Médecine et maladies infectieuses

Revue de la Société de pathologie infectieuse de langue française

Медицина и инфекционные болезни
2019; том 49
(номер 3):
стр. 194-201

Исследование PRISM: сравнение комбинации нистатин-неомицин-полимиксин B с миконазолом для эмпирического лечения инфекционного вагинита

Ж. М. Бобо, А. Губар, Ф. Обэн, Я. Мас, Э. Коатантьек, Н. Люка, Ф. Верьер

JOURNAL CITATION REPORTS 2018
IMPACT FACTOR
1.289
CLARIVATE ANALYTICS

89187

ELSEVIER

TAP_BOHBOT.indd 1 04/10/2019 14:20

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

Originally published in English: © 2019 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. under the CC BY-NC-ND license.
© Russian translation 2019 Elsevier Masson SAS

Printed by Elsevier Masson SAS, 65 rue Camille Desmoulins, 92442 Issy les Moulineaux cedex, France.
Tel: +33 (0)1 71 16 55 00.

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com
Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com
Médecine et maladies infectieuses
Медицина и инфекционные болезни 49 (2019) 1–9

Оригинальная статья

Исследование PRISM: сравнение комбинации нистатин-неомицин-полимиксин B с миконазолом для эмпирического лечения инфекционного вагинита☆

PRISM study: Comparison of a nystatin-neomycin-polymyxin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis

Ж. М. Бобо[a*], А. Губар[a], Ф. Обэн[b], Я. Мас[c], Э. Коатантьек[c], Н. Люка[c], Ф. Верьер[c]

[a] *Институт Фурнье, 25, бульвар Сен-Жак, 75014 Париж, Франция*
[b] *Исследовательский институт «Венн Лайф Сайенсиз», 63, бульвар Осман, 75008 Париж, Франция*
[c] *Лаборатория «Иннотек Интернасиональ», Группа Иннотера, 22, авеню Аристид Бриан, 94110 г. Аркёй, Франция*

Поступило на рассмотрение 29 марта 2018 г.; поступило в пересмотренном виде 9 июля 2018 г.; принято 25 января 2019 г.;
доступно в интернете 18 февраля 2019.

Резюме

Цель. — Эмпирическое лечение инфекционного вагинита оправдано из-за его множественной этиологии, частой неопределенности клинического и микробиологического диагноза. Нашей целью было провести сравнительное исследование комбинации нистатин-неомицин-полимиксин B (ННП, Полижинакс®) и миконазола.

Пациенты и методы исследования. — В этом европейском многоцентровом двойном слепом исследовании PRISM участвовали женщины с инфекционным вагинитом, которые были рандомизированы таким образом, чтобы часть из них получали вагинальную капсулу с ННП в течение 12 дней, а другие — капсулу с миконазолом в течение 3 дней, с последующим применением плацебо в течение 9 дней.

Результаты. — Показатель клинической эффективности был выше в группе ННП ($n = 302$), чем в группе миконазола ($n = 309$); различие между группами приближалось к уровню статистической значимости (91,1% по сравнению с 86,7%, $p = 0,0906$). Риск неэффективности лечения был на 36% ниже в группе ННП (отношение шансов: 0,64; 95% доверительный интервал: 0,38-1,07). Жжение во влагалище на 2-й день и выделения из влагалища на 4-й день были значительно менее интенсивными в группе ННП, чем в группе миконазола (39,1 по сравнению с 42,3, $p = 0,031$ и 34,6 по сравнению с 37,6, $p = 0,031$, соответственно). Нежелательные реакции на препарат были зарегистрированы у 1,2% пациенток в группе ННП и 2,1% пациенток в группе миконазола; при этом соотношение побочных реакций на препарат и общего числа нежелательных явлений было значительно выше в группе миконазола (20,3% по сравнению с 6,9%, $p = 0,022$).

Заключение. — В связи с широким использованием ННП в течение нескольких десятилетий, его высокой эффективностью и профилем безопасности, а также частыми затруднениями при постановке диагноза из-за наличия различных патогенов, представляется целесообразным использовать этот препарат широкого спектра действия для эмпирического лечения инфекционного вагинита.
© 2019 Авторы. Опубликовано Elsevier Masson SAS. Эта статья опубликована в свободном доступе по лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org//licenses/by-nc-nd/4.0/).

Ключевые слова: бактериальный вагинит; нистатин; неомицин; полимиксин B; вагинальный кандидоз

Abstract

Objective. – An empirical treatment of infectious vaginitis is justified because of its multiple etiologies, the frequent uncertainty of clinical diagnosis and limits of microbiological analysis. Our aim was to comparatively investigate nystatin-neomycin-polymyxin B combination (NNP, Polygynax®) and miconazole.

☆ Стендовый доклад по результатам исследования: J. M. Bohbot, Y. Mas, F. Verriere. Relevance of a nystatin-neomycin-polymyxin B association for first-line empirical local treatment of infectious vaginitis. В сборнике: 12th Congress of the European Society of Gynecology. October 18-21, 2017 – Barcelona (Spain).

* Автор, отвечающий за переписку.
Электронная почта: jeanmarc.bohbot@institutfournier.org (J.M. Bohbot).

https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.011
0399-077X/© 2019 Авторы. Опубликовано Elsevier Masson SAS. Эта статья опубликована в свободном доступе по лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org//licenses/by-nc-nd/4.0/).

Patients and methods. – In this European multicenter, double-blind PRISM trial, participating women presenting with infectious vaginitis were randomized to receive one vaginal capsule containing either NNP for 12 days or miconazole for 3 days followed by 9 days of placebo.

Results. – The clinical success rate was higher in the NNP group (n = 302) than the miconazole group (n = 309), with a difference between groups close to statistical significance (91.1% vs. 86.7%, P = 0.0906). The risk of treatment failure was 36% lower in the NNP group (odds ratio, 0.64; 95% confidence interval, 0.38–1.07). Vaginal burning on Day 2 and vaginal discharge on Day 4 were significantly less intense in the NNP group than in the miconazole group (39.1 vs. 42.3, P = 0.031 and 34.6 vs. 37.6, P = 0.031, respectively). Adverse drug reactions were reported by 1.2% and 2.1% of patients in the NNP and miconazole group respectively, with the ratio of adverse drug reactions relative to total adverse events significantly higher in the miconazole group (20.3% vs. 6.9%, P = 0.022).

Conclusion. – The widespread use of NNP for several decades and its good efficacy and safety profile, as well as the frequent diagnostic uncertainties due to the various pathogens sustain the initiation of this broad-spectrum empirical treatment in infectious vaginitis.
© 2019 Les Auteurs. Publie´ par Elsevier Masson SAS. Cet article est publie´ en Open Access sous licence CC BY-NC-ND (http:// creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Keywords : Bacterial vaginitis ; Nystatin ; Neomycin ; Polymyxin B ; Vaginal yeast infection

1. Введение

Вагинит является распространенным заболеванием, характеризующимся увеличенными выделениями из влагалища с аномальной консистенцией, цветом или запахом [1]. Вагинит имеет инфекционное происхождение в 90% случаев [2]. Также выделяют три распространённых типа вагинальных инфекций: бактериальный вагиноз, связанный с изменением нормальной лактобациллярной микрофлоры (вагинальный дисбиоз), вульвовагинальный кандидоз, вызванный дрожжевыми грибками, и трихомониаз, который передается половым путем [1]. В отличие от вагинита, при вагинозе местное воспаление отсутствует [3].

Помимо этой типичной триады, в настоящее время признано, что значительный процент случаев инфекционного вагинита приходится на другие клинические ситуации:

- бактериальный вагинит, в основном вызываемый кишечными бактериями, такими как кишечная палочка *E. coli*, в отличие от бактериального вагиноза, где преобладают анаэробные бактерии (например, *Gardnerella vaginalis*) [3];
- смешанный вагинит, вызываемый во влагалище, как минимум, двумя патогенными микроорганизмами, каждый из которых вносит свой вклад в клиническую картину вагинита [4].

Микробиологическая этиология инфекционного вагинита, о которой сообщалось в недавнем французском исследовании 169 пациенток с вагинитом, была следующей:

- вульвовагинальный кандидоз (55,1%);
- смешанный вагинит (32,2%);
- бактериальный вагиноз (7,6%);
- бактериальный вагинит (5,1%) [5].

Женщинам, страдающим вагинитом, рекомендуется проводить микроскопическую оценку вагинальных выделений [1]. Также используются микробные культуры, но при этом часто встречаются ложно-отрицательные и ложно-положительные результаты, в зависимости от места отбора проб, фазы менструального цикла или бессимптомного носительства [6-8]. Кроме того, с развитием методов метагеномной диагностики стали особенно заметны ограничения этого традиционного подхода [9,10]. Но пока такие исследования не применяются в рутинной медицинской практике, для оказания немедленной помощи пациенткам оправдано применение эмпирического лечения в ожидании результатов микробиологических анализов. Хотя противогрибковые препараты (азолы) часто назначают при типичных признаках и симптомах вульвовагинального микоза [11], в других ситуациях предпочтительнее назначать препараты широкого спектра действия для местного лечения в качестве терапии первой линии – для быстрого и эффективного облегчения симптомов. Полижинакс® является препаратом для местного лечения, который сочетает два антибиотика, неомицин и полимиксин B, и один противогрибковый препарат – нистатин (ННП). Неомицин является антибиотиком широкого спектра действия, активным в отношении грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий; полимиксин B представляет собой полипептидный антибиотик с антимикробной активностью, действие которого ограничено грамотрицательными бактериями; а нистатин – это полиеновый противогрибковый препарат, используемый при местном лечении грибковой инфекции. Комбинация ННП в вагинальной капсуле охватывает большинство патогенов, вызывающих развитие инфекционного вагинита [12-14].

Эта комбинация ННП представлена на рынке с 1969 года и широко используется по этому показанию. Однако до сих пор не производилось сравнение эффективности и безопасности данного препарата в современной клинической практике с другими местными методами лечения инфекционного вагинита [14]. Мы провели рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование, чтобы сравнить ННП с миконазолом при эмпирическом лечении инфекционного вагинита (исключая инфекции, передающиеся половым путем).

2. Пациенты и методы

2.1. Тип исследования

Полижинакс® в качестве эмпирического лечения инфекционных вагинитов: оценка эффективности (Polygynax® as empiRical treatment of Infectious vaginitiS: assessMent of the efficacy – PRISM) – это международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, сравнительное исследование фазы IIIb в параллельных группах. Гинекологи и семейные врачи с глубокими познаниями в гинекологии включили в данное исследование пациенток из четырех стран (Франция, Сербия, Чехия, Словакия).

Целью исследования PRISM было продемонстрировать более высокую клиническую эффективность ННП по сравнению с миконазолом при эмпирическом лечении инфекционного вагинита. Также производилась оценка безопасности, приверженности терапии и общей удовлетворенности результатами лечения пациенток и исследователей.

Письменное информированное согласие было получено от каждой пациентки. Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией и надлежащей клинической практикой (Good Clinical Practice; GCP) и утверждён местными независимыми комитетами по этике. Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02515656.

2.2. Исследуемая выборка

В исследовании участвовали женщины в возрасте 18-64 лет, проходящие амбулаторное лечение и способные получать эмпирическое местное лечение, если при клиническом обследовании у них наблюдались аномальные выделения из влагалища и по крайней мере одна жалоба функционального характера (жжение, боль или раздражение во влагалище), предполагающие наличие инфекционного вагинита, в частности, бактериального, неспецифического (с атипичными симптомами) или смешанного вагинита (т. е. вагинита с грибковой суперинфекцией). Основными критериями для невключения пациенток в исследование были следующие:

- рецидивирующий инфекционный вагинит (т. е. как минимум четыре эпизода в течение 12 месяцев);
- вагинальная инфекция, требующая системной терапии;
- наличие или подозрение на атрофический вагинит в анамнезе;
- клинические признаки генитального герпеса или неинфекционная патология вульвы (вульводиния, псориаз, экзема, склероатрофический лишай, красный плоский лишай, контактный дерматит, кандидозное интертриго (опрелость), интраэпителиальная неоплазия вульвы);
- наличие или клиническое подозрение на инфекцию, передающуюся половым путем (ИППП);
- заболевание или сопутствующее лечение, возможно, связанное с иммунодефицитом (например, сахарный диабет, приём кортикостероидов);
- системное антимикробное лечение (антибиотики, противогрибковые препараты) в течение двух недель до включения в исследование;
- менструация или менометроррагия вследствие гормонального дисбаланса;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- или роды в течение одного месяца до включения в исследование.

2.3 Процедуры исследования

Гинекологическое обследование проводилось исследователем во время трех запланированных визитов: первый визит (день 1), визит окончания лечения (день 15) и визит окончания исследования (день 22). Исследователи выполнили качественную оценку лейкореи по определенной шкале (отсутствует; слабая: не видна в гинекологическом зеркале; умеренная: видна в гинекологическом зеркале; выраженная: видна во влагалище перед введением зеркала).

Пациенток просили оценивать каждый вагинальный симптом (выделения, жжение, боль, раздражение) в течение 14 дней с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и записывать результаты в дневник.

Мазок из влагалища был взят у каждой пациентки во время осмотра при включении в исследование. Образцы были проанализированы в микробиологической лаборатории (одна централизованная лаборатория в каждой стране). Прямое микроскопическое исследование (оценка по шкале Нугента и поиск бластоспор и мицелиальных филаментов), микобактериологическое исследование (инокуляция различных агаровых сред с насыщением) и скрининг ИППП (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis*) были выполнены с помощью теста амплификации нуклеиновых кислот. Результаты микробиологического анализа передавались исследователю во время исследования только в случае ИППП.

На 15-й день исследователь и пациентка заполняли 6-балльный опросник по общему уровню удовлетворенности лечением, проведенным во время исследования (очень хорошо, хорошо, нормально, не очень хорошо, плохо, очень плохо).

Нежелательные явления, о которых спонтанно сообщали пациентки и которые отмечали исследователи, записывались в индивидуальной регистрационной карте (ИРК). Нежелательные явления были определены как любое нежелательное медицинское явление, возникающее в любой момент клинического исследования, независимо от его связи с исследуемым лечением. Нежелательные реакции на препарат рассматривались как нежелательные явления, которые, по мнению исследователя, могли быть обоснованно связаны с исследуемым лечением.

TAP_BOHBOT_russe_Interieur.indd 3 03/10/2019 16:53

2.4. Исследуемые препараты

В соответствии с процедурой рандомизации пациентки получали либо комбинацию нистатина 100 000 МЕ, неомицина сульфата 35 000 МЕ и полимиксина В сульфата 35 000 МЕ (ННП, Полижинакс®) в виде одной вагинальной капсулы в сутки перед сном в течение 12 дней, либо миконазол (Gyno-Daktarin®) – одну вагинальную капсулу в сутки, вводимую перед сном в течение трех дней, после которой применялось девять мягких вагинальных капсул с плацебо. Вагинальные капсулы с действующим веществом и плацебо были идентичны по виду и одинаково упакованы, чтобы обеспечить применение препарата «слепым» методом.

2.5. Статистический анализ

Размер выборки основывался на ожидаемых показателях эффективности, равных 78% в группе сравнения и 88% в группе ННП. При 5% двусторонней ошибке первого типа и 90% статистической мощности мы рассчитали, что различие между группами ≥ 10% может быть подтверждено 294 оцениваемыми пациентками в каждой группе. В итоге, мы запланировали рандомизировать 650 пациенток с учетом 10% тех, кто мог не соответствовать критериям включения/невключения или не подлежать оценке основного критерия (включая пациенток с ИППП).

Полная выборка для анализа (FAS, full analysis set) включала всех рандомизированных пациенток, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата. Пациентки с ИППП, выявленными по результатам исследования мазка из влагалища, взятого до рандомизации во время первого визита, и пациентки, о которых не было получено данных после рандомизации, были исключены из FAS. Анализ пациенток проводили в соответствии с лечением, которое они фактически получили (согласно полученному лечению).

Выборка пациенток, прошедших лечение по протоколу, (PPS, per prtotocol set) включала всех пациенток FAS (полной выборки для анализа) без каких-либо серьезных отклонений от протокола. Модифицированная выборка PPS (mPPS) включала всех пациенток выборки FAS без каких-либо значительных отклонений от протокола, а также включала пациенток, которые получали исследуемые препараты не в соответствии с процедурой рандомизации. Выборка для оценки безопасности включала всех включённых в исследование пациенток, которые получали по крайней мере одну вагинальную капсулу исследуемого препарата.

Клиническая эффективность лечения оценивалась исследователем после тщательного гинекологического обследования и собеседования с пациенткой по окончании лечения (через 15 дней после первого введения исследуемого препарата или после досрочного прекращения участия в исследовании). Эффективность определялась по выздоровлению (возвращению к обычному гинекологическому статусу пациентки) или по существенному уменьшению клинических признаков инфекционного вагинита (то есть аномальных выделений из влагалища) и/или вагинальных симптомов (жжение, боль, раздражение). Неэффективность определялась по сохранению или ухудшению клинических признаков и симптомов или по необходимости введения альтернативного или специфического лечения. Необходимость начать специфическое лечение из-за ИППП, выявленных во влагалищном мазке, взятом во время визита включения в исследование, или у пациенток с субъективными симптомами со стороны вульвы, по всей видимости, не связанными с инфекционным вагинитом, не рассматривалась как результат неэффективного лечения.

Все значения p были двусторонними, $p < 0{,}05$ считалось статистически значимым.

3. Результаты

3.1. Распределение пациенток и характеристики при включении в исследование

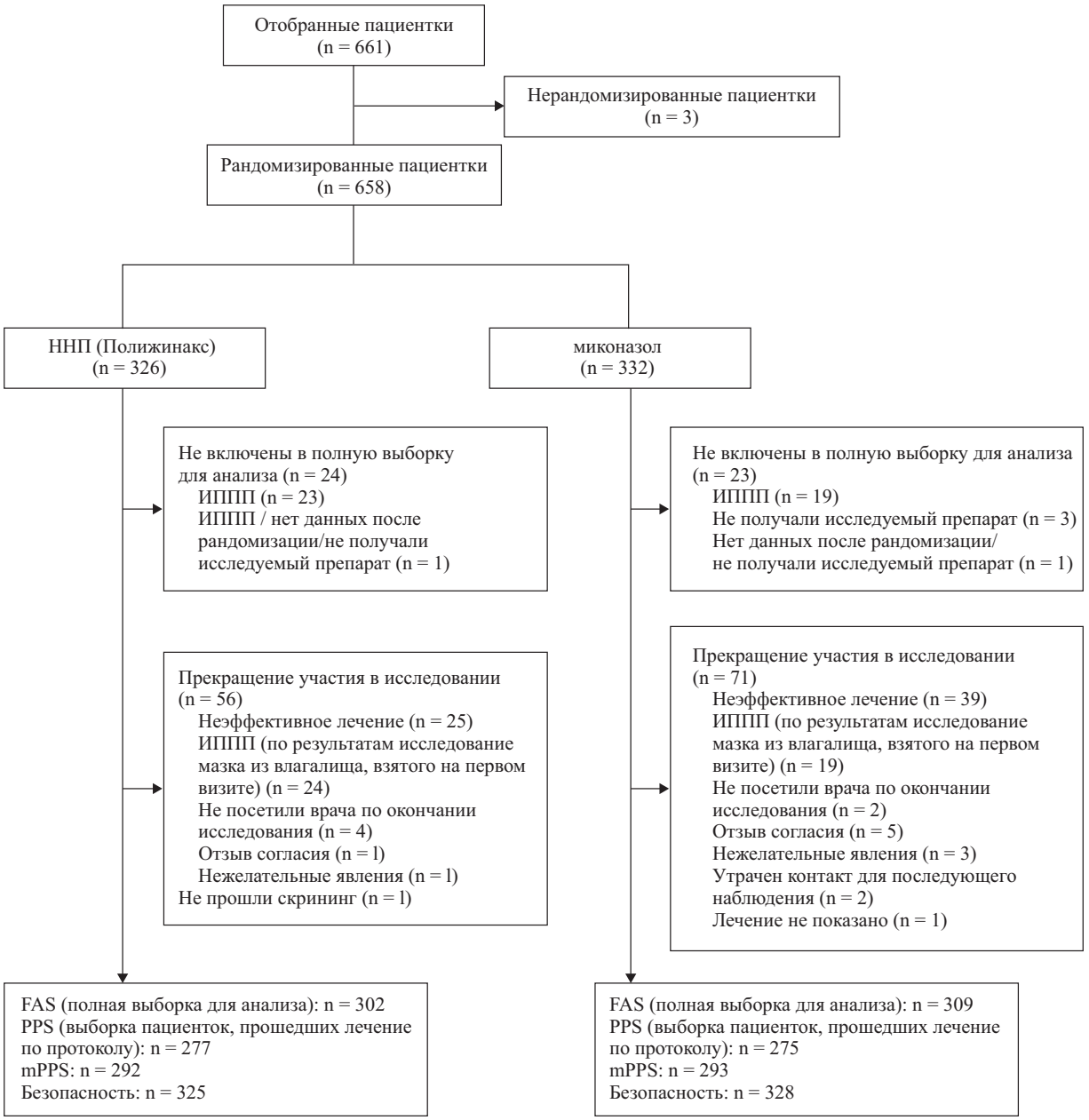
С сентября 2015 года по август 2016 года в 66 исследовательских центрах, находящихся на территории четырех стран (Франция, Сербия, Чехия, Словакия), была включена в исследование 661 женщина. Всего было рандомизировано 658 пациенток для применения либо ННП (n = 326), либо миконазола (n = 332) (Рис. 1). В конце исследования число пациенток составляло 531. Неэффективность лечения (n = 64) и ИППП (n = 43) были основными причинами досрочного прекращения участия в исследовании (n = 127).

Характеристики пациенток представлены в Таб. 1. Полная выборка для анализа (FAS) включала 302 пациентки в группе ННП и 309 пациенток в группе миконазола, имеющих приблизительно одинаковый средний возраст (34,7 года и 33,7 года, соответственно). Другие характеристики (индекс массы тела, состояние постменопаузы, вагинальные инфекции в анамнезе) были так же сопоставимы, как и интенсивность различных вагинальных симптомов. Уровень лейкореи был в основном умеренным (63,2%), а наиболее частыми жалобами были раздражение (82,7%) и жжение во влагалище (75,6%). Наиболее распространёнными типами инфекционного вагинита были кандидозный вагинит (24,1%) и смешанный вагинит (18,0%), за которым следовал бактериальный вагинит (13,3%) и бактериальный вагиноз (12,1%) с сопоставимым процентным соотношением между группами. Микробиологическое исследование не выявило инфекций у 27% женщин.

3.2. Эффективность

В целом, данные 99,3% пациенток выборки FAS смогли быть использованы для оценки первичной конечной точки, т. е. эффективности лечения (пациентки, данные которых не могли быть оценены, рассматривались как пациентки с неэффективным лечением). Эффективность чаще отмечалась в группе ННП, чем в группе миконазола, с разницей

TAP_BOHBOT_russe_Interieur.indd 4 03/10/2019 16:53



FAS – полная выборка для анализа; ННП – нистатин, неомицин и полимиксин B; mPPS – модифицированная выборка пациенток, прошедших лечение по протоколу; PPS – выборка пациенток, прошедших лечение по протоколу; ИППП – инфекции, передающиеся половым путем.

Рис. 1. Схема исследования PRISM.

между группами, которая приближается к уровню статистической значимости (91,1% по сравнению с 86,7%, p = 0,0906) (Таб. 2). Этот результат был подтвержден в анализах PPS и mPPS. В целом, риск неэффективности лечения был снижен на 36% у пациенток, получавших ННП, по сравнению с теми, кого лечили миконазолом, несмотря на то, что не были достигнуты показатели, которые могли бы считаться статистически значимыми (отношение шансов 0,64; 95% доверительный интервал 0,38-1,07) (Рис. 2).

Повторные измерения с помощью анализа Anova были выполнены для изучения интенсивности вагинальных симптомов (выделения из влагалища, жжение, боль и раздражение) на протяжении исследования. Среднее значение ВАШ для всех симптомов значительно уменьшилось к 14-ому дню в обеих группах (p <0,001 для каждого симптома).

Таблица 1
Характеристики пациенток при включении в исследование (выборка FAS, согласно полученному лечению).

Характеристики	ННП (n = 302)	Миконазол (n = 309)
Возраст (годы), среднее значение (SD)	34,7 (10,1)	33,7 (10,1)
Индекс массы тела (кг/м²), среднее значение (SD)	23,3 (4,1)	23,3 (4,7)
Женщины в постменопаузе, n (%)	18 (6,0)	14 (4,5)
Вагинальная инфекция в течение одного года, n (%)	90 (29,8)	99 (32,0)
Предыдущее лечение текущей вагинальной инфекции, n (%)	11 (3,6)	5 (1,6)
Вагинальные жалобы, n (%)		
Жжение и раздражение	92 (30,5)	99 (32,0)
Жжение, боль и раздражение	89 (29,5)	92(29,8)
Раздражение	53 (17,5)	57 (18,4)
Жжение	37 (12,3)	33 (10,7)
Боль и раздражение	12 (4,0)	11 (3,6)
Жжение и боль	12 (4,0)	8 (2,6)
Боль	7 (2,3)	9 (2,9)
Лейкорея		
Отсутствует	0	0
Слабая	35 (11,6)	38(12,3)
Умеренная	189 (62,6)	197(63,8)
Выраженная	78 (25,8)	74 (23,9)
Интенсивность (ВАШ) вагинальных симптомов (мм), среднее знач. (SD)		
Выделения	55,2 (22,4)	54,7 (22,6)
Жжение	45,7 (28,9)	43,8 (28,3)
Боль	31.5(26.9)	30,0 (26,5)
Раздражение	47.3 (27.4)	46,5 (26,4)
Тип подозреваемого вагинита (при клиническом обследовании)		
Бактериальный вагинит	58(19,2)	58 (18,8)
Вагинит с атипичными симптомами	74 (24,5)	73 (23,6)
Смешанный вагинит	170(56,3)	178 (57,6)
Результаты микробиологического исследования при включении, n (%)		
Не обнаружено инфекции	87(28,8)	78 (25,2)
Кандидозный вагинит	72 (23,8)	75 (24,3)
Смешанный вагинит	57 (18,9)	53 (17,2)
Бактериальный вагинит	41 (13,6)	40 (12,9)
Бактериальный вагиноз	28 (9,3)	46 (14,9)
Только дисбаланс влагалищной микрофлоры	17 (5,6)	17(5,5)

FAS: полная выборка для анализа; ННР: нистатин, неомицин и полимиксин B; SD: стандартное отклонение; VAS (ВАШ): визуальная аналоговая шкала.

Тем не менее, снижение показателей жжения во влагалище на 2-й день и выделений из влагалища на 4-й день было значительно более существенным при применении ННП, чем при применении миконазола (-6,2 по сравнению с -1,5, соответственно; p= 0,031 – Рис. 3 и -20,6 по сравнению с -17.1; p= 0.031 – результаты не показаны). Пациентки, у которых не было никакой вагинальной инфекции в течение года до включения в исследование, имели больше шансов достичь клинической эффективности, чем пациентки, по крайней мере с одной вагинальной инфекцией в анамнезе (отношение шансов 1,78; 95% доверительный интервал 1,064-2,978; p = 0,028). Возраст, тяжесть различных симптомов (ВАШ), уровень лейкореи и микробиологический статус на первом визите (исходно) не были предикторами эффективности.

Общая удовлетворенность пациенток результатами лечения была оценена как «хорошо/очень хорошо» – 81,8% (группа ННП) и 78,2% (группа миконазол) (p = 0,173). Общая удовлетворенность исследователей была статистически выше для ННП: 88,3% из них оценили ННП как «хорошо/очень хорошо» по сравнению с 82,1% для миконазола (p = 0,035).

Таблица 2
Анализ первичной конечной точки эффективности (выборка FAS, PPS и mPPS, согласно полученному лечению).

Характеристики *n* (%)	ННП	Миконазол	*p*
Выборка FAS (первичный анализ)	302	309	
Оценка первичной конечной точки возможна	300	307	
Эффективность	275 (91,1%)	268 (86,7%)	0,0906
Выборка PPS	277	275	
Оценка первичной конечной точки возможна	277	275	
Эффективность	254 (91,7%)	241 (87,6%)	0,1181
Выборка mPPS	292	293	
Оценка первичной конечной точки возможна	292	293	
Эффективность	268 (91,8%)	255 (87,0%)	0,0640

ННП: комбинация нистатина, неомицина, полимиксина B; FAS: полная выборка для анализа; PPS: выборка пациенток, прошедших лечение по протоколу; mPPS: модифицированная выборка пациенток, прошедших лечение по протоколу

TAP_BOHBOT_russe_Interieur.indd 6 03/10/2019 16:53

Вагинальные инфекции	НПП Отсутствие эффекта	НПП Всего пациенток	миконазол Отсутствие эффекта	миконазол Всего пациенток	Отношение шансов (ОШ)	Отношение шансов (ОШ)	ДИ (доверительный интервал) 95 %
Бактериальные	6	41	9	40		0,59	[0,19 ; 1,85]
Кандидоз	4	72	5	75		0,82	[0,21 ; 3,20]
Смешанные	7	57	6	53		1,10	[0,34 ; 3,50]
Отсутствуют	9	104	13	95		0,60	[0,24 ; 1,47]
Вагиноз	1	28	8	46		0,18	[0,02 ; 1,49]
Все	27	302	41	309		0,64	[0,38 ; 1,07]

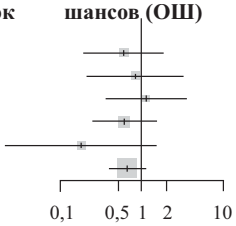
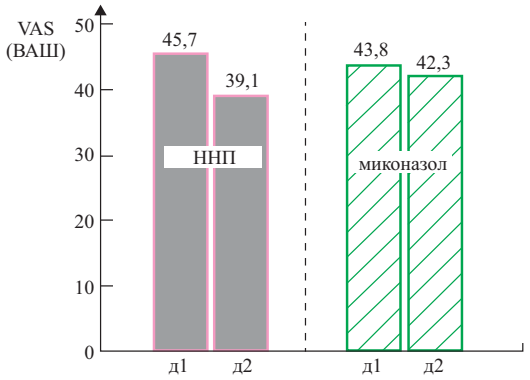


Рис. 2 Риск неэффективности лечения по типам вагинальных инфекций (NNP по сравнению с миконазолом)



VAS: визуальная аналоговая шкала

Рис. 3. Средние показатели выраженности вагинального жжения по ВАШ в день 1 и в день 2

3.3. Безопасность

Воздействие исследуемых препаратов было сопоставимым в обеих группах. Средняя продолжительность ± SD составила 11,9 ± 1,1 дня в группе НПП и 11,8 ± 1,1 дня в группе миконазола; как и планировалось, 96,6% и 95,3% пациенток каждой группы получили 12 капсул в течение 12-дневного периода.

Нежелательные явления (НЯ) были редкими в обеих группах (72 в НПП и 64 в группе лечения миконазолом) и преимущественно легкой и умеренной степени. В целом, 44 пациентки в группе НПП и 38 в группе лечения миконазолом испытывали, по крайней мере, одно НЯ (Таб. 3). Количество нежелательных лекарственных реакций (НЛР) – НЯ, считающихся связанными с исследуемым препаратом, – было ниже в группе НПП (пять НЯ, о которых сообщили четыре пациентки, 1,2%), чем в группе лечения миконазолом (13 НЯ, о которых сообщили семь пациенток, 2,1%). В соответствии с Классификацией классов систем органов MedDRA, наиболее часто встречающимися НЛР были нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы (например, выделения из влагалища, кровотечение, боль, зуд или ощущение жжения) [восемь (1,2%) пациенток: две в группе НПП и шесть в группе миконазола], за которыми следуют заболевания кожи и подкожной клетчатки (зуд, экзема) [три (0,4%) пациентки: одна в группе НПП и две в группе миконазола], желудочно-кишечные расстройства (боль в животе)

Таблица 3.
Нежелательные явления (НЯ) и нежелательные лекарственные реакции (НЛР)

	НПП (n = 325)	Миконазол (n = 328)
Пациентки, у которых зарегистрировано по крайней мере одно НЯ	44 (13,5%)	38 (11,6%)
Пациентки, у которых зарегистрирована по крайней мере одна НЛР	4 (1,2%)	7 (2,1%)

Результаты представлены как *n (%)*. НЛР: нежелательная лекарственная реакция; НЯ: нежелательное явление.

[две (0,3) %) пациентки: по одной в каждой группе], а также общие расстройства и ощущения в месте введения (боль) у одной пациентки из группы миконазола. Не было отмечено значимого различия между группами, за исключением того, что частота НЛР относительно количества всех НЯ (НЛР/НЯ) была значительно выше в группе миконазола (20,3%, 13/64), чем в группе НПП (6,9%, 5/72, p = 0,022).

В группе НПП было зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, связанное с применением препарата во время беременности (тест на беременность был отрицательным при включении в исследование) без каких-либо неблагоприятных последствий для матери и новорожденного.

Лечение было окончательно отменено из-за нежелательных явлений у пяти пациенток (одна в группе НПП и четыре в группе миконазола).

4. Обсуждение

Исследование PRISM – это первое рандомизированное двойное слепое исследование, в ходе которого было выполнено сравнение комбинации нистатин-неомицин-полимиксин B (НПП, Полижинакс®) с азольным соединением (миконазол, Gyno-Daktarin®), которые десятилетиями широко используются для местного лечения инфекционного вагинита. Данное исследование, проведенное по современным стандартам, подтверждает высокую эффективность НПП, доступного на рынке с 1969 года, и поддерживает его хорошо известный профиль безопасности.

Клиническая эффективность чаще отмечалась при использовании НПП, чем препарата сравнения (91,1% по

сравнению с 86,7% соответственно; $p = 0,0906$). Этот результат согласуется с данными предыдущих многоцентровых исследований, в ходе которых сообщалось о клинических показателях эффективности ННП в диапазоне от 92,2% до 97,8% при эмпирическом лечении инфекционного вагинита [12,13]. Кроме того, исследовательский анализ показал, что жжение во влагалище и выделения из влагалища, оцененные с помощью визуальных аналоговых шкал, уменьшались значительно раньше при использовании ННП, чем при использовании миконазола. Принимая во внимание тот факт, что одной из важнейших задач лечения инфекционного вагинита является быстрое облегчение симптомов, будущие исследования лечения инфекционного вагинита должны уделить особое внимание раннему облегчению симптомов как первичной конечной точке, а не только показателям по окончании лечения. Эта конечная точка может помочь определить различия между методами местного лечения вагинита, которые достигают высокого уровня эффективности.

Распределение инфекционного вагинита по этиологии при включении в исследование подтверждает высокий процент инфекционного вагинита, отличного от кандидозного вагинита, о котором сообщалось в ходе предыдущих исследований [5,15]. Действительно, случаи кандидозного вагинита составили только 24,1%, за которыми следуют смешанный вагинит (18,0%), бактериальный вагинит (13,3%) и бактериальный вагиноз (12,1%). Кроме того, в 5,6% случаев наблюдался только дисбаланс влагалищной микрофлоры. Микробиологическое исследование не выявило инфекции у более чем 25% женщин, несмотря на наличие типичной клинической картины инфекционного вагинита. Этот показатель отсутствия диагноза выгодно отличается от того, о котором сообщалось в медицинской литературе: от одной четверти до одной трети женщин не продемонстрировали лабораторных признаков инфекции, несмотря на наличие клинических симптомов [6,13,16]. Учитывая, что микробиологические культуры были исследованы опытным персоналом, наиболее вероятное объяснение состоит в том, что симптомы вагинита могли быть результатом неинфекционного процесса у некоторых пациенток. Другое объяснение может заключаться в том, что некоторые инфекционные патогены не способны расти, и, таким образом, их нельзя определить при проведении обычных лабораторных процедур. Это ещё раз подтверждает тот факт, что точность микробиологической диагностики вагинита весьма ограничена.

Невозможно сделать вывод об изменении микробиологического статуса от исходного уровня до окончания исследования (вспомогательная конечная точка) из-за низкого количества вагинальных образцов, взятых в конце исследования. Однако, согласно клинической оценке, аналогичные уровни эффективности были получены при использовании ННП при различных типах инфекционного вагинита: кандидозный вагинит (94,4%), бактериальный вагинит (85,4%), смешанный вагинит (87,7%) и бактериальный вагиноз (96,4%).

Результаты этого исследования следует интерпретировать с учетом контекста стандартной клинической практики, применяемой для лечения инфекционного вагинита. Клиническая картина теоретически должна способствовать диагностике этиологии вагинита и, следовательно, помогать в выборе подходящего лечения. Однако в реальной жизни существуют определенные сложности, особенно в случаях смешанного вагинита, предшествующего самолечения или местных гигиенических процедур непосредственно перед консультацией. Следовательно, микробиологический анализ представляется важным для выявления патогена(-ов), вызвавшего(-их) инфицирование. Однако по экономическим или по медицинским причинам, либо из-за отсутствия адекватных условий, сделать такой анализ не всегда возможно. Таким образом, почти во время половины консультаций по поводу вагинита лечащий врач не берет у пациентки вагинальный мазок. Кроме того, надежность микробиологических исследований (чувствительность и специфичность) в настоящее время ставится под сомнение [16-20]. Культуры влагалищных выделений могут также свидетельствовать о большом разнообразии патогенных микроорганизмов, которые не обязательно связаны с клиническими симптомами, но которые очень затрудняют постановку диагноза. Таким образом, эмпирическое лечение обычно начинается при отсутствии или в ожидании результатов микробиологического исследования. Более того, недавнее клиническое исследование не выявило различий в показателях эффективности между лечением инфекционного вагинита, основанного на микробиологическом анализе, и эмпирическим лечением [21].

Врачи часто выбирают местное лечение азолом в качестве терапии первой линии, поскольку они обычно относят необычную лейкорею или вульвовагинальный зуд на счет инфекции, вызванной грибком *Candida spp*, известным как наиболее распространенный возбудитель вагинита. Производные азола активны в отношении возбудителей слизистых микозов (дерматофитов, *Candida* и других дрожжевых грибков), а также в отношении некоторых грамположительных бактерий. Однако, как сообщалось в ходе исследования PRISM и в предыдущем исследовании, один из пяти случаев вагинита является смешанным, и значительный процент случаев вагинита имеет бактериальную этиологию [5]. В другом французском исследовании, кандидозный вульвовагинит был правильно определен и вылечен врачами, но для других случаев инфекционного вагинита часто требовалось пересмотреть лечение [22]. Таким образом, разнообразие патогенов оправдывает лечение препаратами широкого спектра действия, включая противогрибковые и антибиотические средства, активные против дрожжевых грибков, а также грамположительных и грамотрицательных бактерий.

5. Заключение

В связи с частыми затруднениями при постановке диагноза из-за наличия различных патогенов, нерегулярных микробиологических исследований или сроков их проведения, а также ввиду необходимости быстро облегчить

TAP_BOHBOT_russe_Interieur.indd 8 03/10/2019 16:53

симптомы, беспокоящие пациентку, представляется целесообразным применять препараты широкого спектра действия при лечении инфекционного вагинита. Дальнейшие исследования с использованием ННП, например, для изучения его потенциала в предотвращении рецидивов, должны усилить интерес к этой комбинации при разработке стратегии лечения этой распространенной гинекологической инфекции.

Финансирование

Клиническое исследование было разработано членами научного комитета и спонсором исследования и проводилось при финансовой поддержке компании Laboratoire Innotech International.

Вклад авторов

Ж. М. Бобо – главный исследователь.

Я. Мас и Ф. Верьер осуществляли руководство и предоставляли рекомендации по дизайну и методологии исследования.

А. Губар принимала участие в анализе микробиологических данных.

Ф. Обэн был экспертом по статистике.

Э. Коатантьек и Н. Люка участвовали в управлении исследованием.

Конфликт интересов

Ж. М. Бобо, А. Губар и Ф. Обэн: научные консультанты компании Laboratoire Innotech International.

Я. Мас, Э. Коатантьек, Н. Люка и Ф. Верьер: сотрудники компании Laboratoire Innotech International.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам исследовательских центров PRISM за участие в исследовании. Они также благодарят всех членов научного комитета: д-ра Бобо (Франция), д-ра Губар (Франция), д-ра Сом (Франция), д-ра Паавонен (Финляндия), п-ра. Марес (Франция) и д-ра Дворак (Чешская Республика).

Литература

[1] Eckert LO. Clinical practice. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med 2006;355:1244–52, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp053720 [Accessed on March 30, 2018].

[2] Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. Am Fam Physician 2000;62:1095–104.

[3] Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG 2002;109:34–43.

[4] Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygax SE. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep 2013;15:104–8.

[5] Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, Achhammer I. The etiologic diversity of vaginitis. Gynecol Obstet Fertil 2012;40:578–81, http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2011.08.001 [Accessed on March 30, 2018].

[6] Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, Krohn MA, Hillier SL. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1004–10, http://dx.doi.org/ 10.1016/j.ajog.2004.02.015 [Accessed on March 30, 2018].

[7] Schaaf VM, Perez-Stable EJ, Borchardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. Arch Intern Med 1990;150:1929–33.

[8] Lurie S, Woliovitch I, Rotmensch S, Sadan O, Glezerman M. Value of vaginal culture in management of acute vaginitis. Arch Gynecol Obstet 2001;265:187–9.

[9] Sobel JD. Vaginitis. N Engl J Med 1997;337:1896–903, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199712253372607 [Accessed on March 30, 2018].

[10] Larsen B. Vaginal flora in health and disease. Clin Obstet Gynecol 1993;36:107–21.

[11] Del-Cura Gonzalez I, Garcia-de-Blas Gonzalez F, Cuesta TS, Martin Fernandez J, Del-Alamo Rodriguez JM, Escriva Ferrairo RA, et al. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. BMC Public Health 2011;11:63, http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-63 [Accessed on March 30, 2018].

[12] Bruhat MA. Use of a local antibiotic combination in the treatment of mycotic vaginitis and mixed vaginitis. Rev Fr Gynecol Obstet 1992;87:161–8.

[13] Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F. Nystatin-neomycin-polymyxin combination: efficacy and tolerance as 1st-line local treatment of infectious vaginitis. Open J Obstet Gynecol 2014;4:445–54, http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2014.47065 [Accessed on March 30, 2018].

[14] Popovski N, Popovski K, Nedelkovski V. Polygynax in the treatment of vaginal infections in pregnant and non-pregnant women-clinical experience. Akush Ginekol (Sofiia) 2016;55(2):3–4.

[15] Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N, Vishnubhatla S. Aetiology & risk factors of recurrent vaginitis & its association with various contraceptive methods. Indian J Med Res 2010;131:83–7.

[16] Bornstein J, Lakovsky Y, Lavi I, Bar-Am A, Abramovici H. The classic approach to diagnosis of vulvovaginitis: a critical analysis. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:105–11, http://dx.doi.org/10.1155/S1064744901000187 [Accessed on March 30, 2018].

[17] Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1993;169:455–9.

[18] Anderson MR, Klink K, Cohrssen A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA 2004;291:1368–79, http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.11.1368 [Accessed on March 30, 2018].

[19] Nyirjesy P, Sobel JD. Advances in diagnosing vaginitis: development of a new algorithm. Curr Infect Dis Rep 2005;7:458–62.

[20] Hoffstetter SE, Barr S, LeFevre C, Leong FC, Leet T. Self-reported yeast symptoms compared with clinical wet mount analysis and vaginal yeast culture in a specialty clinic setting. J Reprod Med 2008;53:402–6.

[21] Bretelle F, Chiarelli P, Palmer I, Glatt N. Management of vaginal infection following failure of a probabilistic treatment: is the vaginal swab really useful? Gynecol Obstet Fertil 2015;43:139–43, http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.12.007 [Accessed on March 30, 2018].

[22] Boisivon A, Berard H, Nandeuil A, Cheron M, Lafon J, Fabayre C. Diagnosis of vaginitis in general practice: compared clinical and bacterial data. Med Mal Infect 2003;33:202–5.

TAP_BOHBOT_russe_Interieur.indd 9 03/10/2019 16:53

Printed on papers from sustainably managed forests

This article is translated par Elsevier Masson SAS et and distributed as an information service to health professionals by Innotech International

TAP_BOHBOT.indd 4 03/10/2019 16:49