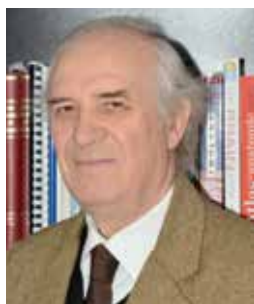


# Studiu privind tratamentul infecțiilor cervicovaginale și a stărilor precanceroase ale colului uterin cu cervugid-ovule (III)

*Urmare din numărul anterior*



**CH. ZANOSCHI**  
Conferențiar, Catedra de Anatomie,  
medic primar obstetrică ginecologie  
UMF Iași

**V. LEICA**  
Medic primar obstetrică ginecologie,  
Policlinica nr. 1 Iași

**S. TELEMAN**  
Conferențiar, Catedra de Anatomie  
Patologică, UMF Iași

## Studiu non-intervențional privind eficacitatea și siguranța medicamentului Cervugid Ovule

### Raport Studiu Clinic:

Studiu non-intervențional de eficacitate și siguranță a Cervugid – ovule

Design: non – intervențional, observațional, prospectiv, centru unic, studiu pilot condus pe paciente neinternate cu cervico-vaginită

Sponsor: IRCON SRL, Iași; Investigator Principal: Viorica Leica, MD

Codul studiului în registrul sponsorilor: IRCON 02/2012 Faza clinică: studiu post-marketing

Data începerii studiului (primul pacient evaluat): 23 ianuarie 2013; Data finalizării studiului: 30 ianuarie 2014

GCP statement: Studiul a fost condus în conformitate cu ghidurile GCP, Directiva 2001/20/EC, Declarația de la Helsinki (inclusiv amendamentele), ICH și legea română referitor la studiile clinice și alte reglementări naționale și internaționale aplicabile.

Data raportului final: 15 aprilie 2014

## CONSIDERAȚII PRIVIND REGLEMENTAREA ȘI ASPECTELE ETICE ALE STUDIULUI

Studiul s-a efectuat în conformitate cu normele legale și reglementările emise de Independent Ethics Committee (IEC) și Institutional Review Board (IRB), organisme specializate din cadrul EMA (European Medicines Agency).

Comisia Independentă de Etică (CIE) sau Comisia Națională de Etică și Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale au verificat și aprobat:

- Protocolul Studiului;
- Consimțământul informat;
- Alte informații despre paciente.

Răspunsul Comitetului Național de Etică și Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale a fost obținut înainte de începerea studiului, pe 12 decembrie 2012 și, respectiv, pe 18 decembrie 2012. Copii ale ambelor răspunsuri sunt incluse în dosarul studiului.

### Dirijarea etică a studiului

Studiul a fost realizat în conformitate cu protocolul și prevederile procedurilor standard de operare care au fost concepute conform GCP (Good Clinical Practice) și care au la bază:

- Legile medicamentului din România;
- Ghidul ICH Harmonized Tripartite for Good Clinical Practice, 1996;
- Declarația de la Helsinki privind cercetările medicale pe subiecți umani (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects, Helsinki, 1964, amended Tokyo 1975, Venice 1983, Hong Kong 1989, Somerset west 1996, Edinburg 2000)

### Informații despre voluntare și consimțământ

Înainte de începerea studiului fiecare voluntară a fost informată despre natura și riscurile studiului; s-a obținut consimțământul informat scris. Antecedentele medicale ale voluntarelor au fost analizate înainte de începerea studiului. Fiecare subiect a primit o declarație care a atestat faptul că trialul clinic implică cercetare și a fost aprobat de o comisie etică independentă.

**Număr pacienți** cuprinși în studiu:

- 210 pacienți;
- 180 de paciente au terminat studiul.

**Desfășurarea studiului:**

- recoltarea secreției vaginale la bolnavele selectate

- efectuarea de culturi
- determinarea agenților patogeni la începutul tratamentului
- culturi de control la terminarea tratamentului.

Rezultate:

Repartiția diferitelor forme de vaginită la cele 180 paciente a fost:

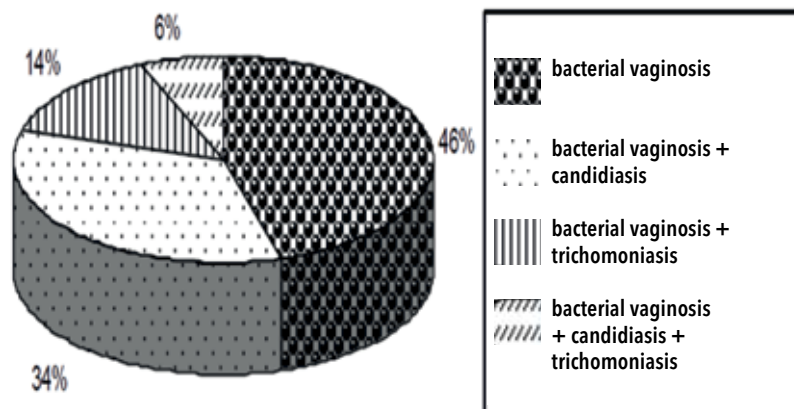
- Vaginite și cervicite produse de *Candida* spp. asociate cu alte tipuri de bacterii la 42 de paciente;

- Vaginite și cervicite produse de *Trichomonas vaginalis* asociate cu alte tipuri de bacterii la 4 cazuri;

- Vaginite și cervicite produse bacterii aerobe și anaerobe (Gram pozitiv și Gram negativ, *Clostridium*) la 29 de cazuri

- Vaginite și cervicite produse bacterii aerobe (Gram pozitiv și Gram negativ) la 104 cazuri.

Repartiția în procente ale acestor entități este reprezentată în următoarea figură:



- Media vindecării a fost de 77,07% din cazuri

- În infecțiile aerobe mixte vindecarea a fost de 82,11%

- În infecțiile mixte aerobe și anaerobe vindecarea a fost de 75,86%

- În infecțiile cu candida și bacterii vindecarea a fost de 71,43%.

## CONCLUZII PRIVIND EFICACITATEA

### I.Evaluarea florei microbiene

Evaluarea rezultatelor s-a făcut pe baza:

- criteriilor lui Amsel
- a indicelui sau scorului lui Nugent și Spiegel.

*Evaluarea după tratament a criteriilor lui Amsel a constatat:*

1. Dispariția mirosului vaginal fetid, de pește alterat, ce apare în special postcoital și a secreției vaginale patologice;

2. **Modificarea culorii cenușii a secrețiilor vaginale care tapeta pereții vaginali;**

3. **Revenirea la normal a pH-ului vaginal, în jurul valorii de 4,5;**

4. **Dispariția din câmpul microscopic al secrețiilor vaginale a celulelor indicatoare sau celule "clue" și apariția leucocitelor.** (În cazurile avansate de vaginoză bacteriană, peste 20% din celulele epiteliale sunt celule "clue"; acestea sunt celulele epiteliale vaginale superficiale pe a căror suprafață exterioară aderă germeni microbieni, de obicei *G. Vaginalis* care dau formei celulei un aspect neregulat "prăfuit" și care sunt vizibile la microscop).

5. **Testul Whiff (testul mirosului) – negativ.** (Tratarea secrețiilor vaginale cu o soluție alcalină de KOH 10% produce un miros fetid, de pește alterat, datorită prezenței aminelor anormale în fluidul vaginal).

*Determinarea indicelui sau scorului lui Nugent și Spiegel*

1. **Determinarea cantitativă a diferitelor morfotipuri de bacterii în urma colorației Gram și înregistrarea numerică a acestora la microscopul cu imersie (X1000) pe o scară gradată de la 1+ la 4+ în care: 0 = absența bacteriilor din câmpul microscopic; 1+ = nu mai puțin de un tip de bacterie pe câmp; 2+ = unu-patru tipuri diferite; 3+ = de 5 la 30 de tipuri și 4+ = 30 sau mai multe tipuri de bacterii.**

După terminarea tratamentului cu CERVUGID, analiza secreției a pus în evidență o reducere aproape totală a diferitelor tipuri de bacterii și anume:

- Bacili Gram-variabili mici de la 97,6% la 1,3%;

- Bacili mici Gram-negativ de la 90,5% la 0;

- Bacili curbați Gram-variabili de la 24,2% la 1,5%;

- Cocci Gram-pozitiv de la 20% la 0;

- Bacilii mari Gram-pozitiv (*B.Lactic*) s-au dezvoltat, fiind prezenți într-o proporție majoritară.

Două aspecte frapază la o primă analiză a tipurilor bacterii după aspectul lor morfolologic, și anume:

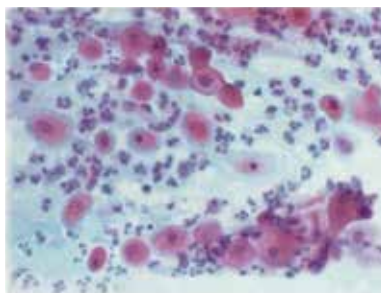
- Flora microbiană este mixtă (formată din mai multe tipuri la același subiect);
- Prezența bacililor mari Gram-pozitiv într-un număr nesemnificativ (1+ sau 2+), la începutul tratamentului în 33,1% din cazuri.

Analiza tipurilor de bacterii după tratament arată o predominanță netă a florei lactice (bacili mari Gram-pozitiv) în secrețiile vaginale.

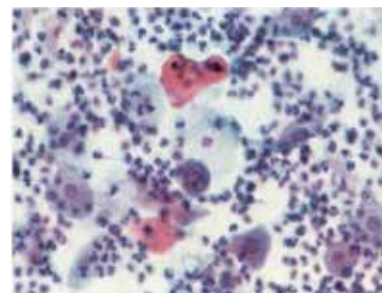
Cu mici diferențe aceste aspecte se mențin și la celalte două examene ale florei vaginale la o lună și respectiv la trei luni.

## II. Evaluarea absorbției în mediul intern a substanțelor din compoziția Cervugidului

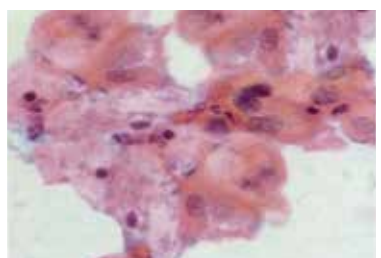
În scopul determinării absorbției în mediul intern a substanțelor din compoziția medicamentului Cervugid ovule s-a întreprins un studiu clinic pentru evaluarea



**Fig. 1 Citotest: inflamație acută. Procese de picnoză și kariorexis, citoplasmă eozinofilă. Numeroase leucocite polimorfonucleare.**



**Fig. 2 Citotest: inflamație cronică. Leucocite polimorfonucleare cu limfocite și modificări inflamatorii degenerative. Nuclei măriți hiperpicnotici.**



**Fig. 3 Citotest: infecție cu HPV: koilocite și celule multinucleare.**



**Fig. 4 Citotest normal după tratament. Celule scuamoase superficiale la mijlocul ciclului.**

# Cervugid<sup>®</sup>

ovule



Formulă unică cu compoziție optimă pentru tratamentul vaginitelor și cervicitelor

Distribuție și Marketing

**Remedia**  
Distribution & Logistics

B-dul Metalurgiei nr 78, Sector 4,  
041836 București  
Tel/Fax: +40 21 321 1640  
www.remediadl.ro

Producător

**ircon**<sup>™</sup>

Conține cloramfenicol 200 mg, metronidazol 500 mg, nistatină 660000 U.I., hidrocortizon acetat 15 mg;

Indicații terapeutice: profilaxia și tratamentul vaginitelor și cervicitelor de diferite etiologii

Pentru toate indicațiile terapeutice doza zilnică indicată este de un ovul, administrat seara, înainte de culcare.

Durata tratamentului este de 7 zile. În cazul cervicitelor ulcerate tratamentul se va repeta de 1-2 ori, până la cicatrizarea acestora, cu o pauză de 7 zile între perioadele de administrare. În cazul cervicitelor și vaginitelor însoțite de afecțiuni inflamatorii severe de cauză infecțioasă (congestii pelvine, metroanexite, pelvipertonite), CERVUGID ovule se va asocia cu antibiotice administrate sistemic la indicația medicului curant.

Administrare vaginală.

Medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală - PRF.  
Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.  
Raportare reacții adverse: farmacovigilenta@remedia.ro



farmacocineticii și toleranței locale după o singură doză de Cervugid ovule la femeie, subiecți sănătoși.

După îndeplinirea formalităților legale și administrative s-a trecut la efectuarea studiului propriu zis.

Femei sănătoase cuprinse în studiu: 14

Modul de lucru:

- administrarea intravaginală a unei doze unice de Cervugid

- recoltarea de eșantioane de sânge 0,15 ml pe eșanțion, câte 15 eșantioane pe fiecare subiect, pe durata a 24 de ore

S-au recoltat în total 240 eșantioane.

Substanțe dozate în sânge:

- Metronidazolul,
- Cloramfenicolul
- HCA.

Nistatina nu s-a luat în calcul deoarece aceasta nu se absoarbe nici din tubul digestiv și nici din căile genitale inferioare.

Sintetiza datelor datele studiului de farmacocinetică:

#### Metronidazolul

- Peak-ul concentrației metronidazolului a fost de 2124 ng/ml;

(Un nanogram este egal cu 10 la minus 9 dintr-un gram sau 1/1000.000.000 și a fost atins după o medie de 16 ore)

- în alte studii clinice publicate, absorbția metronidazolului după administrarea intravaginală produce un peak al concentrației plasmatice de 1,9 micrograme (1/1000.000), în medie după 7,7 ore.

- Comparat cu administrarea orală, studiul respectiv arată că numai 25% din cantitatea administrată intravaginal se absoarbe;

- Un alt aspect pe care îl subliniază studiul este că deși procentul de absorbție după administrarea vaginală este similar cu cel al altor produse similare, în cazul metronidazolului, timpul de absorbție este mult prelungit, ceea ce favorizează acțiunea locală a produsului.

#### Cloramfenicolul

- Peak-ul concentrației a fost de 74,67ng/ml

- A fost atins după 18 ore

- Comparând acest aspect cu alte date din literatură, rezultă că mai puțin din 1% din cloramfenicolul cu administrare intravaginală se absoarbe în circulația sistemică.

Dacă luăm în considerație că doar concentrații plasmatice peste 26 micrograme/ml (1/1000.000) sunt considerate toxice,

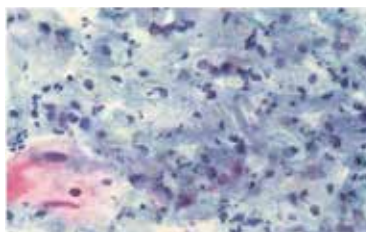


Fig. 5 Citotest normal după tratament. Celule intermediare și rare celule încărcate cu glicogen în ziua a -19-a a ciclului.

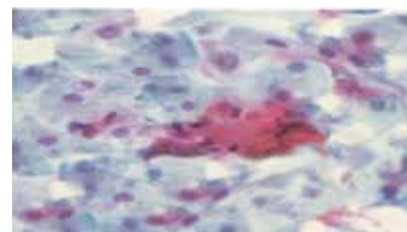


Fig. 6 Citotest normal în ziua a 26-a a ciclului. Celule intermediare pliate, polimorfonucleare și detritusuri celulare.

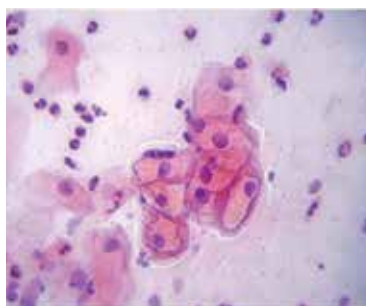


Fig. 7 Grup de koilocite

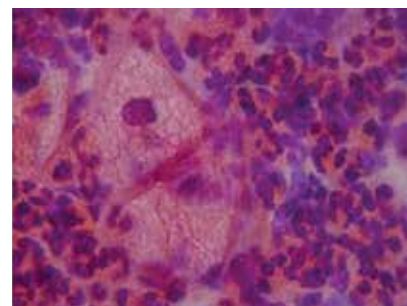


Fig. 8 Koilocitoză mascată de inflamație

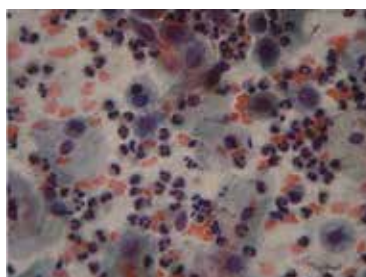


Fig. 9 ASCUS-H: nuceli măriți, hiper cromatici, contur neregulat; inflamație.

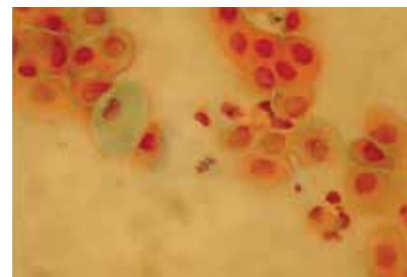


Fig. 10 ASCUS - NOS: atipii ușoare ale celulelor metaplazice; fond atrofic.

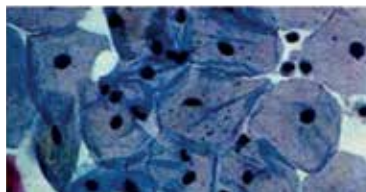


Fig. 11 Cazurile precedente după tratament. Celule scuamoase și poligonale, fără infiltrat inflamator

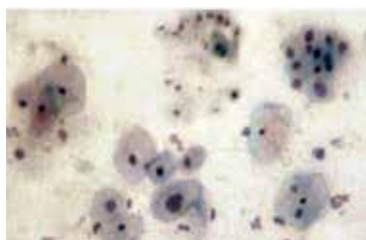


Fig. 12 Citotest: celule scuamoase intermediare cu nucleu mărit de volum, hiper cromatic și excentric, halou perinuclear. Condensare marcată a citoplasmei erinucleare (koilocit). Leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut: LSIL

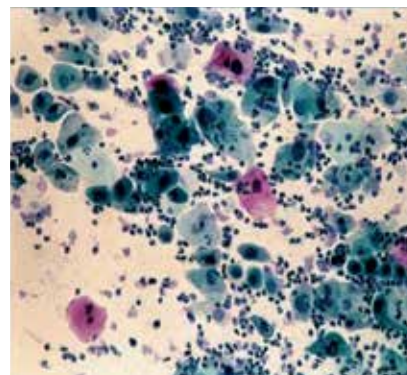


Fig. 13 Citotest: celule bazale cu hiper cromazie și anizocariocromie: HSIL



Fig. 14 Punctație fină



Fig. 15 Mozaic fin, neregulat

rezultă că nivelul concentrației plasmatice după administrarea de Cervugid poate fi considerat sigur, fără potențial toxic.

#### HCA

- Absorbție vaginală foarte mică, încât nu au putut fi validate metodele analitice de determinare cantitativă și analizele nu au putut fi efectuate.

**În concluzie.** Absorbția vaginală a componentelor medicamentului Cervugid este foarte mică, mult sub limita toxicității acestora, iar acest aspect arată siguranța medicamentului Cervugid care în timpul celor 15 ani de când este pus pe piață, nu a înregistrat decât o singură reacție adversă.

#### III. Analiza citotestului

Citotestul raportat în sistemul Bethesda a fost în marea majoritate a cazurilor de tip inflamator, iar în 26 de cazuri s-au găsit modificări ale citotestului care au fost repartizate astfel: 14 ASCUS, 9 LSIL și 3 HSIL. Figurile de mai jos vin să ilustreze aceste tipuri de citotest (vezi fig.1-13).

#### IV. Analiza rezultatelor colposcopice

În situațiile în care citotestul a pus în evidență modificări caracteristice pentru HPV, s-a efectuat examenul colposcopic pentru a evidenția dacă aspectele colposcopice observate sunt sugestive pentru leziunile de grad scăzut (modificări minore) sau dacă sunt sugestive pentru leziuni de grad înalt (modificări majore).

Aspectele colposcopice caracteristice leziunilor de grad scăzut puse în evidență au fost: punctația fină și mozaicul fin neregulat (vezi fig.14-23), epiteliu aceto-alb cu reacție slabă care poate apărea lent și dispărea rapid, epiteliu cu test Lugol pozitiv, suprafață netedă cu contur exterior neregulat.

## DISCUȚII

(Continuare în numărul următor)



Fig. 16 Epiteliu aceto-alb cu reacție slab aceto-albă



Fig. 17 Col după tratament - Test Lugol pozitiv



Fig. 18 Aspect colposcopic cu testul Lugol, slab pozitiv, epiteliu ca reacție aceto-albă și mozaic. Suprafața netedă cu contur exterior neregulat.

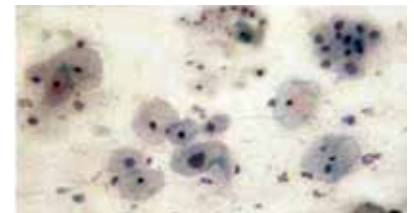


Fig. 19 Citotest: celule scuamoase intermediare cu nucleu mărit de volum, hiperchromatic și excentric, halou perinuclear (koilocit). Leziune scuamoasă intraepitelială de grad scăzut: LSIL



Fig. 20 Colposcopie: test cu acid acetic - zonă supradenivelată situată pe buza anterioară a colului

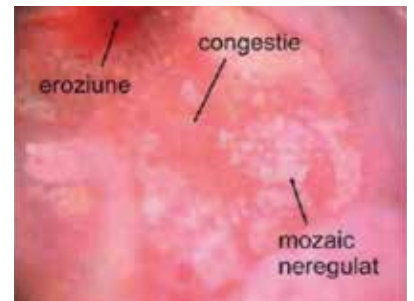


Fig. 21 Colposcopie cu zona lezională mărită: arii erozive, congestie și mozaic neregulat

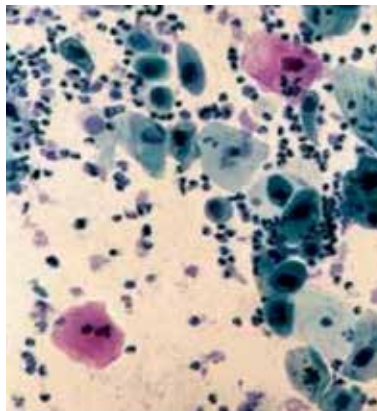


Fig. 22 Citotest: HSIL - celule bazale cu hiperchromazie și anizocariocromie: HSIL

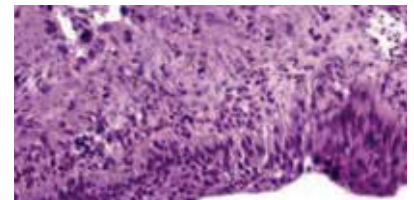


Fig. 23 Examen histopatologic din zona de mozaic: celule atipice în stratul superficial, absența stratificării diferențierii, maturării epitelului scuamos în întreaga lui grosime, celule atipice în stratul superficial. Infiltrat limfocitar difuz. Diagnostic: leziune intraepitelială de grad înalt - CIN III. În această situație s-a procedat la excizia cu ansa (LLETZ) și supraveghere.