

## **ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ТА ПОШУК НОВИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ ВАГІНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ**

**Пучкан Л. А.**

*кандидат фармацевтичних наук, доцент*

*доцент кафедри технології ліків*

**Фуклева Л.А.**

*кандидат фармацевтичних наук, асистент*

*fukleva@ukr.net*

*кафедра фармакогнозії, фармхімії і технології ліків*

*Запорізький державний медичний університет*

*м. Запоріжжя, Україна*

Одним з найпоширеніших захворювань, яке становить 30-40% у структурі інфекційної патології нижнього відділу статевого тракту – є вагінальний мікоз (ВМ). Частота виявлення кандидозу за останні роки зросла в 2 рази, також збільшилася кількість хронічних і часто рецидивуючих форм грибкового ураження піхви. Так, близько 75% жінок протягом життя переносять хоча б один епізод ВМ, а у 40-50% з них розвивається щонайменше один рецидив [1, 2].

Збудником захворювання є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Ці гриби являють собою одноклітинні аеробні мікроорганізми розмірами від 1,5 до 10 мкм овальної або округлої форми, утворюють псевдо міцелій у вигляді ланцюгів витягнутих клітин, а також бластоспори – брунькуються клітини в місцях розгалуження псевдоміцелія, що представляють собою елементи розмноження. Оптимальними для росту і розмноження грибів є температура 21-37°C і слабокисле середовище [1].

В даний час налічується більше 150 видів цього роду. Піхва уражається найчастіше грибами *Candida albicans* (75-85%), рідше – *Candida glabrata* (10-15%), а також виявленою при ВМ на тлі цукрового діабету, *Candida tropicalis* (3-5%), поширеної в стаціонарах *Candida parapsilosis* (3-5%), *Candida krusei* (1-3%)

та інше. В останні роки відзначена чітка тенденція до збільшення частоти ВК, викликаного *Candida non-albicans*, що приводить до хронізації процесу і зазвичай важко піддається лікуванню. Тільки за останні 10 років частота виявлення грибів *Candida non-albicans* збільшилася в 2 рази.

Кандидоз – яскравий приклад захворювання, що викликається умовно-патогенною мікрофлорою. Клітини гриба мешкають як в навколишньому середовищі, так і на поверхні шкіряних покривів і слизових оболонках здорової людини (порожнина рота, кишечник), у тому числі й піхви. При зниженні захисних сил організму гриби можуть викликати захворювання.

Особливої уваги заслуговує ВК у вагітних, який зустрічається в 30-40% спостережень. Висока частота розвитку цього захворювання у вагітних обумовлена низкою факторів: гіперестрогенією з накопиченням глікогену в епітеліальних клітинах, імуносупресивною дією високого рівня прогестерону [2].

Слід зазначити, що генітальний кандидоз не відноситься до інфекцій, що передається статевим шляхом (ІПСШ), проте часто є їх маркером і поєднується з умовно-патогенною мікрофлорою, що володіє високою ферментативною та літичною активністю щодо вагінального епітелію, що створює сприятливі умови для виникнення захворювання.

Основні положення медикаментозної терапії вагінального кандидозу зводяться до необхідності максимально повної елімінації збудника, а також до підбору антимікотичного препарату, його дози і тривалості прийому в залежності від форми перебігу захворювання та оцінки ефективності лікування [3].

В останні роки в лікуванні генітального кандидозу використовують 4 групи антимікотичних засобів: препарати полієнового ряду: ністатин, леворин, натаміцин та ін .; • препарати імідазолового ряду: кетоконазол, клотримазол, міконазол та інше; • препарати триазолового ряду: флуконазол, ітраконазол та інше; • інші: флуцитозін, нітрофунгін, декамін, препарати йоду та інше.

Іноді в окрему групу виділяють пірідони (циклопірокс оламин).

За характером дії протигрибкові засоби підрозділяють на специфічні, вибірково пригнічуючі життєдіяльність грибків і неспецифічні, що володіють широким спектром антимікробного ефекту і не мають специфічного механізму дії. За типом дії на грибову клітину розрізняють фунгіцидні та фунгістатичні препарати. За джерелами отримання розрізняють дві групи антимікотиків: антибіотики та синтетичні засоби.

Згідно з сучасною класифікаційною системою АТС, розробленою центром ВООЗ, м'які лікарські засоби протигрибової дії для лікування вагінального кандидозу відносяться до групи протимікробних та антисептичних засобів, що застосовуються в гінекології – G01A [7].

Нами був досліджений вітчизняний ринок лікарських засобів різного походження, а також фітопрепаратів. На сьогоднішній день в Україні зареєстровано 41 торгове найменування м'яких лікарських засобів для лікування вагінального кандидозу. З них 30 торгових найменувань лікарських засобів представлені іноземними виробниками, що в відсотках складає 73% та 27% з 11 торговими найменуваннями вітчизняних виробників.

Серед вітчизняних виробників домінуючі позиції за кількістю торгових найменувань займають АТ «Лекхім-Харків» (Хінофуцин-ЛХ, Еконазол-ЛХ, Евколек, Повидин) та Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко-Україна» (Мілагін, Гравагін, Кетодін). Другу позицію займає ВАТ «Монфарм» (Синтоміцин, Метронідазол). Такі виробники, як ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп» мають в своєму асортименті по 1 найменуванню.

Ведучі позиції серед іноземних виробників за кількістю торгових найменувань належать фармацевтичним фірмам: Фармапрім СРЛ, Республіка Молдова (Метромікон-Нео, Кетоконазол, Клотримазол, Метронідазол, Кліндаміцин, Примафугін); ВАТ «Нижфарм», Російська Федерація (Иодоксид, Осаброн, Гексикон, Ливарол, Синтоміцин); Байер Шерінг Фарма АГ, Німеччина (Нео-Пеноран Форте, Нео-Пеноран, Гіно-Травоген).

По 2 торгових найменування на ринку представляють фармацевтичні фірми: ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина (Бетадин, Залаїн Овулі); ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина (Гінофорт, Кліндекс); Сагмел, Інк., США (Гінезол 7(С), Гінезол 7); Пфайзер, Інк.,США (Далацин піхвовий крем, Далацин (С)); Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд, Ізраїль (Мікогал 150, Мікогал 300).

По 1 торговому найменуванню представляють: Алкалоїд АД-Скоп'є, Республіка Македонія (Бетадине); Вокхард Лімітед, Індія (Вокадин); Полікем С.р.л., Італія (Макмірор Комплекс); Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія (Ломексин); Санофі-Авентіс, Франція (Флагіл); Асталлас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди (Пімафуцин).

У зв'язку з особливостями протікання патологічного процесу (гостра та хронічна форми), клінічної картини вагінального кандидозу (псевдомембранна та еритематозна/атрофічна форми) відокремлюють види м'яких лікарських форм, як мазі, супозиторії, креми, песарії, овулі.

За аналізом літературних джерел фармацевтичний ринок України м'яких лікарських засобів протигрибової дії за лікарськими формами представлений такими сегментами: супозиторії (76%), креми (17%), песарії (7%).

Тривала відсутність на фармацевтичному ринку нових протигрибових препаратів, розвиток лікарської стійкості мікроорганізмів до антибіотиків і уросептиків змушують звернути пильну увагу на природні речовини рослинного походження, що володіють антимікотичною і антибактеріальною дією. Використання природних сполук має явні переваги перед застосуванням синтетичних протигрибових засобів, насамперед у тому, що вони пригнічують ріст мікроорганізмів, резистентних до антимікотиків, не пригнічують імунітет, але є модуляторами багатьох його ланок, також запобігають розвитку дисбактеріозу.

Серед природних засобів, перспективних для включення до складу вагінальних лікарських засобів виділяються ефірні олії, чимала кількість яких має антисептичну, протизапальну, репаративну, імуномодулюючу,

спазмолітичну, регенеративну, протигрибкову дію. Якщо при тривалому застосуванні антибіотиків і синтетичних лікарських речовин у мікроорганізмів виробляється резистентність в їх відношенні, то при використанні фармакотерапевтичних засобів на основі ефірних олій це явище відсутнє.

В Україні зареєстровано і випускаються промисловістю лише два лікарських препарати із вмістом ефірної олії чайного дерева – гель та крем «Тітріол» (виробник – «Бьюті Спа», Італія) для лікування різних мікробних уражень шкіри, а також ран та опіків, ускладнених гнійною інфекцією.

Однак, одним з найбільш перспективних для застосування в вагінальних лікарських засобах для фармакотерапії вагінальних мікозів, у тому числі і ускладнених бактеріальним компонентом, є ефірна олія чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.) [5]. Основна фармакологічна дія рослинної сировини – бактерицидна і фунгіцидна.

Ефірна олія чебрецю проявляє сильну протигрибкову та протимікробну дію, головним чином, за рахунок високого вмісту тимолу. Тимол, один з основних компонентів олії чебрецю, володіє амфіпатичними та гідрофобними властивостями, що зумовлює його здатність діяти на структуру клітинних мембран та електростатику поверхні, приводячи, таким чином, до асиметрії в міцності мембрани. Це пояснюється тим, що терпени вбудовуються між жирними ланцюгами арилів, формуючи подвійний ліпідний шар мембрани, порушуючи ліпідну упаковку і спричиняють зміни у властивостях і функціях мембрани, збільшуючи її текучість і змінюючи її проникність. Терпени також пригнічують дихання в грибах роду *Candida*, несприятливо діючи на мітохондрії [8]. Ефірна олія чебрецю також має виражену протизапальну активність і ефективна щодо полірезистентної мікрофлори.

Метою роботи – є дослідження рослинної сировини чебрецю звичайного, представника родини *Lamiaceae* L. та можливостей використання ефірної олії у комплексі лікування хворих на вагінальний кандидоз.

Рослинну сировину (траву) заготовлено відповідно до вимог ДФУ, у різних регіонах України в період 2013–2015 рр. (червень-серпень). Ефірну олію

отримували методом гідродистиляції, ідентифікацію компонентного складу проводили методом ГРХ–МС. Основними речовинами були: п-цимол ( $27,64 \pm 2,11$  %), тимол ( $16,48 \pm 1,55$  %), камфора ( $6,27 \pm 0,61$  %), ліналоол ( $6,25 \pm 0,60$  %), карвакрол ( $6,00 \pm 0,67$  %), борнеол ( $5,78 \pm 0,54$  %),  $\gamma$ -терпінен ( $4,34 \pm 0,40$  %), 1,8-цинеол ( $3,15 \pm 0,30$  %).

Тимол, один з основних компонентів олії чебрецю, володіє амфіпатичними та гідрофобними властивостями, що зумовлює його здатність діяти на структуру клітинних мембран та електростатику поверхні, приводячи, таким чином, до асиметрії в міцності мембрани. Це пояснюється тим, що терпени вбудовуються між жирними ланцюгами арилів, формуючи подвійний ліпідний шар мембрани, порушуючи ліпідну упаковку і спричинюють зміни у властивостях і функціях мембрани, збільшуючи її текучість і змінюючи її проникність. Терпени також пригнічують дихання в грибах роду *Candida*, несприятливо діючи на мітохондрії [4].

Для мікробіологічного дослідження використовували вагінальний крем з ефірною олією чебрецю звичайного 5% на емульсійній основі.

Відібраний склад вагінального крему з ефірною олією чебрецю 5% на емульсійній основі наступний: ефірна олія чебрецю звичайного 5,0; вазелін 55,0; гліцерин 6,0; поліетиленоксид 400 6,0; емульгатор Т-2 24,0; вода очищена до 100 мл.

Антимікробну активність вагінального крему з ефірною олією чебрецю звичайного 5% і його носія, досліджували на чотирьох штаммах бактерій (*Staphylococcus aureus* 209 P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* variant *anthracoides* СІСК 1939, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027) і грибів *Candida albicans* ATCC 10321, отриманих із національної колекції Київського НДІ епідеміології та інфекційних захворювань імені Л. В. Громашевського з використанням методу «колодязів».

Як об'єкт порівняння використовували мазь «Бетадин» («Egis», Угорщина), яка містить повідон-йод та проявляє широкий спектр антимікробної дії. Препарат використовують у гінекологічній практиці для терапії кольпітів

змішаної бактеріально-грибково-трихомонадною етіології, бактеріальних і дріжджових вагінітів.

Як слідує з наведених даних, крем вагінальний з ефірною олією чебрецю звичайного 5% володіє вираженою антимикотичною та антибактеріальною активністю. У його основі (крем-плацебо) така активність відсутня.

При цьому противокандидозна ефективність вагінального крему перевищує таку для мазі «Бетадин» в 1,8 раза, антибактеріальна активність щодо грамнегативних бактерій – в 2,1 рази для *Escherichia coli* і в 1,8 раза для *Pseudomonas aeruginosa*. Антибактеріальна активність розробленої м'якої лікарської форми з ефірною олією чебрецю звичайного щодо грампозитивних патогенних мікроорганізмів не поступається референтним препаратам.

Антиоксидантна активність тимолу корисна для розробки стратегії захисту при вульвовагінальному кандидозі з використанням нових препаратів замість антибіотиків та мікостатиків, так як прояв однією молекулою всіх трьох видів активності – протигрибкової, антибактеріальної та антиоксидантної – може дати і синергічні ефекти [3].

Досліджено фармацевтичний ринок протигрибкової дії лікарських засобів при лікуванні вагінальних захворювань. Ідентифіковано компонентний склад ефірної олії чебрецю звичайного. Встановлено, що розроблений вагінальний крем з ефірною олією чебрецю звичайного має переваги антимикотичної та антибактеріальної дії перед лікарським засобом мазі «Бетадин» («Egis», Угорщина).

Тому, з точки зору ефективності, безпечності та комплаєнтності пацієнтів жіночої статі, актуальною є розробка вагінальних кремів на основі олії чебрецю звичайного.

Використана література:

1. Махновец Е. Н. Современные представления о вульвовагинальном кандидозе и его терапия / Е. Н. Махновец // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 1. – С. 9-15.

2. Тихомиров А. Л. Особенности кандидозного вульвовагинита у беременных на современном этапе / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 68-75.

3. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis / Esim B. E, Kars B., Karsidag A.Y. [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet.– 2010. – Vol. 282 (5). – P. 515-519.

4. Stock I. Fungal diseases of vulva and vagina caused by Candida species / I. Stock // Med. Monatsschr. Pharm. – 2010. – Vol. 33 (9). – P. 324-333.

5. Del-Cura Gonzalez I. Patient preferences and treatment safety for uncomplicated vulvovaginal candidiasis in primary health care. PRESEVAC project / I. Del-Cura Gonzalez, G. F. Garcia-de-Blas // BMC Public Health.–2011. – Vol. 31, № 11. – P. 63-75.

6. Ткачук О.Ю. Розробка технології комбінованого олійного фітопрепарату комплексної дії / О.Ю. ткачук, Л. І. Вишневська, Т. М. Зубченко // Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13-16 верес. 2016 р. – Х.:НФаУ, 2016 – Том. 1. – с. 284.

7. Баткаева Н. В. Комплексный подход в лечении урогенитального кандидоза препаратами Ломексин / Н. В. Баткаева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – № 2. – С. 22.

8. Braga P. C. Thymol: antibacterial, antifungal, antioxidant activities / P. C. Braga // Giorn. It. Ost. Gin. – 2005. – Vol. 26. – P. 267-273.