

О. Л. Молчанов,
доктор медицинских наук

А. Б. Ильин,
кандидат медицинских наук

Ю. А. Тимошкова

В.Г. Абашин,
доктор медицинских наук

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Сравнительная оценка эффективности и переносимости препаратов, содержащих флуконазол при лечении острого вульвовагинального кандидоза у небеременных женщин репродуктивного возраста

Изучена эффективность приема препаратов Дифлюкан и Флуконазол-верте при остром микотическом вульвовагините у 30 женщин репродуктивного возраста. Несмотря на положительную клиническую динамику, через 24 часа после приема препаратов, микробиологическое исследование мазков содержимого влагалища показало наличие элементов псевдомицелия и спор грибов у женщин. Установлено, что препараты флуконазола эффективны и целесообразны при двухкратном пероральном применении.

Вульвовагинальный кандидоз — одно из наиболее распространенных заболеваний в структуре инфекционной патологии нижних отделов гениталий [1, 2]. Урогенитальный кандидоз, микотический вульвовагинит или просто молочница — инфекционно-воспалительное заболевание, основным проявлением которого является поражение слизистых оболочек и кожи. В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, среди которых в подавляющем большинстве (85–90%) случаев возбудителем является *C. albicans*. Среди остальных видов *Candida* клиническое значение имеют *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi*, *C. pseudotropicalis* [3, 5].

Грибы кандиды достаточно широко представлены во всех микроэко системах организма человека и их присутствие не обязательно связано с манифестацией патологического процесса. Тем не менее, трое из четверых женщин в общечеловеческой популяции на собственном опыте знакомы с данным заболеванием, а 5% страдают данным заболеванием в рецидивирующей форме (4 и более раз в течение года) [6].

Принято считать, что причинами, способствующими колонизации грибов могут быть: прием антибиотиков и цитостатиков, лучевая терапия; эндокринные заболевания и иммуносупрессивные состояния, гиповитаминозы, беременность; экстремальные воздействия на организм, резкая перемена климата, погрешности в диете и гигиенических процедурах, особенности одежды и др. В последнее время особая роль отводится влиянию

женских половых гормонов, а именно, абсолютной или относительной гиперэстрогениям и дефициту влияния прогестерона. Определенное значение имеет аутосенсбилизация к прогестерону [4].

В организме человека грибы находятся в виде спор и псевдомицелия. Патогенным является псевдомицелий. Эта форма обладает особой тропностью и способна адгезироваться к многослойному плоскому эпителию, а секретуемый комплекс протеиназ позволяет грибам инвазировать слизистую оболочку. Следствием этого является развитие местного воспаления с характерным симптомокомплексом, проявляющимся изнуряющим зудом и характерными крошковидными выделениями из влагалища, обладающими кисломолочным запахом. Процесс может распространяться на кожные покровы вульвы, паховых складок и перианальной области.

Важным фактором распространенности грибов *Candida* является то, что они имеют оптимум pH от 2,6 до 8,0, т.е. способны сосуществовать практически со всеми значимыми для микроэко системы влагалища микроорганизмами от палочки Додерлейна при нормоценозе до строгих анаэробов при бактериальном вагинозе. Отсутствие общепринятой точки зрения на этиологию и патогенез различных форм рецидивирующего микотического вульвовагинита оставляет практикующему врачу возможность использования практически только этиотропных антимикотических средств, дополняемых средствами с направленностью на стимуляцию неспецифической резистентности организма.

В настоящее время выделяют две группы антимикотических препаратов, а именно, т. н. полиены и производные имидазола. Действие системных пероральных антимикотиков — азолов направлено на ингибицию ферментов-оксидаз синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов. Подобный механизм действия имеет фунгицидную направленность. Важным является то, что данная группа препаратов хорошо всасывается в кишечнике и после перорального приема в сыворотке крови создается концентрация, сопоставимая с таковой после внутривенного введения препарата. Производные флуконазола имеют достаточно высо-

кую эффективность и до настоящего времени принято считать, что при острой форме заболевания достаточен однократный прием препарата для эрадикации возбудителя и купирования клинических симптомов. Тем не менее, реалии свидетельствуют, что не всегда врач и пациент добиваются желаемого результата.

Долгое время на фармацевтическом рынке присутствовал единственный препарат флуконазола — Дифлюкан («Pfizer», США). В последние годы появились препараты — дженерики, обладающие в той или иной степени сопоставимой эффективностью. Одним из них является препарат Флуконазол-верте («Вертекс», Россия).

Цель исследования — изучить сравнительную эффективность антимикотических препаратов Дифлюкан («Pfizer», США) и дженерика Флуконазол-верте («Вертекс», Россия) при лечении острого микотического вульвовагинита у небеременных женщин репродуктивного возраста.

Задача исследования. Определить эффективность двукратного приема препаратов Дифлюкан и Флуконазол-верте при остром микотическом вульвовагините с позиций нормализации клинических и микробиологических показателей.

Материалы и методы

Формирование обследуемых групп, сбор анамнеза, выяснение жалоб, клинической симптоматики проводилось в амбулаторном отделении кафедры акушерства и гинекологии им. А. Я. Красовского Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Клиническое и микробиологическое обследование прошли 30 небеременных женщин репродуктивного возраста, больных микотическим вульвовагинитом. Возраст пациенток — от 19 до 42 лет. Сформированы две группы. Критериями включения пациенток в исследование было наличие у них жалоб на творожистые выделения, зуд, жжение, диспареунию. При осмотре слизистая оболочка была гиперемирована, отечна, имелись точечные кровоизлияния. Пациенткам первой группы назначали Дифлюкан; во второй группе в качестве антимикотического средства использовали Флуконазол-верте. Оба препарата применяли перорально в дозе 150 мг двукратно с интервалом в 24 часа.

После заполнения учетной документации брались материал для проведения микроскопии и культуральных исследований. Лабораторные исследования проводились в профильных подразделениях Военно-медицинской академии. Микроскопический учет присутствия грибов производился путем исследования окрашенных 1% водным раствором метиленового синего фиксированных мазков, а также микроскопии нативных мазков, обработанных 10% раствором гидроокиси калия. Эффективность лечения контролировалась с помощью посевов на селективные питательные среды Сабуро. Оценивали выраженность

клинических проявлений микотического вульвовагинита (творожистые выделения, зуд, жжение, диспареуния) через 24 и 48 часов после приема флуконазолов. Бактериологический учет проводился через 24, 48 и 72 часа и на 7-е сутки после начала этиотропной терапии.

Результаты и их обсуждение

При обследовании исследуемых групп клинические, микроскопические и микробиологические показатели свидетельствовали о том, что пациентки имели картину первичного острого или рецидивирующего микотического вульвовагинита. При этом все женщины до обращения за медицинской помощью не принимали ни специфических антимикотических препаратов, ни поливалентных местных антисептических средств. С этих позиций использование двух видов флуконазола рассматривалось как монотерапия и определяло чистоту исследования.

Все обследуемые через 24 и 48 часов после начала терапии Дифлюканом и Флуконазолом-верте отмечали исчезновение или снижение интенсивности выраженных клинических проявлений микотического вульвовагинита. Результаты исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Динамика клинических симптомов острого микотического вульвовагинита через 24 часа после приема препаратов флуконазола

Показатель	Первая группа (n=15), Абс(%)	Вторая группа (n=15), Абс(%)
Зуд	5 (33,3)	3 (20,0)
Раздражение	5 (33,3)	4 (26,7)
Жжение	2 (13,3)	1 (6,7)
Гиперемия слизистой	8 (53,3)	6 (40,0)
Творожистые выделения	3 (20,0)	3 (20,0)

Таблица 2. Динамика клинических симптомов острого микотического вульвовагинита через 48 часов после приема препаратов флуконазола

Показатель	Первая группа (n=15), Абс(%)	Вторая группа (n=15), Абс(%)
Зуд	2 (13,3)	3 (20,0)
Раздражение	3 (20,0)	4 (26,7)
Жжение	1 (6,7)	0 (0,0)
Гиперемия слизистой	5 (33,3)	4 (26,7)
Творожистые выделения	1 (6,7)	1 (6,7)

Сохранение клинических признаков через 48 часов после начала лечения у ряда пациентов не связано с присутствием грибов, а является проявлением асептической фазы воспаления. Доказательством этого являются результаты бактериологических исследований (через 48 часов), показывающих отсутствие роста грибов на питательных средах. Результаты бактериологических исследований представлены в таблице 3.

При первичном обследовании микроскопически и культурально у всех пациенток были положительные результаты в плане присутствия грибов (рис.1).

Таблица 3. Результаты бактериологических исследований

Сроки посева	Первая группа (n=15), Абс (%)	Вторая группа (n=15), Абс (%)
До приема препарата	15 (100)	15 (100)
24 часа	4 (26,7)	2 (13,3)
48 часов	0 (0,0)	1 (6,7)
72 часа	0 (0,0)	1 (6,7)
7 сутки	0 (0,0)	1 (6,7)

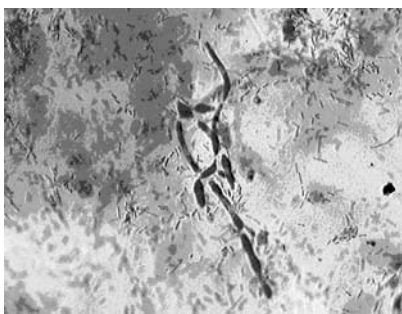


Рис. 1. Микроскопическое исследование влагалищного мазка до этиотропной терапии. Споры и псевдомицелий грибов. Окраска метиленовым синим. Ув.х900.

Несмотря на положительную клиническую динамику, через 24 часа после приема препаратов микробиологическое исследование фиксированных и нативных мазков содержимого влагалища показало наличие элементов псевдомицелия и спор грибов в 40,0% (6 чел) и 26,7% (4 чел), соответственно при применении Дифлюкана и Флуконазола-верте (рис. 2)

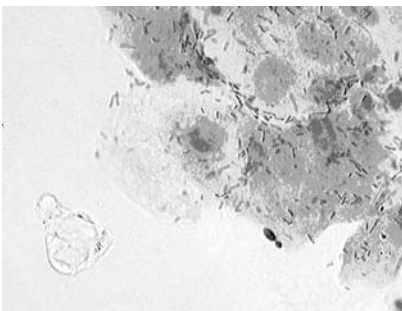


Рис. 2. Микроскопическое исследование влагалищного мазка через 24 часа от начала этиотропной терапии. Единичные споры гриба. Окраска метиленовым синим. Ув.х900.

После повторного приема препарата в дозе 150 мг, через 48 часов от начала терапии и на 7-е сутки микроскопически определялась картина нормоциноза (рис. 3)

Бактериологическое исследование выявило достоверно меньшее число случаев неэффективного лечения: 4 случая (26,7%) при использовании Дифлюкана и 2 случая (13,3%) при использовании Флуконазола-верте.

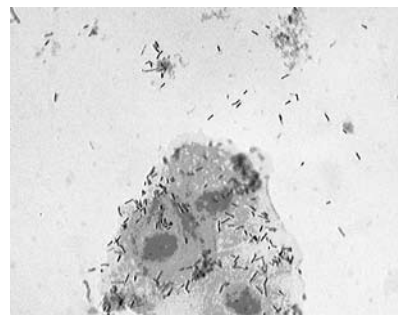


Рис. 3. Микроскопическое исследование влагалищного мазка через 48 часов от начала этиотропной терапии. Нормоциноз. Окраска метиленовым синим. Ув.х900.

Несмотря на положительный клинический результат и сопоставимость эффективности обоих препаратов, наличие роста на питательных средах без обогащения свидетельствует о достаточно высокой концентрации инфекции после однократного приема препарата у обследуемых. В одном из двух случаев во второй группе бактериологически был идентифицирован рост *C. glabrata*, чувствительного к более высоким концентрациям флуконазола. В этом случае бактериологически рост определялся и на 7 сутки после начала лечения. Оба препарата хорошо переносились пациентками всех исследуемых групп, нежелательных побочных эффектов от лечения зарегистрировано не было.

Выводы

1. Препараты Дифлюкан и Флуконазол-верте терапевтически значимы при микотическом вульвовагините и сопоставимы по эффективности и переносимости.
2. Для эрадикации грибов *C. albicans* целесообразно использовать двукратное пероральное применение препаратов флуконазола в дозировке 150 мг с интервалом в 24 часа.
3. В случае отсутствия эффективности терапии целесообразно бактериологически определять видовую принадлежность грибов.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсова С.А., Миронова Т.Г. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза. // Вест. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. – 2000. - № 1. – с. 106–109.
2. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352с.
3. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза: клиническая лекция/. Гинекология. – 2001. – 6 (3). – с.201–205.
4. Рациональная фармакотерапия гинекологических заболеваний (информационно-методическое письмо по итогам Всеармейской научно-практической конференции акушеров-гинекологов 8–9 июня 2009 г.)/ Коллектив авторов. СПб, ВМА. – 2009. – 84с.
5. Granger SE. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update. Br J Clin Bact. – 1992. – 46 (4). – p 258–259.
6. Treatment of chronic recurrent vulvovaginal candidosis with fluconazole Akush Ginekol.:Sofia. – 2005. – 44 (Suppl. 2). – p 17–20.