

# Эффективность и переносимость 200 мг фентиконазола vs 400 мг миконазола при интравагинальном лечении микотического вульвовагинита

**Dr. Jose Rodolfo Munoz Reyes, Dr. Carlos Villanueva Reynoso, Dr. Julio Cesar Ramos, Dr. Jorde Menendez Vazquez, Dr. Rene Bailon Uriza, Dr. Jose Antonio Vargas**

## Краткий обзор

**Предмет статьи.** Фентиконазол является производным имидазола и имеет широкий спектр антигрибкового действия, в основном нацеленный против грибов *Candida albicans*. Фентиконазол сравнивали с миконазолом с точки зрения эффективности, переносимости и комплаенса у пациенток с грибковым вульвовагинитом.

**Пациенты и метод.** Были созданы две группы, включающие 80 амбулаторных пациенток, по 40 женщин в каждой. Каждой из групп давали либо 200 мг фентиконазола нитрата в виде вагинальных овулей, либо 400 мг миконазола в виде вагинальных овулей ежедневно в течение 3 дней. Перед этим исследованием каждая пациентка была обследована клинически и микробиологически. Пациентки также прошли осмотр на 7-й день лечения и через 1 мес после терапии. Каждый пациент дал официальное согласие на проведение исследования.

**Результаты.** Между обеими группами не обнаружено статистических отличий по антропометрическим и демографическим данным, а также не было отличий в клинических симптомах инфекции. Обе группы считались сопоставимыми. В результате оценки состояния после лечения (7–10-й дни) было отмечено исчезновение практически всех симптомов. При конечной оценке состояния этот факт был даже более очевиден (21–28-й день). По завершении исследования клиническая эффективность оценивалась как удовлетворительная в 100% (40/40) случаев в группе, принимавшей фентиконазол, и 97,5% (39 / 40) – в группе, принимавшей миконазол. Грибы рода *Candida albicans* часто выделялись как возбудители инфекции в обеих группах: в 93% в группе, получавшей фентиконазол, и в 85% – в группе, получавшей миконазол. В целом микробиологическая эффективность лечения препаратами считалась успешной в 97,5% в обеих группах. Фентиконазол был эффективен в 100%, а миконазол – в 97,5%. Переносимость фентиконазола составляла 100% (40/40), а миконазола – 95% (38/40). Тем не менее 5% (2/40) пациенток из группы, принимавшей миконазол, имели побочные эффекты. Незначительные побочные эффекты также были зарегистрированы в группе, лечение которой проходило фентиконазолом.

**Выводы.** Результаты показали, что оба препарата одинаково эффективны в лечении симптомов инфекции, а также столь же эффективны в микробиологической эрадикации возбудителей грибкового вульвовагинита.

**Ключевые слова:** фентиконазол, миконазол, внутривагинальное лечение, грибковый вульвовагинит.

Фентиконазола нитрат, или  $\alpha(2,4$  – дихлорофенил- $\beta$ , N, имидазолиетил)-4- эфир нитрата фенилтиобенсила является антимикотическим средством из группы имидазола. Это наиболее активное вещество из серии  $\alpha$ -арил- $\beta$ , N-эфиров алкинбенсила имидазола. Как и другие вещества, про-

исходящие от имидазола, механизм действия является ингибирование цитохрома P450 – гидроксирование группы C14 метилстерола.

Фунгистатическая и фунгицидная активность фентиконазола нитрата относительно грибов *Candida albicans* заслуживает первоочередного внимания. Минимальной подавляющей концентрацией и минимальной фунгицидной концентрацией является 1,25–20 мг/мл и 5–40 мг/мл соответственно (в зависимости от pH среды). В общем, такая активность схожа с другими производными имидазола.

Кроме того, было доказано, что концентрация фентиконазола длительно сохраняется в тканях после введения интравагинальным способом – на протяжении 48–72 ч. Это дает возможность назначать фентиконазол 1 раз в день. Также фентиконазол продемонстрировал противогрибковое действие в условиях кислой среды, что важно для устранения грибковых инфекций слизистых оболочек женских половых путей, pH которых от 3,5 до 4,5.

В предыдущих исследованиях было установлено, что нитрат фентиконазола не имеет ни мутагенных эффектов, ни токсических свойств. Хорошо переносится при наружном применении (как на коже, так и на слизистых) ввиду того, что он всасывается в минимальных количествах и поэтому практически не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Из сказанного следует, что фентиконазол может использоваться как наружное противогрибковое средство для лечения инфекций грибкового происхождения.

Микотический вульвовагинит является очень распространенным заболеванием в гинекологической практике. В различных странах было подсчитано, что им страдает каждая из семи женщин репродуктивного возраста, и частота этого заболевания значительно возросла за последние годы. В настоящее время микотический вульвовагинит считается наиболее часто встречающейся у женщин инфекцией после дерматофитоза.

Лечение микотического вульвовагинита в основном направлено на уничтожение патогенного фактора с помощью эффективного и безопасного противогрибкового средства. Лекарственные препараты назначаются в виде вагинальных таблеток или в виде крема для наружного применения при вагинальных поражениях.

Механизм основного действия миконазола заключается в повреждении проницаемости грибковой клетки, что приводит к потере основных свойств и угнетению процесса потребления клеткой глюкозы.

Уже сообщалось, что вагинальное применение 1% или 2% миконазола является эффективным при лечении кандидозного вульвовагинита и имеет малое количество побочных эффектов. Количество выздоровлений превышает 95% и основывается на исчезновении клинических симптомов.

В предварительном исследовании был проведен сравнительный анализ результатов лечения миконазолом и нитра-

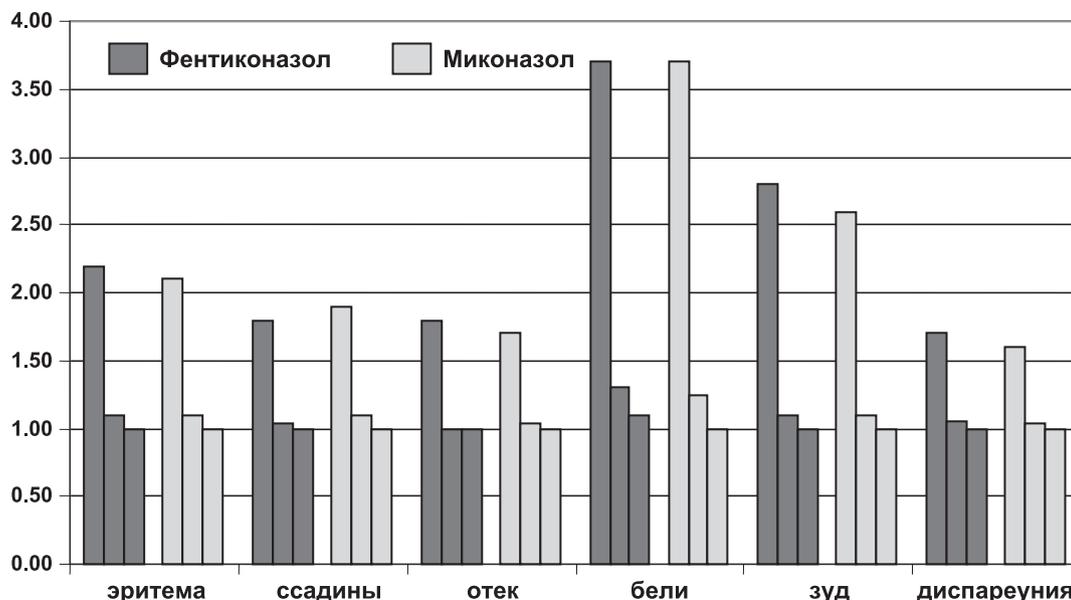


Рис. 1. Гинекологическая оценка. Сравнение двух видов лечения по сокращению числа симптомов

	Миконазол			Фентиконазол		
	Визит №1	Визит №2	Визит №3	Визит №1	Визит №2	Визит №3
Эритема	2,2	1,1	1,00	2,1	1,1	1,00
Ссадины	1,8	1,03	1,00	1,9	1,1	1,00
Отек	1,8	1,00	1,00	1,7	1,03	1,00
Бели	3,7	1,3	1,1	3,7	1,25	1,00
Зуд	2,8	1,1	1,00	2,6	1,1	1,00
Диспареуния	1,7	1,05	1,00	1,7	1,03	1,00

Шкала: 1 = ни одного; 2 = слабый; 3 = умеренный; 4 = тяжелый.

том фентиконазола пациенток с вагинальным кандидозом. Все пациентки излечились, однако нитрат фентиконазола дает более быстрый эффект.

Настоящее исследование было проведено с целью сравнения клинической эффективности нитрата фентиконазола и миконазола у женского населения Мексики.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном протяженном открытом и сравнительном исследовании, проведенном с марта 1995 по январь 1996 г., приняло участие 80 амбулаторных пациенток (по 40 в каждой группе) с клиническим и микробиологическим диагнозом «микотический вульвовагинит». Все пациентки были совершеннолетние (старше 18 лет), с признаками и симптомами микотического вульвовагинита, без жалоб на недержание мочи от напряжения, без почечных и половых расстройств, способные понять цели и ход исследования, выразившие готовность посетить исследовательский центр в указанное время и подтвердившие свое согласие письменно.

Первичной целью изучения являлась оценка клинической эффективности лечения, которое включало в себя ежедневное применение перед сном одной вагинальной мягкой капсулы (овули) фентиконазола по 200 мг в течение трех дней подряд или применение одной вагинальной таблетки миконазола по 400 мг/день в течение трех дней подряд. Также частью лечения являлся клинический контроль (гинекологический осмотр), анализ непосредственно под микроскопом отделяемого из влагалища, обработанного 10% гидроксидом калия (КОН), и микробиологический контроль (культивирование на среде Сабуро / декстроза / агар в инку-

баторе в течение 7 дней при 24 °С), который проводился в первый день (V1), еще через 7 дней (V2) и через 28 дней (V3) после начала лечения.

Вторичной целью исследования являлась оценка выполнимости и переносимости назначенного лечения, а также его безопасности посредством оценки побочных эффектов и результатов лабораторных анализов.

### СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Демографические и антропометрические данные являются описательными. Для оценки различий между группами по клинической и микробиологической эффективности в виде количественных переменных был использован хи-квадратный тест [ $\chi^2$ ] или точный тест Фишера. Сравнение клинических симптомов было выполнено с помощью теста ANOVA (GLM).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В этом исследовании приняло участие по 40 пациенток в каждой группе. Отказов от проведения исследования зафиксировано не было, т.е. 100% пациенток выполнили условия исследования соответствующим образом, а результаты их лечения были изучены в конце исследования.

В табл. 1 представлена демографическая информация о пациентках, принявших участие в исследовании. Количественные переменные сведены в три основных пункта: средняя величина, стандартное отклонение и минимальные и максимальные значения. Качественные переменные представлены с помощью частотных таблиц. В последней колонке табл. 1 показан полученный уровень статистического значения, из

Таблица 1

Демографические и антропометрические данные

Параметр	Фентиконазол, n=40	Миконазол, n=40	p
Возраст (лет)	2,7±8,3 (18-62)	3,4±7,9 (19-51)	0,6681
Рост (см)	59±7,7 (145-172)	58±8,1 (143-178)	0,9271
Масса тела (кг)	0,5±10,9 (38-85)	0,5±9,6 (45-92)	0,3975

Таблица 2

Оценка клинической и микробиологической эффективности. Сравнение двух видов лечения

Клиническая эффективность	Визит 2	Визит 3	Визит 2	Визит 3
Удовлетворительная	29 (72,5%)	39 (97,5%)	33 (82,5%)	40 (100%)
Неудовлетворительная	11 (27,5%)	1 (2,5%)	7 (17,5%)	0
Микробиологическая эффективность				
Излечение	34 (58%)	39 (97,5%)	37 (92,5%)	39 (97,5%)
Очевидное улучшение	5 (12,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Слабое улучшение	1 (2,5%)		1 (2,5%)	
Никакого улучшения				

Таблица 3

Побочные эффекты

Количество случаев	Лечение	Тяжесть	Побочный эффект
24	Миконазол	Легкая	Местное раздражение, которое прошло само
70	Миконазол	Легкая	Хронический вагинит или аллергическая реакция, которая прошла по окончании лечения

которого видно, что не существует никакого статистического различия (значение  $p > 0,05$ ) между двумя группами по каждому из оцениваемых параметров, поэтому они считаются сходными между собой.

Также не было получено статистически значимых различий в базальных результатах лабораторных анализов, за исключением количества моноцитов в результатах анализа крови (фентиконазол =  $0,93 \pm 0,53$ ; миконазол =  $1,3 \pm 0,69$ ) и общего количества тромбоцитов (фентиконазол =  $289,5 \pm 37$ ; миконазол =  $267,5 \pm 44,9$ ), которые не считаются значимыми с клинической точки зрения. Как было сказано ранее, обе группы считались схожими между собой на момент начала лечения.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

На рис. 1 представлены результаты сравнения гинекологической оценки, проведенной во время первого визита (визит 1/день 0), визита в конце лечения (визит 2/день 7–10-й) и визита в период наблюдения по окончании лечения (визит 3/день 21–28-й) по обоим видам лечения.

На этой диаграмме видно, что со второго визита в обеих группах лечения все признаки и симптомы исчезли практически полностью. Для каждого признака и симптома (эритема, ссадины, отек, бели, кожный зуд и диспареуния) сравнивается среднее значение уменьшения симптомов для двух изучаемых методов лечения.

В табл. 2 представлена оценка клинической и микробиологической эффективности для обоих видов лечения. Клиническая эффективность лечения оценивалась как удовлетворительная или неудовлетворительная для каждой группы исследуемого препарата во время визита в конце лечения (визит 2/ день 7–10-й) и во время визита в период наблюдения после лечения (визит 3/ день 21–28-й). Во второй визит (V2) клиническая эффективность составляла 82,5% (33/40) для группы фентиконазола и 72,5%

Таблица 4

Показатели теста Манн–Уитни

	Миконазол	Фентиконазол
Отличная	38/40 (95%)	40/40 (100%)
Хорошая	0,025 (2,5%)	0
Удовлетворительная	0,025 (2,5%)	0
Плохая	0	0

(29/40) – для группы миконазола. И так же в третий визит (V3) общая клиническая эффективность оказалась 100% (40/40) для группы фентиконазола и 97,5% (39/40) – для группы миконазола. Ни в одном случае не было статистически значимых различий.

Микробиологическая эффективность оценивалась по следующим критериям: излечение, очевидное улучшение, слабое улучшение и без изменений для каждой группы препаратов во время визита в конце лечения (день 7–10-й) и во время визита в период наблюдения после окончания лечения (день 21–28-й). Во второй визит (V2) показатель излечения составил 92,5% (37/40) в группе фентиконазола и 85% (34/40) – в группы миконазола. В третий визит (V3) излечившиеся составили 97,5% (39/40) в обеих группах лечения.

Безопасность обоих препаратов оценивалась с помощью узкого мониторинга изменений результатов лабораторных анализов во время каждого визита (V2 и V3 по сравнению с базальными значениями), который не выявил клинически значимого отклонения от нормы.

В группе, получавшей фентиконазол, ни одна пациентка не обратилась по поводу каких-либо побочных эффектов. Однако в группе, получавшей миконазол, у 2 пациенток 2/40 (5%) были побочные эффекты (у 1 местное раздражение, а у другой – аллергическая реакция, которые прошли после окончания лечения). Эти эффекты были классифицированы

как реакции с вероятной связью и легкой интенсивностью (табл. 3).

Переносимость оценивалась в конце лечения как отличная, хорошая, удовлетворительная или плохая. В группе, получавшей фентиконазол, переносимость была отличной в 100% (40/40) случаев, а в группе миконазола отличная переносимость была в 95% (38/40) случаев; хорошая в 2,5% (1/40) и удовлетворительная – в 2,5% (1/40) случаев.

При использовании теста Манн–Уитни (Mann–Whitney) не было обнаружено статистически значимых различий (табл. 4).

Выполнимость лечения оценивалась в обеих группах во время второго визита (V2) посредством прямого опроса пациентки, проверялась путем пересчета упаковок (блистеров), возвращенных исследователю. Для группы фентиконазола результат составил 100%, а для группы миконазола – 97,5%.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Фентиконазол является производным имидазола, который дает прекрасный противогрибковый эффект широкого спектра действия, особенно на такие штаммы, как *Candida albicans*. Терапевтический эффект, безопасность и переносимость этого препарата при лечении вагинального микоза были предварительно проверены во время многочисленных клинических исследований, проведенных с использованием различных дозировок и в течение различной продолжительности времени. Патогенным возбудителем, чаще всего выделяемым в 80–90% случаев вагинального микоза, является *Candida albicans*, сопровождаемая *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*.

Терапевтический аспект фентиконазола не ограничивается его противогрибковым действием. Этот препарат также продемонстрировал широкий спектр действия против инфекций, возбудителем которых является *Trichomonas vaginalis*, а также является эффективным в лечении рецидивирующего вагинита, вызванного различными бактериями, такими как *Gardnerella vaginalis*.

В течение последнего десятилетия наблюдается рост сопротивляемости к традиционным противогрибковым лекарственным средствам, таким как флюконазол, эконазол, кетоконазол и миконазол, различных штаммов грибов рода *Candida*. Некоторыми факторами, способствующими особым образом усилению этой тенденции, являются следующие: рост числа пациентов с нарушениями иммунной системы ввиду перенесенных тяжелых инфекций; синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); нейтропения, вызванная радиотерапией; назначение иммунодепрессивных препаратов во время пересадки органов; лечение антибиотиками широкого спектра действия, и это только некоторые примеры. Эти обстоятельства вынуждают врачей назначать традиционные противогрибковые средства в больших дозах и на протяжении более длительного времени.

Сопротивляемость объясняется в основном с точки зрения биохимии как снижение проницаемости мембраны грибов ввиду компенсаторных мутаций во время биосинтеза стеролов мембраны, что объясняется, главным образом, нарушением фермента  $\Delta 5$ ,  $\Delta 6$ -десатуразы, увеличением количества фермента 14-а-деметилазы цитохрома P 450 в клеточном содержимом и уменьшением чувствительности этого фермента к молекулам азольной группы.

Существуют противогрибковые препараты нового поколения, такие как клотриазол, сульконазол, изоконазол и фентиконазол, которые пока не вызвали появления стойких к ним штаммов *Candida*. На сегодняшний день их минимальные ингибиторные концентрации (МИК-90) ниже, чем у большинства современных противогрибковых средств. При этом препараты нового поколения демонстрируют равномерную чувствительность к наиболее общим штаммам рода *Candida albicans*.

Эти новые лекарственные средства могут стать потенциально лучшей терапевтической альтернативой, чем их предшественники, в медикаментозном лечении кандидоза.

Следует искать новые терапевтические схемы, сравнивать противогрибковую эффективность этих препаратов для подтверждения находок и для точного определения, какие дозировки являются оптимальными и какая продолжительность лечения является наиболее адекватной при терапии вульвовагинального кандидоза. Логично было бы думать, что если будут подобраны менее продолжительные терапевтические схемы с более высокими дозировками нитрата фентиконазола, то, вероятно, можно будет добиться более высоких показателей излечения ввиду того, что сами пациентки будут иметь лучший настрой и большую расположенность к медикаментозному лечению. Быстрое исчезновение симптомов вульвовагинита является решающим фактором в борьбе с этим видом патологии, так как прямо и непосредственно связано с его полнотой.

### ВЫВОДЫ

Лечение вульвовагинального микоза, вызванного грибами рода *Candida albicans*, с помощью вагинальных таблеток 200 мг нитрата фентиконазола в течение трех дней подряд также эффективно, как и лечение вагинальными таблетками 400 мг миконазола в течение трех дней подряд. При этом фентиконазол, похоже, является более безопасным и лучше переносится, не влияет на результаты лабораторных анализов и не дает побочных эффектов. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК-90), которой обладает фентиконазол для лечения кандидозного вульвовагинита, является потенциальным преимуществом с микробиологической точки зрения, так как делает этот препарат более способным для преодоления сопротивляемости, которая может сформироваться в будущем.