о том, что все пациентки, принявшие участие в исследовании, были с сохраненным репродуктивным потенциалом, регулярным менструальным циклом, медиана длительности которого составляла 28 дней в обеих группах (см. табл. 1).

При микроскопии мазков из трех точек (уретра, влагалище и шейка матки), окрашенных по Граму, грибы рода *Candida* выявлены в основном в цервикальном канале (у 96,4% участниц в каждой группе) и влагалище (96,4% пациенток 1-й и 98,2% женщин 2-й группы), в уретре данный возбудитель выявлен лишь в 10% случаев в каждой группе (табл. 2).

В рамках исследования основным возбудителем кандидозного вульвовагинита являлся вид *C. albicans* (более чем в 70% случаев). Кроме того, в посевах определялся рост *C. glabrata* (около 15% случаев), *C. krusei* (около 14% случаев), *C. parapsilosis/tropicalis* (в 5% случаев); табл. 3. Стоит отметить, что в единичных случаях выявлено сразу несколько видов возбудителя.

Симптомы, выявленные при гинекологическом обследовании включенных в исследование пациенток до начала антимикотической терапии, были характерны для кандидозного вульвовагинита: творожистые выделения, гиперемия слизистой влагалища и вульвы, зуд и жжение в области наружных половых органов. Результатом проводимой согласно протоколу исследования антимикотической схемы лечения к концу исследования стало отсутствие у большинства пациенток данной симптоматики, без статистических различий между изучаемыми группами.

Таблица 3. Результаты культурального исследования вагинального отделяемого у пациенток, рандомизированных в исследование (n=220), на момент скрининга (визит 1)

Table 3. Results of vaginal discharge culture in patients randomized to the study (n=220) at screening (Visit 1)

Представители рода <i>Candida</i>	Частота встречаемости, абс. (%)		Сравнение частот между группами, <i>p</i>
	Флюковаг (n=110)	Залаин® (n=110)	
<i>C. albicans</i>	79 (71,8)	75 (68,2)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. glabrata</i> & <i>C. krusei</i> & <i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	2 (1,8)	3 (2,7)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. krusei</i>	0 (0)	1 (0,9)	≥0,05
<i>C. albicans</i> & <i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	0 (0)	1 (0,9)	≥0,05
<i>C. glabrata</i>	16 (14,5)	13 (11,8)	≥0,05
<i>C. krusei</i>	11 (10)	14 (12,7)	≥0,05
<i>C. parapsilosis/tropicalis</i>	2 (1,8)	3 (2,7)	≥0,05

Сравнительная оценка эффективности применения вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин®. Лабораторными результатами проведенной терапии к концу исследования стало полное отсутствие грибов рода *Candida* в цервикальном канале и уретре пациенток, участвующих в исследовании. Во влагалище данный возбудитель обнаружен только у одной пациентки, получавшей Залаин®. Как-либо статистически значимых различий между группами терапии не обнаружено ($p \geq 0,05$).

При культуральном исследовании отделяемого из влагалища после курса терапии *C. albicans* обнаружены у 5 (2,3%) пациенток: 1 пациентка из группы Флюковаг и 4 пациентки, получавших Залаин®, других видов *Candida* не выявлено.

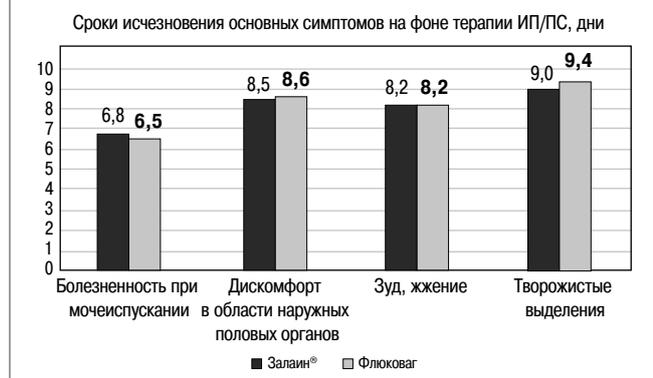
Таблица 4. Результаты достижения клинического выздоровления и нормализации микроскопической картины и показателей культурального исследования

Table 4. Rate of clinical recovery and normalization of the microscopic and culture results

Характеристика	Флюковаг (n=108)	Залаин® (n=109)	Сравнение значений между группами
После однократного применения ИП/ПС:			
количество наблюдений	108	109	$p > 0,05$
клинически здоровы, абс. (%)	104 (96,3)	104 (95,4)	
По окончании терапии ИП/ПС:			
количество наблюдений	108	109	$p > 0,05$
клинически здоровы, абс. (%)	107 (99,1)	105 (96,3)	$p \geq 0,05$

После первого применения исследуемых препаратов клиническое выздоровление наступило у 96,3% (104) пациенток группы Флюковаг и 95,4% (104) пациенток группы Залаин®. Вторую дозу препаратов через 7 дней от начала лечения получили 4 пациентки в группе Флюковаг и 5 пациенток в группе Залаин®. После полного окончания терапии клиническое выздоровление и нормализация микроскопической картины и показателей культурального исследования зарегистрированы у 107 (99,1%) пациенток 1-й группы и у 105 (96,3%) пациенток 2-й группы. После двух доз терапии по лабораторным показателям зафиксирована неэффективность у одной пациентки и у 4 пациенток в 1 и 2-й группах соответственно (табл. 4).

Сравнительная оценка эффективности проводимой терапии в исследуемых группах приведена в баллах. В 1-й день пациентки отмечали выраженные творожистые выделения,

Рис. 2. Средний срок исчезновения клинических симптомов в группах сравнения на фоне проводимой терапии.**Fig. 2. The average duration of clinical symptoms in the study groups during therapy.**

которые соответствовали 3 баллам (медиана) в каждой группе терапии. Медиана в 2 балла достигалась уже на 2-й день в группе препарата Залаин® и на 3-й день в группе Флюковага. Легкая выраженность симптома (медиана – 1 балл) – 6-й день в обеих группах терапии. На 10-й день лечения у большей части пациенток данный симптом отсутствовал. На протяжении периода оценки статистически значимые различия между группами зарегистрированы только на 5-й день ($p=0,024$). Схожая картина была характерна для симптома «зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области». Данные динамики клинических симптомов на фоне терапии представлены в табл. 5.

Исходя из представленных данных, медианы среднего срока исчезновения для всех симптомов заболевания составили 11 дней в обеих группах терапии, без статистически значимых различий (рис. 2).

Таким образом, сравнительный анализ эффективности вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин® подтвердил терапевтическую эквивалентность исследуемых препаратов в лечении ВВК.

Сравнительная оценка безопасности применения вагинальных суппозиториев Флюковаг и Залаин®. На протяжении всего исследования как Флюковаг, так и препарат сравнения Залаин® хорошо переносились пациентками. В ходе работы зарегистрировано 10 нежелательных явлений (НЯ) у 9 пациенток, 5 из которых – в группе Флюковага и 5 – препарата Залаин®. Установленные НЯ представляли собой в основном нарушения со стороны репродуктивной системы, системы и желудочно-кишечного тракта. При применении препарата Флюковаг отмечено 2 случая зуда во влагалище легкой и средней степени тяжести, при использовании препарата Залаин® – 1 случай бактериального вагиноза, а также по 1 эпизоду скудных сукровичных выделений и зуда во влагалище. Дважды при назначении Флюковага была головная боль легкой степени и 1 раз – легкая тошнота. В группе Залаина зарегистрированы случаи острого бронхита и ринита легкой степени тяжести.

Все зарегистрированные в исследовании НЯ (за исключением бактериального вагиноза) разрешились к концу исследования без последствий на наступлением выздоровления, в большинстве случаев не требовалось проведения каких-либо лечебных мероприятий. Случаев досрочного завершения участия в исследовании в связи с развитием НЯ не выявлено.

Согласно имеющимся литературным данным зарегистрированные случаи возникновения жжения и зуда во

Таблица 5. Динамика клинических симптомов у пациенток исследуемых групп до начала терапии и по итогам лечения**Table 5. Change of clinical symptoms in patients of the study groups before and after treatment**

Характеристика	Визит 1 (Скрининг)	Визит 2 (День 1)	Визит 3 [День 8 (+1)]	Визит 4 [День 15 (+2) или День 29 (+2)]
<i>Группа 1 – группа применения препарата Флюковаг, суппозитории вагинальные, 300 мг (n=108)</i>				
Количество наблюдений	108	108	108	108
Гиперемия наружных половых органов, абс. (%)	67 (62)	46 (42,6)	3 (2,8)	0 (0)
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки, абс. (%)	97 (89,8)	92 (85,2)	78 (72,2)	8 (7,4)
Наличие шелушений, абс. (%)	4 (3,6)	2 (1,9)	1 (0,9)	0 (0)
Творожистые выделения из половых путей, среднее значение, баллы	2,565	2,481	0,907	0,087
Зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области у пациенток	2,491	2,296	0,713	0,039
<i>Группа 2 – группа применения препарата Залаин®, суппозитории вагинальные, 300 мг (n=109)</i>				
Количество наблюдений	109	109	109	109
Гиперемия наружных половых органов, абс. (%)	69 (63,3)	47 (43,1)	5 (4,6)	0 (0)
Гиперемия слизистой влагалища и шейки матки, абс. (%)	103 (94,5)	100 (91,7)	78 (71,6)	7 (6,4)
Наличие шелушений, абс. (%)	5 (4,5)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Творожистые выделения из половых путей, среднее значение, баллы	2,477	2,349	1,083	0,028
Зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аногенитальной области у пациенток	2,486	2,239	0,688	0,028

вагиалище, вагинальные выделения розово-красного цвета согласуются с известной информацией по безопасности сертаконазола. В ходе настоящего исследования не зарегистрировано случаев развития серьезных НЯ, отвечающих критериям серьезности, и летальных исходов, все случаи были легкой и средней степени тяжести. В течение всего периода мониторинга лабораторных и жизненно важных показателей, физикального осмотра не выявлено отрицательных показателей, требующих коррекции.

При сравнении частоты регистрации отдельных НЯ не выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$) по частоте встречаемости у пациентов после применения исследуемого препарата Флюковаг и препарата сравнения Залаин, на основании чего можно сделать вывод о сходной переносимости данных препаратов.

Заключение

Таким образом, данные, полученные в исследовании, свидетельствуют о высокой антимикотической активности препаратов на основе сертаконазола, а также сопоставимом профиле безопасности и терапевтической эквивалентности препаратов Флюковаг, суппозитории вагинальные, 300 мг (АО «Отисифарм», Россия; производитель ООО «Альтфарм» Россия), и Залаин®, суппозитории вагинальные, 300 мг (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), при применении у пациенток с кандидозным вульвовагинитом.

Результаты проведенной работы демонстрируют благоприятный профиль безопасности и высокую противогрибковую активность препарата Флюковаг (эффективен как в отношении как *C. albicans*, так и *C. non albicans*). Отсутствие системного влияния на организм и двойное противогрибковое действие сертаконазола позволяют применять его в качестве эффективного и безопасного средства в терапии ВВК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Планирование исследования – А.А. Поромов, О.А. Пустотина; проведение исследования – Ф.Р. Кутуева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, А.Е. Николаева; обсуждение результатов и подготовка публикации – Ф.Р. Кутуева, Р.И. Глушаков, Н.И. Тапильская, А.Е. Николаева, О.А. Пустотина.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Study planning – Artem A. Poromov, Olga A. Pustotina; conducting research – Flora R. Kutueva, Ruslan I. Glushakov, Natalia I. Tapil'skaya, Alla E. Nikolaeva; discussion of the results and preparation of the article – Flora R. Kutueva, Ruslan I. Glushakov, Natalia I. Tapil'skaya, Alla E. Nikolaeva, Olga A. Pustotina.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Отисифарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was supported by OTCPharm JSC. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Совет по этике при Минздраве России, протокол №194 от 18.06.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol №194 of 18.06.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Jaeger M, Plantinga TS, Joosten LA, et al. Genetic basis for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(2):136-42.
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961-71.
3. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Бolestи кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolesti kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoi ekspres, 2016 (in Russian)].
4. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(3):340-5. DOI:10.1097/LGT.0b013e318273e8cf
5. Zhu Y-X, Li T, Fan SR, et al. Health-related quality of life as measured with the Short-Form 36 (SF-36) questionnaire in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14:65. DOI:10.1186/s12955-016-0470-2
6. Kalkanci A, Güzel AB, Khalil II, et al. Yeast vaginitis during pregnancy: susceptibility testing of 13 antifungal drugs and boric acid and the detection of four virulence factors. *Med Mycol.* 2012;50(6):585-93. DOI:10.3109/13693786.2012.662597
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенашев В.В. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита. *Трудный пациент.* 2021;3:29-34 [Tikhomirov AL, Sarsaniia SI, Kazenashev VV. Ratsional'naia terapiia kandidoznogo vul'vovaginita. *Tрудnyi patsient.* 2021;3:29-34 (in Russian)].
8. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. *РМЖ.* 2012;2(68):160-2 [Podzolkova NM, Nikitina TI. Primenenie sertakonazola u zhenshin s recidiviruyushchim kandidoznym vul'vovaginitom. *RMZh.* 2012;2(68):160-2 (in Russian)].
9. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, et al. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71(Suppl. 1):47-52.
10. Carrillo-Munoz AJ, Torres-Rodriguez JM. In vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole and bifonazole against *Candida* spp. *JAC.* 1995;36:713-6.
11. Wang PH, Chao HT, Chen CL, Yuan CC. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Chin Med Assoc.* 2006;69(6):259-63.
12. Farré M, Ugena B, Badenas JM, et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(5A):752-4. PMID: 1627199.
13. Glueck DH. Sample Size Calculations in Clinical Research 2nd edition by Chow S-C, Shao J, Wang H. *Biometrics.* 64:1307-8. DOI:10.1111/j.1541-0420.2008.01138_10.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU