

Сравнительная оценка эффективности и переносимости препаратов, содержащих флуконазол (Микофлюкан и Дифлюкан) при лечении хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

В.Н.Прилепская, А.С.Анكيرская, Г.Р.Байрамова, В.В.Муравьева
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий
(дир. – акад. РАМН Г.Т.Сухих), Москва

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – одно из наиболее распространенных заболеваний в структуре инфекционной патологии нижних отделов гениталий. По данным разных авторов (А.С.Анكيرская и соавт., 2000; Э.Э.Петерсен, 2007; М.Соста и соавт., 2004), от 15 до 45% инфекционных поражений вульвы и влагалища обусловлены дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Влагалищные выделения являются симптомом инфекционных заболеваний разной этиологии и индикатором неблагоприятия и риска перехода инфекции в верхние отделы репродуктивной системы женщины, поэтому чрезвычайно важно своевременное проведение дифференциальной диагностики с помощью клинико-лабораторных методов исследования с последующей адекватной этиотропной терапией. Наибольшую актуальность в последние годы приобрела проблема терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ХРВК), который встречается у 5–20% женщин с вульвовагинальным кандидозом (А.К.Мирзабалаева, 2005; К.А.Роджерс и соавт., 2000). До настоящего времени обсуждается вопрос об изменении структуры возбудителей ХРВК и увеличении роли *Candida non-albicans* видов, некоторые из которых имеют природную (или приобретенную) устойчивость к антимикотикам азолового ряда.

Согласно рекомендациям CDC Европейским стандартам диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, терапия ХРВК предполагает назначение системных азольных или местно-действующих противогрибковых средств с последующей длительной поддерживающей терапией в течение 6 мес с целью предотвра-

щения рецидивов заболевания. Однако следует отметить, что после проведения поддерживающей терапии антимикотическими препаратами в течение 6 мес в 30–40% отмечены рецидивы заболевания (J.Sobel и соавт., 2004). Остается спорным вопрос об эффективности применения и переносимости генериков по сравнению с оригинальными антимикотиками. В связи с этим представляется целесообразным проведение данного исследования.

Цель исследования – оценить сравнительную клиническую и микробиологическую эффективность и

переносимость препарата Дифлюкан (производитель "Пфайзер") в виде капсул и его генерика – Микофлюкана (производитель "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.") в виде таблеток при лечении ХРВК.

Материалы и методы

В исследование включили 30 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $26,3 \pm 1,2$ года) с ХРВК в стадии обострения, с клиническими проявлениями и микробиологической верификацией диагноза.

Критерии включения (согласно протоколу): женщины в возрасте

Таблица 1. Группы участниц исследования

1-я группа (n=15)	2-я группа (n=15)
Микофлюкан 150 мг дважды с интервалом в 3 дня, затем 150 мг однократно в 1-й день менструации – 6 мес	Дифлюкан 150 мг дважды с интервалом в 3 дня, затем 150 мг однократно в 1-й день менструации – 6 мес

Таблица 2. Клинические симптомы ХРВК

Симптом	Число больных (n=30)	
	абс.	%
Выделения	16	53,3
Зуд во влагалище	24	80
Зуд в области вульвы и перианальной области	14	46,7
Жжение	12	40
Дизурические расстройства	13	43,3
Гиперемия слизистой оболочки влагалища	30	100
Отек слизистой оболочки влагалища	30	100

Таблица 3. Частота выделения дрожжеподобных грибов из вагинального отделяемого у пациенток с ВВК

Вид гриба	Число штаммов (n=30)	
	абс.	%
<i>Candida albicans</i>	28	93,3
<i>Candida parapsilosis</i>	1	3,35
<i>Candida tropicalis</i>	1	3,35

инфекционно-воспалительные заболевания

Таблица 4. Частота выделения грибов, чувствительных, устойчивых и с промежуточным типом устойчивости (чувствительность, зависящая от дозы) к препаратам групп имидазолов и триазолов

Антимикотики	<i>Candida albicans</i> (n=28)			<i>Candida parapsilosis</i> (n=1)			<i>Candida tropicalis</i> (n=1)		
	Ч	ДЗЧ	У	Ч	ДЗЧ	У	Ч	ДЗЧ	У
Флуконазол	28	-	-	1	-	-	1	-	-
Итраконазол	28	-	-	1	-	-	1	-	-
Кетоконазол	28	-	-	1	-	-	1	-	-
Миконазол	28	-	-	1	-	-	1	-	-

Примечание. Ч – чувствительность; У – устойчивость; ДЗЧ – чувствительность, зависящая от дозы.

Таблица 5. Частота рецидивов ВВК

Срок наблюдения	Число женщин			
	1-я группа (n=15)		2-я группа (n=15)	
	абс.	%	абс.	%
1 мес	-	-	-	-
4 мес	1	6,6	1	6,6
7 мес	2	13,3	1	6,6
9 мес	-	-	1	6,6
12 мес	-	-	-	-
Всего...	3	20	3	20

18–45 лет с подтвержденным диагнозом ХРВК (в анамнезе за последние 12 мес у пациентки диагностированы 2 и более документированных эпизодов наличия симптомов ВВК); использование барьерной контрацепции (презерватива) в течение исследования; готовность пациентки соблюдать предписания врача и добровольное письменное согласие.

Критерии исключения: больные с инфекциями, передаваемыми половым путем (гонорея, хламидиоз, трихомониаз, сифилис, ВИЧ, гепатиты В, С); женщины с установленным диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) тяжелой степени или цервикальная карцинома; клинически подтвержденные сопутствующие хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения или в стадии декомпенсации; пациентки, получающие заместительную гормональную терапию, стероиды в течение последних 2 мес или принимающие антибактериальные препараты в момент исследования (системные и/или местные); применение в течение последних 2 мес или в данный момент местной антимикотической терапии по поводу ВВК; пациентки, получавшие лечение исследуемыми препаратами в течение 3 мес, предшествующих данному исследованию, или участвовавшие в маркетинговом исследовании другого препарата за 1 мес до начала данного исследования; женщины в период беременности и лактации или имеющие индивидуальную непереносимость компонентов препарата.

Для постановки диагноза ХРВК применяли клиническое и гинекологическое обследование: сбор анамнестических данных, жалоб пациентки, осмотр вульвы, слизистых оболочек влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование.

Микробиологическая диагностика основывалась на оценке состояния микроценоза влагалища по результатам комплексного исследования: микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и культурального исследования влагалищного содержимого. При микроскопии оценивали:

- 1) лейкоцитарную реакцию (количество лейкоцитов в поле зрения);
- 2) характер вагинального эпителия (принадлежность к поверхностному, промежуточному или парабазальному слоям);
- 3) общую микробную обсемененность, морфологический состав микрофлоры и количественное соотношение микробных морфотипов.

Культуральное исследование было направлено на выделение дрожжеподобных грибов, их видовую идентификацию, определение их чувствительности к антимикотикам, а также оценку фоновой микрофлоры. Посев вагинального отделяемого проводили на стандартный набор питательных сред: сахарный агар с добавлением 5% донорской крови, агаризованный вариант среды Сабуро и МРС, а также хромогенный агар Candi 4 ("Bio Rad"). Для идентификации дрожжеподобных грибов использовали микробиологический анализатор "ATV Expression" (фирма "Bio Merieux"), а также дополнительные тесты, позволяющие оценить характер колоний, способность формировать ростковые трубки, псевдомицелий и хламидоспоры. Все штаммы грибов, выделенные при первичном исследовании, а также штаммы, выделенные из вагинального отделяемого в случае неэффективного лечения, тестировали на чувствительность к антимикотикам. Чувствительность грибов к антимикотическим препаратам оценивали с помощью тест-системы "Fungitest" ("Bio Rad"), являющейся модификацией стандарта М-27 и воспроизводящей

стандарты NCCLS. При этом определяли чувствительность дрожжеподобных грибов к 6 антимикотикам: флуцитозину, амфотерицину-В, препаратам групп триазолов (итраконазолу, флуконазолу) и имидазолов (миконазолу, кетоконазолу).

Согласно протоколу пациентки с подтвержденным диагнозом ХРВК были разделены на 2 группы (табл. 1): 1-я группа – 15 пациенток, получавших Микофлюкан (флуконазол) перорально в дозе 150 мг дважды с интервалом в 2 дня, затем однократно в дозе 150 мг в 1-й день менструации в течение 6 менструальных циклов; 2 группа – 15 пациенток, получавших Дифлюкан (флуконазол) перорально в дозе 150 мг дважды с интервалом в 2 дня, затем однократно в дозе 150 мг в 1-й день менструации в течение 6 менструальных циклов.

Поэтапный контроль эффективности терапии на фоне применения препаратов оценивали в соответствии с протоколом исследования через 10–14 дней и в последующем через 1, 4, 7, 9 и 12 мес после начала лечения.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики жалоб пациентки, клинических признаков заболевания (наличие характерных выделений из влагалища, зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища и вульвы). При микробиологическом исследовании лечение считали эффективным при отсутствии в динамике выраженной лейкоцитарной реакции.

Клиническую эффективность используемых препаратов оценивали по следующим критериям:

- хороший эффект – излечение: отсутствие субъективной симптоматики (зуд, боль, жжение) и лабораторных признаков основного заболевания, отсутствие рецидивов ВВК в течение 12 мес от начала терапии;
- удовлетворительный эффект – улучшение: отсутствие лабораторных признаков основного заболевания, положительная динамика субъективной (зуд, боль, жжение) и объективной симптоматики, недостаточное для того, чтобы отнести эффект к категории "хороший эффект";
- неудовлетворительный эффект – отсутствие эффекта от проводимой терапии или ухудшение субъективной и объективной симптоматики, неоднократные рецидивы ВВК в течение 12 мес после начала терапии.

Результаты исследования

Всем 30 пациенткам, включенным в исследование, диагноз ХРВК был поставлен на основании жалоб, гинекологического осмотра, клинических проявлений заболевания и подтвержден данными микроскопии вагинальных мазков и культурального исследования влагалищного содержимого. Клинические симптомы, отмеченные у пациенток до начала терапии, представлены в табл. 2. Большинство пациенток 24 (80%) предъявляли жалобы на зуд во влагалище. При этом зуд в области вульвы и перианальной области отмечен у 20 (66,7%) женщин, выделения из половых путей – у 16 (53,3%), жжение в области наружных половых органов – у 12 (40%); дизурические расстройства – у 13 (43,3%) пациенток. При гинекологическом осмотре у всех пациенток отмечены гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы, которые не носили выраженный характер.

По данным микробиологического исследования у 24 (80%) женщин диагностирован классический вариант ВВК, у 6 (20%) – сочетанная форма бактериального вагиноза и ВВК. При идентификации дрожжеподобных грибов (табл. 3) установлено, что они были представлены родом *Candida*. У всех женщин дрожжеподобные грибы выделены в монокультуре. Всего идентифицировано 30 штаммов грибов: 28 (93,3%) штаммов *Candida albicans*, 2 (6,7%) штамма *non-albicans* видов – *Candida parapsilosis* и *Candida tropicalis*. Следует отметить, что дрожжеподобные грибы высевались в концентрации $>10^5$.

Биохимическая идентификация дрожжеподобных грибов с использованием микробиологического анализатора "АТВ Expression" позволила установить биохимический профиль (биокод) выделенных штаммов грибов. Так, среди штаммов вида *Candida albicans* отмечено 4 варианта биохимического профиля. Основные отличия штаммов, имеющих соответствующие биокоды, были способны утилизировать D-трегалозу, калия глюконат и молочную кислоту. Не выявлено достоверной разницы в частоте встречаемости какого-либо варианта биокода.

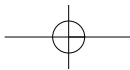
Тестирование грибов, выделенных при первичном исследовании, на чувствительность к антимикотикам (табл. 4) показало, что все 30 штаммов были чувствительны к 6 изученным препаратам. Таким образом, все штаммы грибов были чувствительны к **флуконазолу**, активной составляющей препаратов Микофлюкан и Дифлюкан.

Оценку эффективности лечения рецидивирующего ВВК проводили при контрольном клинико-микробиологическом исследовании через 10–14 дней после I этапа лечения. Клинические симптомы, характерные для эпизода острого ВВК, отсутствовали в обеих группах, что было подтверждено данными лабораторных методов исследования. Установлено, что при I контрольном исследовании элиминация дрожжеподобных грибов из вагинального отделяемого достигнута у всех пациенток 1-й и 2-й групп и составила 100%.

В процессе динамического наблюдения через 1 мес от начала терапии рецидив заболевания не выявлен ни в одном случае в обеих группах пациенток (табл. 5). Через 4 мес отмечено по 1 (6,6%) рецидиву ВВК в каждой группе. Важно подчеркнуть, что возобновление симптомов заболевания пациентки связывают в обоих случаях с острой респираторной вирусной инфекцией. Через 7–12 мес после начала терапии рецидив заболевания выявлен у 2 (13,3%) пациенток 1-й группы и у 1 (6,6%) пациентки 2-й группы. Через 9 мес динамического наблюдения рецидив заболевания выявлен у 1 (6,6%) пациентки 2-й группы на фоне применения Дифлюкана. При контрольном клинико-микробиологическом исследовании через 12 мес у наблюдаемых пациенток 1-й и 2-й групп не выявлено клинических проявлений ВВК и дрожжеподобных грибов в вагинальном отделяемом.

Видовая идентификация возбудителей рецидива заболевания показала, что 5 штаммов гриба относились к *Candida albicans* и один – к *Candida tropicalis*.

При сравнении биохимического профиля штаммов грибов, выделенных у пациенток с рецидивом ВВК при первичном исследовании и при рецидиве заболевания, устано-



инфекционно-воспалительные заболевания

влено, что во всех 5 случаях рецидива, обусловленных *Candida albicans*, и 1 случае, ассоциированном с *Candida tropicalis*, подтверждена идентичность биокода с первичным возбудителем. В то же время не установлено доминирования какого-либо варианта биокода при рецидивировании ВВК.

При тестировании чувствительности выделенных штаммов к антимикотикам установлено, что все 6 штаммов сохраняли, как и при исходном исследовании, чувствительность ко всем изученным препаратам, в том числе к **флуконазолу**. Идентичность биохимического профиля и чувствительности к антимикотикам штаммов грибов, выделенных при первичном исследовании и при рецидиве в каждом случае рецидива ВВК, позволяет предполагать возможность персистенции одного и того же штамма гриба.

При изучении терапевтической эффективности в обеих группах пациенток оценивали безопасность и переносимость препаратов Микофлюкан и Дифлюкан на основе регистрации нежелательных явлений. Побочные реакции в виде легкой тошноты выявлены у 2 пациенток (по одной пациентке из каждой группы), что не потребовало отмены препарата и назначения дополнительной терапии.

Выводы

Основным (93,3%) возбудителем ХВВК был вид *Candida albicans*. *Non-albicans* виды (*Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis*) выделены в 2 (6,6%) случаях.

Все штаммы дрожжеподобных грибов исходно были чувствительны к **флуконазолу** – активной составляющей Дифлюкана и Микофлюкана.

Эффективность терапии в группах сравнения по окончании I этапа лечения составила 100%.

Частота рецидивов ВВК в группах сравнения была одинаковой и составила 20%. Все рецидивы отмечены с 4 по 9-й месяц наблюдения.

При тестировании чувствительности к антимикотикам штаммов грибов, выделенных при рецидиве ВВК, установлено, что все 6 штаммов сохраняли, как и при исходном исследовании, чувствительность ко всем изученным препаратам, в том числе и к **флуконазолу**.

При сравнении биохимического профиля штаммов грибов, выделенных у пациенток с рецидивом ВВК и при первичном исследовании, показано, что во всех 5 случаях рецидива, обусловленных *Candida albicans*, и 1 случае, ассоциированном с *Candida tropicalis*, подтверждена идентичность биокодов.

Побочные реакции в виде легкой тошноты были выявлены у 2 пациенток – у 1 пациентки из 1-й группы и у 1 женщины из 2-й группы, что не потребовало отмены препарата и назначения дополнительного лечения.

Таким образом, в ходе исследования не выявлено различий в эффективности Дифлюкана и его генерика Микофлюкана при лечении ХРВК, так же как не отмечены преимущества того или иного препарата в профилактике рецидивов заболевания.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миროнова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза. Вест. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. 2000; 1: 106–9.
2. Мирзабалаева А.К. Инфекционные вульвовагиниты: клиническая проблема и пути ее решения. Акуш. и гинекол. 2005; 6: 51–5.
3. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 352.
4. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М., 1997.
5. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вагинальный кандидоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии. Контрацепция и здоровье женщины. 2002; 1: 3–8.

6. Роджерс К.А., Бердалл А.Дж. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и причины его возникновения. Инф., перед. пол. путем. 2000; 3: 22–7.
7. Савичева А.М. Диагностика и лечение урогенитального кандидоза. Трудн. пациент. 2006; 9 (4): 28–32.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. М., 2000.
9. Сметник В.П., Марченко Л.А., Чернуха Г.Е. Опыт применения Микофлюкана (флуконазола) для лечения кандидозного вульвовагинита. Леч. врач. 2004; 2: 73–4.
10. Сравнительная оценка видового состава и чувствительности к антимикотикам грибов, выделенных из влагалища у женщин репродуктивного возраста. Современная микология в России. I съезд микологов России. Тезисы докладов. М., 2002; 328–9.
11. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита. Трудн. пациент. 2007; 5 (9): 19–24.
12. CDC – руководство по лечению заболеваний передаваемых половым путем. 2002 Ассоциация по борьбе с ИППП. САНАМ. 2002; 69–71.
13. Berg A.O., Hcidrich F.E., Fibn S.D. et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice: comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. JAMA 1984; 251: 620–5.
14. Byrov V.L. Histopatology of human vaginal candidosis. Mycoses 1992; 95 (3–4): 77–82.
15. Cauwenberg G, P De Doncker: Itraconazole (R 51211): A clinical Review of its Antimicrobial Activity in Dermatology, Gynecology, and Internal Medicine. Drug Dev Res 1986; 8: 317–23.
16. Costa M, Passas X.S., Miranda A.T.B. et al. Correlation in vitro itraconazole and fluconazole susceptibility with clinical outcome for patients with vulvovaginal candidiasis. J Mycolopathol 2004; 157: 43–7.
17. Ferris D.G., Hendrich J., Payne P.M., Getts A. Office laboratory diagnosis of vaginitis. J Fam Pract 1995; 41: 575–81.
18. Fidel P.Jr., Sobel J.D. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 335–48.
19. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. Am J Public Health 1990; 80: 329–31.
20. Garcia-Tamayo J, Castillo G, Martinez A.J. Human genital candidiasis: histochemistry, scanning and transmission electron microscopy. Acta Cytol 1982; 26 (1): 7–14.
21. Letterio J.J., Lehmbecher T., Pollack G. et al. Invasive candidiasis stimulates hepatocyte and monocyte production of active transforming growth factor β . Inf Immun 2001; 69 (8): 5115–20.
22. Nneka C., Nwokolo et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Treatment of women in menopause. Drug Ageing 2000; 16 (5): 335–9.
23. Nyirjesy P., Peyton C., Weits M.V. et al. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. Obstet Gynecol 2006; 108 (5): 1185–91.
24. Retzer D.R. Chronic vulvovaginal candidosis. N Engl J Med 2004; 351 (24): 2554–6.
25. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M. et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 20004; 351 (9): 876–83.

*

