

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-200-2-13-23

УДК 618.15-002:615.276

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ВАГИНАЛЬНОГО РАСТВОРА ИБУПРОФЕНА ИЗОБУТИЛАММОНИЯ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ДИСКОМФОРТА У ЖЕНЩИН С НЕВЕНЕРИЧЕСКИМ ВАГИНИТОМ

Н.Н. КОБЗАРЬ, <https://orcid.org/0000-0002-6743-8117>,  
С.М. АКИМЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0003-3084-803X>

Медицинский центр «Рахат», г. Алматы, Республика Казахстан



Кобзарь Н.Н.

**Актуальность проблемы.** Ухудшение самочувствия, вызванное инфекционными вагинитами, является одной из самых частых проблем в практике гинеколога. Помимо рекомендованных анти-микробных средств для лечения вагинитов предлагается применение местных противовоспалительных средств, существенно облегчающих состояние пациенток.

**Цель исследования.** Оценка местного противовоспалительного и анальгезирующего действия вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония (в дополнение к стандартному режиму) при лечении неспецифических инфекционных вагинитов.

**Материал и методы.** Рандомизированное сравнительное клиническое исследование с участием 60 пациенток с жалобами на патологии шейки матки и с выявленными признаками и симптомами неспецифических инфекционных вульвовагинитов было проведено в гинекологическом отделении в 2016 году. Оценка изменений в динамике симптомов производилась на основании адаптированной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы оценки признаков болезни (ШОП); оценка проводилась перед началом лечения, после 2 дней лечения и на 2-й день после завершения лечения.

**Результаты исследования.** Исходные характеристики пациенток статистически не различались. У пациенток клинически значимая выраженность симптомов наблюдалась  $\geq 50\%$  случаев; клинически значимая выраженность признаков болезни была различной и колебалась в интервале 37-77% случаев. После 2 дней курса наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение симптомов вагинита (по шкале ВАШ) в основной группе в сравнении с контрольной по 4 параметрам: вагинальный зуд (уменьшился на 63%), вагинальное жжение (на 79%), вагинальные выделения (на 36%) и влияние на социальную активность (на 66%). Также отмечалось значимое улучшение признаков вагинита после 2 дней курса (по шкале ШОП) в сравнении с началом лечения: например, в основной группе параметр «покраснение слизистой» улучшение было в 4,2 раза выше, чем в контрольной. На 2-й день после завершения терапии показатели симптомов (по шкале ВАШ) в обеих группах значительно снизились по всем оцениваемым параметрам; признаки вагинита (по шкале ШОП) снизились не так существенно, при этом в основной группе отмечалось статистически значимое снижение симптомов по параметрам «вагинальная боль» и «вагинальные выделения», в сравнении с группой контроля.

**Обсуждение полученных результатов.** При неспецифических инфекционных вагинитах дополнительное назначение вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония к противомикробному лечению позволяет достигнуть быстрого улучшения самочувствия пациенток по всем симптомам и снижения в показателе «покраснение слизистой» уже на 3-й день лечения.

**Вывод.** Вагинальный раствор ибупрофена изобутиламмония может являться ценным и перспективным средством для обеспечения быстрого и надежного контроля симптоматики вагинитов, независимо от степени тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** вагинит, улучшение самочувствия, ибупрофена изобутиламмоний, вагинальный раствор.

**Для цитирования:** Кобзарь Н.Н., Акимжанова С.М. Эффективность применения противовоспалительного вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония для уменьшения дискомфорта у женщин с невенерическим вагинитом // Медицина (Алматы). – 2019. - №2 (200). – С. 13-23

### ТҰЖЫРЫМ

#### ВЕНЕРИКАЛЫҚ ЕМЕС ВАГИНИТІ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕ ДИСКОМФОРТТЫ АЗАЙТУ ҮШІН ИБУПРОФЕН ИЗОБУТИЛАММОНИЙДІҢ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ ВАГИНАЛЬДЫ ЕРІТІНДІСІН ПАЙДАЛАНУ ТИІМДІЛІГІ

Н.Н. КОБЗАРЬ<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6743-8117>,  
С.М. ӘКІМЖАНОВА<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3084-803X>

«Рахат» медицина орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Мәселенің өзектілігі.** Инфекциялық вагиниттердің салдарынан денсаулықтың нашарлауы ги-

**Контакты:** Кобзарь Надежда Николаевна, канд. мед. наук, врач высшей категории, врач-акушер-гинеколог, Клиника-роддом «Рахат», г. Алматы, Микрорайон Таугуль, дом 46/1, индекс 050000.  
E-mail: Nadezhda2008kz@mail.ru

**Contacts:** Nadezhda N Kobzar, PhD, highest category doctor, obstetrician-gynecologist. Clinic-maternity hospital "Rakhat", Almaty c, Microdistrict Taugul, house 46/1, index 050000.  
E-mail: Nadezhda2008kz@mail.ru

Поступила 13.02.2019

неколог практикасында кездесетін жиі проблемалардың бірі болып табылады. Вагиниттерді емдеу үшін ұсынылған микробқа қарсы құралдармен қатар пациент әйелдердің жағдайын елеулі жақсартатын жергілікті қабынуға қарсы құралдарды пайдалану ұсынылып отыр.

**Зерттеудің мақсаты.** Спецификалық емес және инфекциялық емес вагиниттерді емдеу кезінде ибупрофен изобутиламмонийдің вагинальды ерітіндісінің жергілікті қабынуға қарсы және ауруды басатын ықпалын бағалау (стандартты режимге қосымша).

**Материал және әдістер.** Жатыр мойны патологиясына шағымданған және спецификалық емес инфекциялық вульвавагиниттер белгілері мен симптомдары бар 60 пациент әйел қатысқан рандомизирленген салыстырмалы клиникалық зерттеу 2016 жылы гинекологиялық бөлімде жүргізілген. Симптомдар динамикасындағы өзгерістерді бағалау бейімделген визуалды аналогты (ВАШ) шкаласы мен ауру белгілерін бағалау шкаласы (ШОП) негізінде жүргізілген; бағалау ем алдында, ем ала бастаған күннен кейін екінші күні және ем аяқталған соң екінші күні жүргізілген.

**Зерттеу нәтижелері.** Пациент әйелдердің бастапқы сипаттамаларында статистикалық тұрғыдан айырмашылық болған жоқ. Симптомдардың клиникалық айқын білінуі  $\geq 50\%$  жағдайда байқалған; ауру белгілерінің клиникалық айқын білінуі әр түрлі болды және 37-77% интервалында ауытқып тұрды. Екі күн емнен кейін бақылаушы топпен салыстырғанда негізгі топта төрт көрсеткіш бойынша вагинит симптомдарының (ВАШ шкаласы бойынша) статистикалық және клиникалық елеулі жақсарғандығы бақыланған; вагинальды қышу (63%) азайған, вагинальды қызу (79%), вагинальды бөліністер (36%) және әлеуметтік белсенділікке ықпалы (66%). Емнің басталуымен салыстырғанда (ШОП шкаласы бойынша) курс басталған соң екі күннен кейін вагинит белгілерінің елеулі жақсарғандығы атап өтілген: мәселен, негізгі топта «шырыштының қызаруы» параметрінің бақылау топқа қарағанда 4,2 есеге жақсарғандығы анықталған. Терапия аяқталған соң 2-ші күні (ВАШ шкаласы бойынша) екі топта да көрсеткіштер барлық бағаланған параметрлер бойынша елеулі төмендеген; вагинит белгілері (ШОП шкаласы бойынша) аса қатты азаймаған, оның ішінде бақылау тобымен салыстырғанда «вагинальды ауру» және «вагинальды бөліністер» параметрлері бойынша негізгі топта симптомдардың статистикалық елеулі төмендегендігі атап өтілген.

**Алынған нәтижелерді талқылауы.** Спецификалық емес инфекциялық вагиниттер кезінде микробқа қарсы емге қоса ұсынылатын ибупрофен изобутиламмоний вагинальды ерітіндінің қосымша тағайындалуы пациент әйелдердің бүкіл симптомдар бойынша жағдайының жақсаруына және «шырыштының қызаруы» көрсеткішін үшінші күннің өзінде төмендетуге мүмкіндік береді.

**Қорытынды.** Ибупрофен изобутиламмонийдің вагинальды ерітіндісі ауру ауырлығының дәрежесіне қатыссыз вагинит сипотамтикасын жылдам және сенімді бақылануын қамтамасыз етуші құнды және келешегі бар құрал болуы мүмкін.

**Негізгі:** вагинит, жағдайдың жақсаруы, ибупрофен изобутиламмоний, вагинальды ерітінді.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF VAGINAL ANTI-INFLAMMATORY SOLUTION OF IBUPROFEN ISOBUTYLAMMONIUM FOR REDUCE OF DISCOMFORT IN WOMEN WITH NON-SPECIFIC, NON-INFECTIOUS VAGINITIS

NN KOBZAR, <https://orcid.org/0000-0002-6743-8117>

SM AKIMZHANOVA, <https://orcid.org/0000-0003-3084-803X>

Medical center "Rakhat", Almaty c., Republic of Kazakhstan

**Actuality of the problem.** Infectious vaginitis induced health disorders appeared as one of the most frequently observed problems in the gynecologists' practice. In addition to the recommended antimicrobial agents for the treatment of vaginitis, local anti-inflammatory agents use significantly alleviating patients' health state, also is proposed.

**Purpose of the study.** Assessment of local anti-inflammatory and analgesic action of ibuprofen isobutanolammonium vaginal solution (as addition to standard regimen) in treatment of nonspecific inflectional vaginitis was main purpose of this study.

**Material and methods.** Randomised comparative clinical study with participation of 60 patients complain to cervical pathologies and with revealed signs and symptoms of nonspecific inflectional vaginitis was conducted in gynecological department in 2016. Symptom and signs dynamic was assessed by adopted visual analogue scale (VAS) and signs assessment scale (SAS); assessment was conducted before start of treatment, after 2 days of treatment and on day 2<sup>nd</sup> after treatment completion.

**Results.** Basic conditions of patients in both of groups did not differentiate statistically. Clinically significant appearance of symptoms was observed in more than 50% of cases; at the same time clinically significant appearance of signs of disease was differentiative and hesitated in 37-77% interval. After 2 days of therapy clinical and statistical significant improvement of symptoms (by VAS) by 4 parameters observed in main group in comparison with control group: vaginal itching (decreased by 63%), vaginal burning (by 79%), vaginal excretion (by 36%), and impact on social activity (by 66%). Significant improvement of signs of vaginitis observed also after 2 days of therapy (by SAS) in comparison with start of treatment, e.g., "mucose erythema" parameter was improved in 4.2 fold in experimental group more than in control group. On day 2<sup>nd</sup> after completion of treatment symptoms in both of groups (by VAS)

significantly diminished by all evaluated parameters; assessed by SAS vaginitis signs reduced not so significantly, but in main group statistically significant reducing of symptoms appearance observed by "vaginal pain" and "vaginal excretion" parameters (in comparison with control).

**Discussion.** In nonspecific infectious vaginitis additional administration of ibuprofen isobutanolammonium vaginal solution (Ginenorm) to antimicrobial treatment helps to reach fast improvement both of healths status of patients by all symptoms and "mucose erythema" parameter in 3<sup>rd</sup> day of therapy yet.

**Conclusions.** Independent of disease severity ibuprofen isobutanolammonium vaginal solution could be a valuable and promising agent for providing fast and reliable control of the vaginal symptoms.

**Keywords:** vaginitis, symptoms severity improvement, ibuprofen isobutanolammonium, vaginal solution.

**For reference:** Kobzar NN, Akimzhanova SM. Effectiveness of vaginal anti-inflammatory solution of ibuprofen isobutylammonium for reduce of discomfort in women with non-specific, non-infectious vaginitis. *Medsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;2(200):13-23 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-200-2-13-23

## Актуальность проблемы

Почти каждый врач-гинеколог при решении определенных клинических задач встречается с воспалением женских нижних половых путей, наиболее частыми из которых являются вагиниты [1], протекающие как изолированно, так и с вовлечением соседних органов и тканей (цервиковагиниты или вульвовагиниты). Вагиниты представляют собой не только самостоятельные патологии, ухудшающие самочувствие женщины и снижающие ее трудоспособность, но и сами являются факторами риска развития более тяжелых и опасных для жизни патологий (например, во время или после беременности) [2].

Роль вагинитов в развитии серьезных и угрожающих жизни осложнений в практической гинекологии до недавнего времени была недостаточно оценена, например, в развитии осложнений беременности, в повышении риска развития инфекционных осложнений и воспалений органов малого таза. Проведенные исследования вскрыли связь этого пласта осложнений с рутинными, казалось бы, вагинитами. Так, была показана роль бактериального вагиноза в повышении заболеваемости ИППП (в частности, ВИЧ – на 60%) [3], риска тяжелых осложнений беременности (в т.ч. преждевременные роды и послеродовой эндометрит), развития ВЗОМТ и осложнений при гинекологических процедурах [2]. Проблемными оказались также вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз – с повышением риска осложнений беременности, повторных инфекций, развития ВЗОМТ, трубного бесплодия и т.д. [2]. Высокая распространенность вагинитов в гинекологической практике (бактериальный вагиноз – до 23% пациенток, вагинальный кандидоз – до 16% пациенток и трихомониаз – до 3-4% пациенток) [4], сохраняет актуальность этой проблемы как для практикующих врачей, так и для институтов, разрабатывающих стандарты лечения и рекомендации по ведению гинекологических пациенток.

Среди наиболее частых вагинитов отмечаются именно неспецифические инфекционные вагиниты – вагинальный кандидоз и бактериальный вагиноз [5, 6]; трихомонадный кольпит наблюдается значительно реже (исключая страны, неблагоприятные в отношении ИППП) [1, 7, 8]. Оба неспецифических инфекционных вагинита (ВВК и БВ) в очень большом числе случаев сопровождаются обильными выделениями (до 50% при бактериальном вагинозе и

до 40% при вульвовагинальном кандидозе) [9]; кроме того, они сопровождаются покраснением слизистой и достаточно часто – раздражением, зудом и жжением (иногда – вплоть до дизурии): от 25-30% при БВ и до 80-90% случаев – при ВВК [2, 10, 11, 12].

Для лечения неспецифических инфекционных вагинитов в первую очередь рекомендуется этиотропная терапия – специальные противомикробные средства в соответствующей лекарственной форме [9,13]. Ввиду высокой терапевтической концентрации активных веществ при применении местных средств, их хорошего профиля безопасности и удобного режима применения, в большинстве случаев пациентки и врачи предпочитают именно интравагинальные лекарственные формы – свечи и гели (в ряде случаев: вагинальные таблетки – для стран с тропическим климатом и вагинальные капсулы – удобные пожилым пациенткам) [9, 14, 15, 16]. Наряду со специфической стандартной терапией у пациенток с выраженными признаками воспаления и раздражения влагалища (а это – 1/3-2/3 всех случаев) рекомендуется также неспецифическое лечение (рекомендуемые вагинальные растворы НПВС) – для снятия воспалительных явлений, зуда и раздражения [13, 17]. Эффективность таких препаратов, значительно уменьшающих симптомы вагинитов и улучшающих самочувствие пациенток, была показана в ряде сравнительных клинических исследований. Достаточно высоко оценивался вагинальный раствор ибупрофена изобутиламмония – по уменьшению вагинального раздражения, зуда и жжения, в особенности в комбинации со специфическими противомикробными средствами [18]. При этом сильное местное противовоспалительное действие вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония сочеталось с почти полным отсутствием системного действия (из-за его мизерной всасываемости в кровь из слизистой влагалища), а также с отсутствием действия препарата на показатели pH вагинальной среды [18]. Эти характеристики позволили нам считать вагинальный раствор ибупрофена изобутиламмония подходящим средством для снятия воспаления, зуда, боли и жжения при вагинитах, протекающих с выраженной и беспокоящей симптоматикой, в особенности при подготовке пациенток к вагинальным вмешательствам по лечению диспластических изменений шейки матки.

### Цель исследования

Целью нашего исследования явилась оценка противовоспалительного и анальгезирующего действия вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония как дополнение к стандартному режиму терапии неспецифических инфекционных вагинитов у пациенток с выраженными воспалительными симптомами диагностированного вульвовагинита.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения эффективности применения вагинального раствора НПВС нами было спланировано и на базе гинекологического отделения клиники «Рахат», г. Алматы (Республика Казахстан), в июле-декабре 2016 года проведено рандомизированное сравнительное клиническое исследование с участием пациенток, обратившихся в гинекологическое отделение центра с жалобами на патологии шейки матки и с выявленными при первичном осмотре объективными и субъективными признаками и симптомами неспецифического инфекционного вульвовагинита. Для участия в исследовании были выбраны 60 пациенток в возрасте 20-50 лет, с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом: невенерический (неспецифический) инфекционный вагинит/вульвит; также с нормальными показателями лейкоцитарной формулы, общего анализа крови и анализа на сахар в крови, и давшими согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: непереносимость ибупрофена или других НПВС в анамнезе, непереносимость лекарств, содержащих такие консерванты, как бензоаты и ундебензофен в анамнезе, период менструации, атрофический вагинит, беременность или период подготовки к беременности и период лактации, а также состояния, ухудшающие общее выздоровление или связанное с ними лечение, такие как сахарный диабет или онкологические заболевания в анамнезе (лекарственно-индуцированная или патологическая иммуносупрессия при хронических вирусных инфекциях и при применении глюкокортикоидов или иммуносупрессантов; состояние физического истощения; наличие соматических, инфекционных или паразитарных заболеваний за последние 2 месяца [исключение – невенерический вагинит], недавно перенесенные обширные оперативные вмешательства или любые оперативные вмешательства в области промежности и малого таза).

Анализ проведенных с вагинальным раствором ибупрофена изобутиламмония клинических исследований показал, что субъективные симптомы пациенток оценива-

лись в них при помощи вербальных ранговых шкал [18, 19], широко применяющихся для оценки субъективных ощущений пациента наряду с аналоговыми шкалами психометрических «шкал Ликерта» [20, 21]. Вместе с тем, согласно данным недавних исследований и системных обзоров по оценке показательности и выразимости психометрических шкал, наиболее точно субъективные ощущения, связанные с болью и раздражением, передает именно визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [21].

В качестве препарата местного противовоспалительного средства было решено использовать вагинальный раствор ибупрофена изобутиламмония. В качестве специфического противомикробного средства решено было выбрать вагинальные свечи, содержащие антимикробные средства широкого спектра действия, проявляющие противогрибковую и антибактериальную активность (миконазол, метронидазол, неомицин, полимиксин) и обладающие, вдобавок, небольшим ранозаживляющим свойством (за счет содержания в экстракте центеллы азиатской).

Больные были разделены на 2 группы – контрольную, получавшую стандартное лечение специфическим противомикробным средством (свечи вагинальные) и основную (экспериментальную), получавшую вдобавок к стандартному лечению противомикробным средством также лечение раствором вагинальным ибупрофена изобутиламмония (вагинальные орошения). Пациентки получали стандартное лечение в течение 6 дней, по 1 свече интравагинально на ночь; пациенткам, получавшим дополнительное лечение в качестве вагинального раствора (в основной группе), назначался раствор ибупрофена изобутиламмония в течение 5 дней интравагинально, по 1 флакону в день по утрам (содержимое заливалось во влагалище на 3-5 минут).

Для обеспечения случайности выбора пациенток был выбран метод простой фиксированной рандомизации при помощи номерков в конвертах – после решения врачом о соответствии пациентки критериям включения и исключения, и ее согласия на участие в исследовании, она вытягивала из стопки конверт, и согласно номерку в конверте врач определял режим ее лечения (нечетный номер – экспериментальный режим, четный номер – контрольный режим).

Оценка состояния и жалоб больных проводилась как субъективная (оценка пациентками своего состояния) и объективная (лечащим врачом при помощи кольпоскопии). Оценка проводилась перед началом лечения, после 2-го дня лечения (на 3-й день лечения) и на 2-й день после завершения лечения.

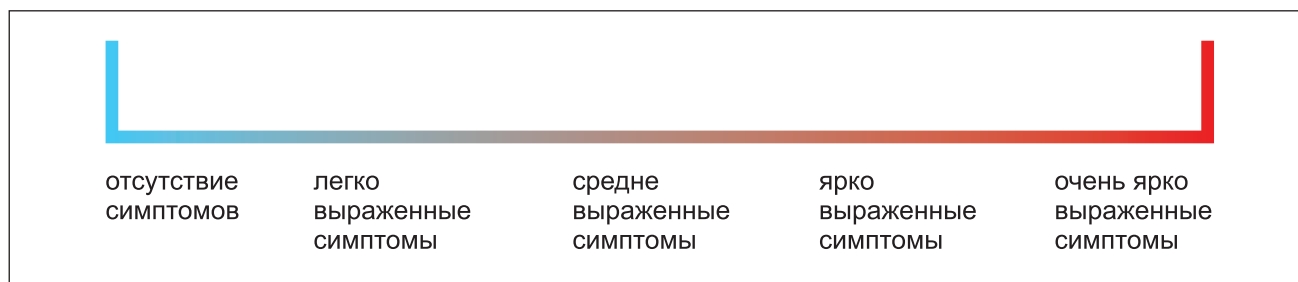


Рисунок 1 - Визуальная аналоговая шкала 10 см-ая, модифицированная

Для оценки субъективного состояния пациентки (степень выраженности ее жалоб) была выбрана шкала по Witt 2009, которая позволяла оценить выраженность симптомов вагинита за последний месяц – силу и выраженность вагинальной боли, вагинального зуда и вагинального жжения, степень обильности выделений, а также степень влияния инфекции на физическую активность/работоспособность и социальную активность (хождение по магазинам, посещение мест отдыха и т.д.) [22]. В качестве инструмента для оценки каждого симптома была выбрана визуальная аналоговая шкала (ВАШ; рис. 1). Минимальной клинически значимой разницей в показателях ВАШ было выбрано значение 18 мм – для вычисления изменений в состоянии пациенток (согласно рекомендациям, полученным в исследованиях по валидации ВАШ) [23, 24, 25]. Для оценки объективного состояния пациентки (степень выраженности наблюдаемых признаков заболевания лечащим врачом) была выбрана ранговая шкала оценки врачом-исследователем объективных признаков, связанных с заболеванием (ШОП), которая позволяла оценить выраженность объективных признаков вагинита, таких как покраснение слизистой, гиперемия кожи, лейкоксанторея и дезэпителизация слизистой.

Для определения размера выборки пациенток в каждой группе использовалась рекомендуемая формула для определения размера выборки пациентов в превосходящих исследованиях [26], где в качестве расчетных значений для величины эффекта ( $=3,3$ ) и стандартного отклонения величины эффекта ( $=3,39$ ) использовались данные, полученные в проведенном клиническом контролируемом исследовании с раствором вагинальным ибупрофена изобутиламмония в Акушерско-гинекологической клинике Миланского университета [27]. Полученный размер минимальной выборки составил 27 пациенток в группе, или 54 пациентки в обеих группах.

Для сравнения полученных данных были выбраны: t-тест (Стьюдента) – для сравнения непрерывных переменных и тест хи-квадратов ( $\chi^2$ ) – для сравнения категориальных переменных. В качестве значений вероятности безошибочного прогноза были выбраны критерии статической значимости ошибки – менее 5% двусторонняя ( $p < 0,05$ ), при 95% доверительном интервале, и статисти-

ческой мощности – 80%-я мощность. Для проведения статистической обработки полученных данных было решено использовать доступный в он-лайн режиме свободный программный пакет Центра по контролю Заболеваемости США *OpenEpi 3.03*.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обратившихся в гинекологическое отделение клиники «Рахат» за медицинской помощью женщин методом рандомизации было отобрано 60 пациенток (поток пациенток с помощью блок-схемы показан на рис. 2). Состояние пациенток оценивалось по субъективным и объективным параметрам.

Субъективными параметрами оценки являлись непрерывная (по ВАШ) и категориальная (есть/нет) характеристики влияния вагинита на жизнедеятельность пациенток. Наличие или отсутствие симптома у каждой отдельной пациентки было принято определять по тяжести симптома, оценивавшегося самой пациенткой по ВАШ: за отсутствие симптома было принято считать показатель низкой степени по ВАШ (0-2 см), за наличие симптома – показатель средней (от  $\geq 2$  до  $\leq 7$  см по ВАШ) или тяжелой степени (от  $\geq 7$  до 10 см по ВАШ); после того определялась частота наличия симптомов в группе. Исходные характеристики наличия вагинитов у пациенток вообще и по отдельности в группах, а также влияния вагинита на жизнедеятельность пациенток по шкале ВАШ представлены в таблицах 1, 2 и 3. В среднем у обследованных пациенток клинически значимая (средне или сильно) выраженность симптомов наблюдалась в половине или более случаев, а именно: вагинальная боль – у 48,3% пациенток, вагинальный зуд – у 68,3% пациенток, вагинальное жжение – у 63,3% пациенток, вагинальные выделения – у 75% пациенток, влияние на половой акт – у 60% пациенток, влияние на физическую активность и влияние на социальную активность – у 55% пациенток (табл. 1). При этом возраст пациенток, показатели частоты наличия оцениваемых симптомов в группах и их исходные показатели оценки влияния вагинитов на их или жизнедеятельность по ВАШ статистически не различались (табл. 2, 3).

Объективными параметрами оценки состояния пациенток при осмотре являлось ранжирование объектив-

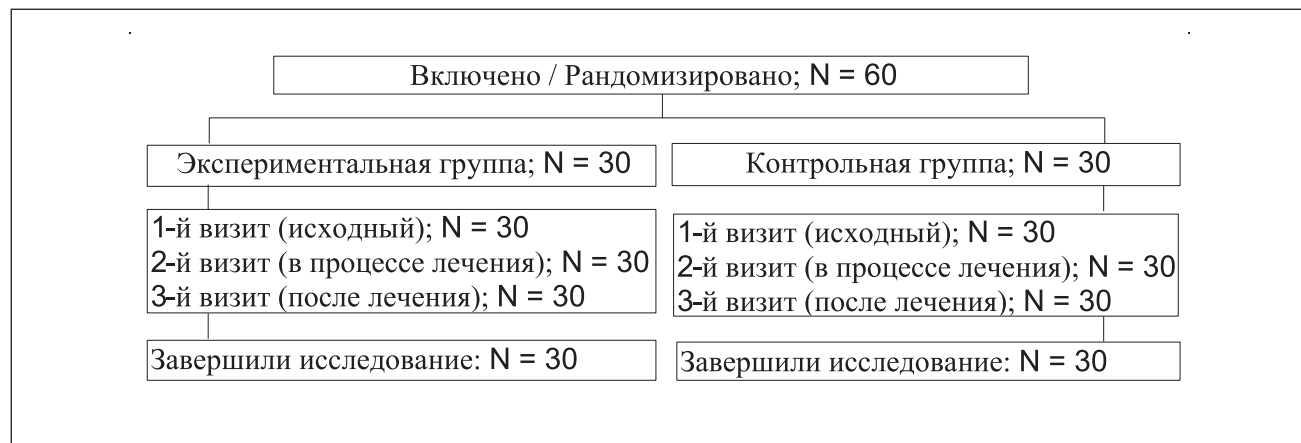


Рисунок 2 - Поток пациентов в исследовании

Таблица 1 - Исходные показатели пациенток: выявленные основные симптомы в общем среди всех пациенток (субъективная оценка пациентками)

Параметры оценки симптомов	Частота наличия симптома	
	клинически незначимо	клинически значимо
Вагинальная боль	51,7%	48,3%
Вагинальный зуд	31,7%	68,3%
Вагинальное жжение	36,6%	63,3%
Вагинальные выделения	25,0%	75,0%
Влияние на половой акт	40,0%	60,0%
Влияние на физическую активность	45,0%	55,0%
Влияние на социальную активность	45,0%	55,0%

Таблица 2 - Исходные показатели пациенток: частота наличия симптомов в группах (субъективная оценка пациентками)

Параметры оценки симптомов		Контроль	Эксперимент	P
Вагинальная боль	есть (средне/сильно)	46,7%	50,0%	0,640
Вагинальный зуд	есть (средне/сильно)	66,7%	70,0%	0,615
Вагинальное жжение	есть (средне/сильно)	63,3%	63,3%	0,9999
Вагинальные выделения	есть (средне/сильно)	76,7%	73,3%	0,578
Влияние на половой акт	есть (средне/сильно)	66,7%	53,3%	0,053
Влияние на физическую активность	есть (средне/сильно)	70,0%	40,0%	0,0002 (<0,05)
Влияние на социальную активность	есть (средне/сильно)	56,7%	53,3%	0,628

Таблица 3 - Исходные показатели пациенток: средние показатели субъективной оценки ( $\pm$ CO) показателей влияния вагинитов по ВАШ

Параметры: распределение по группам		Контроль	Эксперимент	P
Возраст, лет		31,1 $\pm$ 7,43 (диапазон: 21-50)	35,1 $\pm$ 9,7 (диапазон: 20-43)	>0,1
Оценка симптомов, баллы по ВАШ	вагинальная боль	2,7 $\pm$ 2,4 (диапазон: 0-8)	3,1 $\pm$ 2,9 (диапазон: 0-8)	>0,1
	вагинальный зуд	4,9 $\pm$ 3,1 (диапазон: 0-10)	4,7 $\pm$ 2,8 (диапазон: 0-10)	>0,1
	вагинальное жжение	3,9 $\pm$ 3,1 (диапазон: 0-9)	3,8 $\pm$ 2,8 (диапазон: 0-10)	>0,1
	вагинальные выделения	5,0 $\pm$ 2,7 (диапазон: 0-9)	4,3 $\pm$ 2,8 (диапазон: 1-9)	>0,1
	влияние на половой акт	4,50 $\pm$ 3,4 (диапазон: 0-10)	3,5 $\pm$ 3,4 (диапазон: 0-10)	>0,1
	влияние на физическую активность	3,6 $\pm$ 2,3 (диапазон: 0-9)	2,7 $\pm$ 2,5 (диапазон: 0-9)	>0,1
	влияние на социальную активность	3,2 $\pm$ 2,4 (диапазон: 0-9)	2,4 $\pm$ 2,0 (диапазон: 0-7)	>0,1

ных признаков вагинита лечащим врачом по шкале ШОП (табл. 4, 5). В среднем у обследованных пациенток клинически значимая выраженность (средне или сильно выраженная) признаков болезни наблюдалась в 77% случаев – для покраснения слизистой, в 43-45% случаев – для гиперемии кожи и лейкоксантории и всего в 37% случаев (что значительно меньше, чем другие признаки) – для де-

эпителизации слизистой. При этом исходные показатели объективной оценки вагинитов статистически не различались (табл. 4).

Полученные в результате проведенного лечения результаты оценивались на 3-й день после начала лечения (после 2 дней курса; первые результаты) и на 2-й день после окончания курса лечения (окончательные результаты).

Таблица 4 - Исходные признаки заболевания у пациенток: средние показатели объективной оценки ( $\pm$ CO) показателей влияния вагинитов по ШОП

Параметры: распределение по группам		Контроль	Эксперимент	P
Оценка признаков болезни, баллы по ШОП	покраснение слизистой	2,2 $\pm$ 0,8 (диапазон: 0-3)	1,9 $\pm$ 0,7 (диапазон: 1-3)	>0,1
	гиперемия кожи	1,3 $\pm$ 1,3 (диапазон: 0-3)	0,8 $\pm$ 1,2 (диапазон: 0-3)	>0,1
	лейкоксантория	1,36 $\pm$ 1,2 (диапазон: 0-3)	0,9 $\pm$ 1,1 (диапазон: 0-3)	>0,1
	деэпителизация слизистой	1,1 $\pm$ 1,3 (диапазон: 0-3)	0,9 $\pm$ 1,3 (диапазон: 0-3)	>0,1

При оценке первых результатов показателей субъективных данных проявлений вагинита, полученных по шкале ВАШ, отмечалось следующее статистически значимое улучшение симптоматики по сравнению с началом лечения (табл. 5): в основной группе – по всем параметрам и в контрольной группе – по выраженности вагинальных выделений (по всем другим параметрам в контрольной группе статистически значимых изменений не отмечалось). Вместе с тем, так как клинически значимым улучшением было принято считать разницу в показателях ВАШ=18 мм, полученные показатели улучшения состояния пациенток в основной группе по параметрам «вагинальная боль» и «влияние на физическую активность» мы посчитали клинически не значимыми (несмотря на явную статистическую значимость) и улучшение состояния пациенток в контрольной группе по параметру «вагинальные выделения» мы посчитали клинически значимыми. Таким образом, оценка первых полученных результатов исследования в разряде непрерывных субъективных данных показателей проявления вагинита (полученных по шкале ВАШ) выявила статистически и клинически значимое улучшение в состоянии пациенток в сравнении с контрольной группой по 4-м параметрам: вагинальный зуд уменьшился на 63%, вагинальное жжение – на 79%, вагинальные выделения – на 36%, и влияние на социальную активность уменьшилось на 66%.

При оценке показателей наличия/отсутствия симптомов у пациенток после 2-х дней лечения (на 3-й день тера-

пии) и частоты наличия симптомов в группах было выявлено, что частота наличия симптомов «вагинальная боль», «вагинальный зуд» и «вагинальное жжение» в группе контроля статистически значимо не изменилась, в отличие от частоты наличия симптомов «вагинальные выделения», «влияние на физическую активность» и «влияние на социальную активность» в основной группе, которые улучшились соответственно на 22%, 48% и 35%. Одновременно в основной группе наблюдалось значимое улучшение частоты наличия симптомов по всем измеряемым параметрам от 2 до 6 раз (табл. 6).

Таким образом, при сравнении уменьшения частоты наличия симптома в группах отмечалось значительно большее снижение частоты наличия симптомов в основной группе в сравнении с контрольной группой от 1,35 до 6 раз, при этом меньше всего сравнительное снижение частоты наличия симптомов отмечалось по параметрам «влияние на физическую активность» и «влияние на социальную активность» (в группе эксперимента [Э] снижение частоты наличия каждого симптома было выше, чем в группе контроля [К] соответственно в 1,35 раза и 2 раза), в то время как по параметрам «вагинальная боль», «вагинальный зуд», «вагинальное жжение» и «вагинальные выделения» снижение частоты наличия симптома в группе эксперимента было более значительно, чем в группе контроля в 3-6 раз (табл. 7).

При оценке первых результатов объективных данных (шкала ШОП признаков вагинита) отмечалось следую-

Таблица 5 - Сравнение средних показателей проявившихся симптомов при субъективной оценке в группах на 3-й день лечения с исходными показателями

Симптомы	Контроль			Эксперимент		
	средние значения	улучшение	<i>p</i> *	средние значения	улучшение	<i>p</i> *
Вагинальная боль	2,53±2,25	0,17	0,84	1,49±0,8	1,64	0,047 +
Вагинальный зуд	3,43±2,51	1,47	0,17	2,31±1,12	2,4	0,004 ++
Вагинальное жжение	2,6±2,32	1,33	0,19	1,42±1,14	2,38	0,005 ++
Вагинальные выделения	3,06±2,09	1,96	0,033 +	1,63±1,26	2,67	0,002 ++
Влияние на физическую активность	2,1±1,92	1,46	0,067	0,98±0,92	1,72	0,019 +
Влияние на социальную активность	2,06±1,82	1,1	0,155	0,6±0,49	1,83	0,001 ++
* сравнение с исходными данными (визита 2 с визитом 1)			+ <i>p</i> < 0,05; ++ <i>p</i> < 0,01			

Таблица 6 - Показатели 3-го дня лечения: частота наличия симптомов в основной группе (субъективная оценка пациентками)

Наличие признаков		Период лечения		Сравнение		
		до начала	на 3-й день	<i>P</i> -value	снижение частоты симптома	
Вагинальная боль	нет	50,0%	83,3%	0,000	статистическая разница есть	в 3 раза
Вагинальный зуд	нет	30,0%	87,3%	0,000		в 5,8 раза
Вагинальное жжение	нет	36,7%	90,0%	0,000		в 6 раз
Вагинальные выделения	нет	26,7%	83,3%	0,000		в 4,4 раза
Влияние на физическую активность	нет	60,0%	80,0%	0,000		в 2 раза
Влияние на социальную активность	нет	46,7%	80,0%	0,000		в 2,7 раза

щее статистически значимое улучшение симптоматики по сравнению с началом лечения: в основной группе – по параметрам «покраснение слизистой» и «деэпителизация слизистой» и в контрольной группе – только по параметру «деэпителизация слизистой». По параметру «покраснение слизистой» показатель улучшения в основной группе был в 4,2 раза выше, чем в контрольной, а по параметру «деэпителизация слизистой» статистически значимой разницы между показателями улучшения объективных признаков в основной и контрольной группах не отмечалось.

Состояние пациенток в обеих группах оценивалось также и после завершения лечения, а именно – на 2-й день после последнего применения лекарственных средств (6-й день применения свечей вагинальных. Анализ полученных окончательных результатов показал, что данные субъективных симптомов в общем в обеих группах значительно снизились: по всем оцениваемым параметрам клинически значимое наличие симптома (среднее или сильное) среди всех пациенток было менее 7%, соответственно, клинически незначимое наличие симптомов (отсутствие/незначительное проявление) составило более 93%, а именно, 100% – при вагинальной боли, 96,7% – при вагинальном зуде и 93,3% – при вагинальном жжении, вагинальных

выделениях, влиянии на физическую и на социальную активность.

Одновременно с этим окончательные показатели объективных признаков не так впечатляли, как окончательные показатели симптомов – только по 1 рассматриваемому параметру клинически значимое наличие признаков (средне и сильно) составило менее 5% (3,3% по параметру «деэпителизация слизистой»), по другим же параметрам клинически значимое наличие признаков превышало или равнялось 10%, а именно: наличие признака «покраснение слизистой» составило 23,3%, «гиперемия кожи» – 16,6% и «лейкоксанторея» – 10%.

При более детальном рассмотрении полученных данных и сравнении показателей субъективной и объективной оценки состояния пациенток между группами было выявлено, что в подавляющем большинстве случаев показатели как субъективной, так и объективной оценки состояния пациенток в сравнении с исходными показателями значительно улучшились (статистически и клинически; исключение составил только показатель симптома «вагинальная боль» в контрольной группе, изменившийся незначительно ни статистически, ни клинически; табл. 8, 9). Одновременно с этим при сравнении степени улучшения

Таблица 7 - Показатели 3-го дня лечения: исчезновение симптомов по сравнению с началом лечения (субъективная оценка пациентками)

Симптомы	Снижение частоты наличия симптома		Сравнение снижения частоты наличия симптома
	контроль	эксперимент	
Вагинальная боль	–	в 3 раза	Э/К: в 3 раза ↑
Вагинальный зуд	–	в 5,8 раза	Э/К: в 5,8 раза ↑
Вагинальное жжение	–	в 6 раз	Э/К: в 6 раз ↑
Вагинальные выделения	на 22%	в 4,4 раза	Э/К: в 3,6 раза ↑
Влияние на физическую активность	на 48%	в 2 раза	Э/К: в 1,35 раза ↑
Влияние на социальную активность	на 35%	в 2,7 раза	Э/К: в 2 раза ↑

Таблица 8 - Сравнение средних показателей проявившихся симптомов при субъективной оценке на 2-й день после завершения лечения с исходными показателями

Симптомы болезни: распределение по группам	Контроль			Эксперимент			Сравнение между группами (P-value)	
	средние значения	улучшение	P-value*	средние значения	улучшение	P-value*	средние значения	улучшение
Вагинальная боль	1,3±1,6	1,4**	0,076	0,7±0,83	2,43	0,005 ++	0,08	0,000 ++
Вагинальный зуд	1,46±1,04	3,44	0,000 ++	0,96±0,8	3,74	0,000 ++	0,049 +	0,105
Вагинальное жжение	1,06±1,1	2,87	0,002 ++	0,53±0,8	3,27	0,000 ++	0,047 +	0,13
Вагинальные выделения	1,2±1,03	3,83	0,000 ++	0,96±0,9	3,34	0,000 ++	0,35	0,013 +
Влияние на физическую активность	1,03±1,2	2,53	0,000 ++	0,73±0,9	1,97	0,008 ++	0,29	0,051
Влияние на социальную активность	1,0±1,17	2,2	0,003 ++	0,5±0,9	1,93	0,002 ++	0,69	0,27
* сравнение с исходными показателями						+ p < 0,05;		
** клиническая значимость спорна, т.к. улучшение < 18 мм по ВАШ						++ p < 0,01		



Таблица 9 - Сравнение средних показателей проявившихся симптомов при объективной оценке на 2-й день после завершения лечения с исходными показателями

Признаки болезни: распределение по группам	Контроль			Эксперимент			Сравнение между группами (P-value)	
	средние значения	улучшение	P*	средние значения	улучшение	P*	средние значения	улучшение
Покраснение слизистой	0,53±1,0	1,63	<0,05	0,53±1,04	1,4	<0,05	0,999	0,23
Гиперемия кожи	0,37±0,85	0,93	<0,05	0,2±0,61	0,6	<0,05	0,388	0,33
Лейкоксанторея	0,3±0,91	1,06	<0,05	0,33±0,80	0,56	<0,05	0,893	0,5
Дезэпителизация слизистой	0,1±0,54	0,96	<0,05	0,16±0,64	0,76	<0,05	0,671	0,2

\* сравнение с исходными данными (визит 3 с визитом 1)

показателей симптомов отмечалось статистически значимое превосходство в снижении выраженности симптомов по параметрам «вагинальная боль» и «вагинальные выделения» в основной группе, в сравнении с группой контроля (табл. 8) и отсутствие какой-либо разницы в улучшении показателей признаков болезни при объективной оценке состояния пациенток врачом между основной и контрольной группами (табл. 9).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из наиболее досаждающих и неприятных ухудшений состояния здоровья в жизни женщины является вагинит. При этом независимо от вида вагинита основными жалобами пациентки являются неприятные ощущения в области гениталий, такие как вагинальные выделения, а также раздражение, зуд, жжение и боль, резко снижающие качество жизни пациентки. В связи с этим мы решили при анализе полученных в исследовании данных обратить внимание именно на изменение и улучшение этих наиболее часто встречающихся симптомов вагинита, так как их можно принять и за своеобразный клинический индикатор результатов проводимой терапии, и одновременно – как критерий, характеризующий улучшение качества жизни пациенток.

Из результатов проведенного исследования можно было сделать вывод, что при ведении неспецифических инфекционных вагинитов дополнительное назначение вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония к общепринятому и рекомендуемому стандартному специфическому противомикробному лечению позволяет достигнуть более быстрого улучшения самочувствия пациенток уже на 3-й день лечения. Так, показатели симптомов вагинита в основной группе (при субъективной оценке состояния самими пациентками) по параметрам вагинальных ощущений снижались в 3-6 раз быстрее, чем в контрольной группе (симптомы «вагинальная боль», «вагинальный зуд», «вагинальное жжение» и «вагинальные выделения» – соответственно в 3 раза, 5,8 раза, 6 раз и 3,6 раза), а по параметрам влияния на активность пациенток – в 1,35-2 раза быстрее, чем в группе контроля (симптомы «влияние на физическую активность» и «влияние на социальную активность» – соответственно в 1,35 раза и в 2 раза) (табл. 9).

Одновременно с этим также отмечалось и более бы-

строе снижение в показателях признаков вагинита (при объективной оценке врачом) – такой параметр, как «покраснение слизистой» снижался статистически значимо в 4,21 раза быстрее в основной группе, применявшей при лечении раствор ибупрофена изобутиламмония, чем в группе контроля, этим средством не пользовавшейся.

Таким образом, из рекомендуемых к применению 4-х параметров для объективной оценки состояния больных вульвовагинитом динамика изменения наиболее распространенного и наблюдаемого параметра «покраснение слизистой» явно коррелировала с динамикой изменения параметров субъективной оценки протекания вульвовагинита самими пациентками, а именно, их вагинальных ощущений. Поэтому мы считаем, что модифицированная шкала по Witt 2009, которой мы пользовались для оценки состояния пациенток, может быть использована в качестве суррогатной по параметрам вагинальных ощущений (симптомы «вагинальная боль», «вагинальный зуд», «вагинальное жжение» и «вагинальные выделения») для быстрой оценки качества жизни пациенток в проводимых клинических исследованиях.

#### ВЫВОДЫ

В проведенном исследовании было научно доказано статистически и клинически значимое положительное влияние вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония, применявшегося в комплексной терапии вульвовагинита в дополнение к рекомендованному стандартному лечению, на течение болезни. Положительное влияние вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония было отмечено как на субъективные показатели проявлений вагинита у пациенток, так и на коррелировавшее с ними некоторое влияние на объективные признаки болезни. Вместе с этим мы подтверждаем, что стандартное специфическое противомикробное лечение статистически и клинически достоверно обеспечивает полное исчезновение объективных признаков болезни к концу рекомендованного курса лечения.

Мы пришли к выводу, что вагинальный раствор ибупрофена изобутиламмония может являться ценным и перспективным средством для обеспечения быстрого и надежного контроля симптоматики вагинитов, независимо от степени тяжести заболевания.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**  
Все авторы принимали участие в разработке концеп-

ции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Callahan T.L., Caughey A.B. Vaginal infections // *Blueprints Obstetrics & Gynecology*, 6th Ed. – 2013. – P. II, Ch.16. – P. 221-223
- McGarry K.A., Tong I.L. Bacterial Vaginosis; Candidiasis, Vulvovaginal; Trichomonas Vaginalis. 5 Minute Consult Clinical Companion to Women's Health. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 40-41, 54-55, 324-325
- Atashili J. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22, No. 12. – P. 1493-1501
- Adad S.J. et al. Frequency of Trichomonas vaginalis, Candida spp. and Gardnerella vaginalis in cervical-vaginal smears in four different decades // *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. – 2001. – Vol. 119, No. 6. – P. 200-205
- Кира Е.Ф. Нормальная микрофлора половых путей женщин.; Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз.; Захарова Т.П. Вульвовагинальный кандидоз. / Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Гл. 10. – С. 366-369, 369-374, 376-379
- Hoffman B.L. et al. Gynecologic Infection. In: Williams Gynecology. McGraw-Hill Education: - New York, 2016. – Sect. 1. – P. 60-61
- Schwartz A., Taras D., Rusch K., Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? // *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. – 2006. – Vol. 5. – P. 4
- Egan M.E., Lipsky M.S. Diagnosis of vaginitis // *Am Fam Physician*. – 2000. – Vol. 62, No. 5. – P. 1095-1104
- Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm Rep*. – 2015. – Vol. 64, No. RR-03. – P. 1-137
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis // *Lancet*. – 2007. – Vol. 69, No. 9577. – P. 1965
- Boyd E., Peipert J.F. Vaginitis: Bacterial Vaginosis // *The 5-Minute Obstetrics & Gynecology Consult* [ed.by Hillard PJA]. - Philadelphia (PN, USA): Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – Sect. II. – P. 205
- De Sanctis V. Diagnosi e trattamento delle più comuni vulvovaginiti nell'età adolescenziale // *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*. – 2005. – Vol. 3, No. 1. – P. 25-31
- Facchinetti F. Vaginiti e trattamento antinfiammatorio topico. Potenzialità terapeutiche di ibuprofene isobutanolammonio applicato per mezzo di un device innovative // *Rivista di Ostetricia Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale*. – 1999. – Vol. 14, No. 2. – P. 3
- Vaginal preparations (01/2008:1164) // *European Pharmacopoeia*, 7Ed, in 2 vol-s (EuPh-7.0). Council of Europe, Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). – 2010. – Vol.1. – P. 708, 739
- Vermani K., Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery // *Pharm Sci Technol Today*. – 2000. – Vol. 3, No. 10. – P. 359-364
- Palmeira-de-Oliveira R. et al. What do Portuguese Women Prefer Regarding Vaginal Products? Results from a Cross-Sectional Web-Based Survey // *Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 6. – P. 543-556
- Lanza P., Corea D., Mastrantonio P. Efficacy and safety of a 7-day course of miconazole associated with ibuprofenisobutanolammonium compared to therapy with miconazole alone in mycotic vaginitis //

**REFERENCES**

- Callahan TL, Caughey AB. Vaginal infections. *Blueprints Obstetrics & Gynecology*, 6th Ed. 2013;II(16):221-3
- McGarry KA, Tong IL. Bacterial Vaginosis; Candidiasis, Vulvovaginal; Trichomonas Vaginalis. 5 Minute Consult Clinical Companion to Women's Health. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P. 40-1, 54-5, 324-5
- Atashili J, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: A meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493-501
- Adad SJ, et al. Frequency of Trichomonas vaginalis, Candida spp. and Gardnerella vaginalis in cervical-vaginal smears in four different decades. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. 2001;119(6):200-5
- Kira EF. *Normalnaya mikroflora polovyx putey jentshin* [Normal microflora of the genital tract of women]; Kira EF. *Bakterialny vaginoz* [Vulvovaginal candidiasis]; Zakharova TP. *Vulvovaginalny kandidoz*. In: *Ginekologiya: Natsionalnoye rukovodstvo (kratkoye izdaniye)* [Gynecology. National leadership. Short edition / ed. G.M. Savelieva et al.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. Ch.10. P. 366-9, 369-74, 376-9
- Hoffman BL, et al. Gynecologic Infection. In: Williams Gynecology. McGraw-Hill Education. New York; 2016. Sect. 1. P. 60-1
- Schwartz A, Taras D, Rusch K, Rusch V. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:4
- Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000;62(5):1095-104
- Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;69(9577):1965
- Boyd E, Peipert JF. Vaginitis: Bacterial Vaginosis. *The 5-Minute Obstetrics & Gynecology Consult* [ed.by Hillard PJA]. Philadelphia (PN, USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Sect. II. P. 205
- De Sanctis V. Diagnosi e trattamento delle più comuni vulvovaginiti nell'età adolescenziale. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza*. 2005;3(1):25-31
- Facchinetti F. Vaginiti e trattamento antinfiammatorio topico. Potenzialità terapeutiche di ibuprofene isobutanolammonio applicato per mezzo di un device innovative. *Rivista di Ostetricia Ginecologia Pratica e Medicina Perinatale*. 1999;14(2):3
- Vaginal preparations (01/2008:1164). *European Pharmacopoeia*, 7Ed, in 2 vol-s (EuPh-7.0). Council of Europe, Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 2010;1:708,739
- Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(10):359-64
- Palmeira-de-Oliveira R. et al. What do Portuguese Women Prefer Regarding Vaginal Products? Results from a Cross-Sectional Web-Based Survey. *Pharmaceutics*. 2014;6:543-56
- Lanza P, Corea D, Mastrantonio P. Efficacy and safety of a 7-day course of miconazole associated with ibuprofenisobutanolammonium compared to therapy with miconazole alone in mycotic vaginitis. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. 2000;159(2):71-8

Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche. – 2000. – Vol.159, No. 2. – P. 71-78

18 Milani M., Iacobelli P. Vaginal use of Ibuprofen isobutanolammonium (Ginenorm): efficacy, tolerability, and pharmacokinetic data: a review of available data // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 2012, No. 673131. – P. 1-6

19 Самигулина А.Э. и др. Оценка эффективности вагинального раствора ибупрофена изобутиламмония при лечении вагинитов // *Здоровье матери и ребенка (период.науч.-практ.мед. журнал).* – 2016. – Т. 8, №1. – С. 51-59

20 Sullivan G.M., Artino A.R. Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales // *J Grad Med Educ.* – 2013. – Vol. 5, No. 4. – P. 541-542

21 Stinson J.N., Kavanagh T., Yamada J., Gill N., Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents // *Pain.* – 2006. – Vol. 125, No. 1-2. – P. 143-157

22 Witt A. et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial // *BJOG.* – 2009. – Vol. 116, No. 11. – P. 1499-1505

23 Todd K.H., Funk J.P. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores // *Acad Emerg Med.* – 1996. – Vol. 3, No. 2. – P.142-146

24 Pickard A.S. et al. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer // *Health Qual Life Outcomes.* – 2007. – Vol. 5. – P. 70

25 Bodian C.A. et al. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95, No. 6. – P. 1356-1361

26 Durham T.A., Turner J.R. Sample size for continuous outcomes in superiority trials // *Introduction to Statistics in Pharmaceutical Clinical Trials.* – London (UK): Pharmaceutical Press, 2008. – Ch. 12. – P. 173-174

27 Candiani G.B. Therapeutic effect and tolerability of the formula “SC 501” packets of 1 g in inflammatory processes of the vulvovaginal complex (controlled study vs. placebo). – Milan: Istituti Clinici di perfezionamento “L. Mangiagalli” Obstetrics and Gynecology Clinic University of Milan, 1987. P. 1-88

18 Milani M., Iacobelli P. Vaginal use of Ibuprofen isobutanolammonium (Ginenorm): efficacy, tolerability, and pharmacokinetic data: a review of available data. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012(673131):1-6

19 Samigulina AE, et al. Evaluation of the effectiveness of vaginal solution of ibuprofen isobutylammonium in the treatment of vaginitis. *Zdorov'e materi i rebenka (period.nauch.-prakt.med. zhurnal) = Maternal and child health (period. Scientific-practical-medical. Journal).* 2016;8(1):51-9

20 Sullivan GM, Artino AR. Analyzing and Interpreting Data From Likert-Type Scales. *J Grad Med Educ.* 2013;5(4):541-2

21 Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain.* 2006;125(1-2):143-57

22 Witt A, et al. Monthly itraconazole versus classic homeopathy for the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a randomised trial. *BJOG.* 2009;116(11):1499-505

23 Todd KH, Funk JP. The minimum clinically important difference in physician-assigned visual analog pain scores. *Acad Emerg Med.* 1996;3(2):142-6

24 Pickard AS, et al. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70

25 Bodian CA, et al. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1356-61

26 Durham TA, Turner JR. Sample size for continuous outcomes in superiority trials // *Introduction to Statistics in Pharmaceutical Clinical Trials.* London (UK): Pharmaceutical Press; 2008. Ch. 12. P. 173-4

27 Candiani GB. Therapeutic effect and tolerability of the formula “SC 501” packets of 1 g in inflammatory processes of the vulvovaginal complex (controlled study vs. placebo). Milan: Istituti Clinici di perfezionamento “L. Mangiagalli” Obstetrics and Gynecology Clinic University of Milan; 1987. P. 1-88