

Применение сертаконазола у женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом

Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина

31 августа 2010 г, № 19, Мать и дитя. Акушерство и гинекология

За последнее десятилетие частота вульвовагинитов, обусловленных грибковой инфекцией, возросла почти вдвое и составляет 40–45% [1, 6, 7].

Возбудителями кандидоза являются дрожжеподобные грибы рода *Candida*, насчитывающие более 170 видов. Ведущая роль в возникновении кандидозного вульвовагинита принадлежит *Candida albicans*, которые в качестве сапрофитов могут находиться во влагалище здоровых женщин (кандиданосительство) и при соответствующих условиях становиться патогенными. Несмотря на сохранение ведущей роли в этиологии кандидоза *C. albicans* (85–90%), за последние 10 лет распространенность вульвовагинального кандидоза, вызванного прочими видами *Candida* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis* и др.), увеличилась почти вдвое [2]. В настоящее время кандидоз, обусловленный видами *Candida*, отличными от *C. albicans*, многие авторы выделяют особо как не-*albicans* кандидоз, подчеркивая значение проблемы [3, 5].

Предрасполагающими факторами к возникновению вагинального кандидоза являются:

- длительный, нередко бесконтрольный прием антибиотиков, терапия кортикостероидами, цитостатиками;
- использование оральных контрацептивов, наличие тяжелых инфекционных заболеваний, эндокринных нарушений, иммунодефицитных состояний и др.

По данным литературы, кандидозный вульвовагинит в 3–4 раза чаще встречается у беременных в связи с изменением иммунологического и гормонального статуса, повышенной восприимчивостью беременных к различным инфекционным воздействиям.

Хроническое заболевание приобретает упорное, рецидивирующее течение, резистентное к проводимой терапии. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (РВК) характеризуется длительностью заболевания более 2 мес, когда в течение года регистрируется 4 и более клинически выраженных эпизода кандидозного вульвовагинита (ВВК).

Развитие ВВК зависит не только от предрасполагающих факторов, но и от вирулентности кандид. Основным фактором вирулентности *Candida albicans* считают маннозосодержащую составляющую секреторной аспарагиновой протеазы. Штаммы, продуцирующие высокие концентрации аспаратпротеазы, вызывают развитие острого ВВК, а штаммы с низким уровнем продукции этого фермента участвуют в бессимптомной колонизации эпителия. Продукция протеазы, очевидно, облегчает проникновение кандид в клетки эпителия слизистых и, в сочетании с другими факторами вирулентности, может оказывать влияние на развитие РВК. Возникновение частых рецидивов ВВК объясняется глубоким проникновением грибов в клетки многослойного эпителия с образованием фагосом, в которых морфологически неизменная кандида может персистировать длительное время, будучи защищенной от действия лекарственных средств.

В последние десятилетия выявляется определенная закономерность к повышению частоты кандиданосительства,

увеличению частоты развития кандидоза у беременных женщин, что, в свою очередь, повышает угрозу внутриутробного (интранатального и антенатального) инфицирования плода и постнатального инфицирования новорожденных. По данным различных авторов, за последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,0% [1].

Наряду с моноинфекцией, вульвовагинальный кандидоз может сочетаться с другой инфекционной патологией. По данным литературы, 80% больных обращаются в женскую консультацию с симптомами вульвовагинита, имеющего смешанную бактериально-грибково-трихомонадную этиологию, что осложняет диагностику и течение заболевания.

Терапия кандидозного вульвовагинита представляет достаточно трудную задачу и зависит от клинической формы заболевания, состояния макроорганизма. Основной целью лечения кандидозного вульвовагинита является прежде всего эрадикация возбудителя инфекции, при отсутствии отрицательного воздействия препаратов на организм человека. Принципы терапии различных клинических форм заболевания имеют существенные отличия в способе введения лекарственных веществ, дозировке и продолжительности лечения. В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского и соавторов [6] для лечения кандидозного вульвовагинита в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты местного или системного применения:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, омиконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, хлорнитрофенол, препараты йода и др.).

Для лечения острых форм заболевания обычно бывает достаточно применения антимикотических средств местного действия. Препаратами первого выбора являются препараты азолов.

Несмотря на то, что в настоящее время врачи акушеры-гинекологи имеют в своем арсенале широкий спектр различных антимикотических препаратов, на сегодняшний день существует потребность в появлении новых фармакологических средств, оказывающих не только фунгистатический эффект, как подавляющее большинство противогрибковых средств (зачастую приводящий к развитию устойчивости различного характера), но и фунгицидный. Оправдан поиск антимикотиков с максимально широким спектром действия, воздействующим на все виды грибов рода *Candida* и др. патогенные дрожжевые грибы (*Torulopsis*, *Trichosporon*, *Malassezia* (*Pityrosporum orbiculare*)), дерматофиты (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), филаментные грибы-оппортунисты (*Scopulariopsis*, *Altermania*, *Acremonium*, *Aspergillus*, *Fusarium*), грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, включая анаэробные, а также простейшие, особенно рода *Trichomonas*. Такой широкий спектр воздействия необходим в связи со значительным уве-

личением частоты смешанных вульвовагинитов, кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных не-*albicans* этиологией и грибами других родов [1, 4, 5, 8, 9].

Одним из таких препаратов является сертаконазол (Залаин), производное бензотрифена и имидазола в виде вагинальных суппозиториях (300 мг).

Двойной механизм действия (фунгистатический и фунгицидный) обусловлен наличием в структуре традиционного для имидазолов азолового кольца и принципиально нового соединения – бензотрифена. Азоловая структура препятствует синтезу эргостерина (эргостерола), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14 α -деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола. Для того чтобы ингибиторы эргостеронового синтеза оказывали свое действие, необходимо их проникновение внутрь грибковой клетки, накопление в достаточной концентрации, перемещение к микросомам, на которых расположен фермент-мишень и связь с этим ферментом. Соответственно, в развитии устойчивости могут быть задействованы механизмы снижения концентрации препарата в клетке за счет сокращения его поступления или, наоборот, усиленного выведения из клетки, разрушение или химическая модификация препарата на его пути к мишени, нарушенное взаимодействие с мишенью за счет ее видоизменения или исчезновения. Кроме того, существуют адаптационные механизмы, при которых количество ферментов-мишеней возрастает до такой степени, что препарата для связи с ними не хватает, а также запасные пути метаболизма [3].

С учетом всех вышеописанных механизмов в состав сертаконазола был введен принципиально новый компонент бензотрифен, который провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, что и приводит к ее гибели, т.е. оказывает фунгицидное действие. Бензотрифен обладает высокой липофильностью, чем усиливает проникновение сертаконазола в кожу и ее придатки. Благодаря такому двойному механизму действия риск развития рецидивов является минимальным.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность препарата сертаконазол (Залаин) в лечении эпизода острого вульвовагинального кандидоза у небеременных и не кормящих женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 45 женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом, в возрасте от 17 до 48 лет (средний возраст составил 27,8 лет), обратившихся по поводу очередного рецидива заболевания.

Клинический диагноз подтверждали микроскопическим исследованием и культивированием на питательных средах компаний «БиоРад» и «БиоМерье». В посевах определялся рост грибов рода *Candida* и неспецифической флоры (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. Coli* и др.). Диагноз рецидива ВВК устанавливался на основании наличия клинических проявлений заболевания, появления дрожжей при микроскопическом исследовании и обнаружения в вагинальном отделяемом более 10⁴ КОЕ/мл гриба методом ПЦР.

Критериями исключения являлись: беременность и лактация, отсутствие надежных средств контрацепции, наличие других инфекций влагалища, таких как гонорея, мико- и уреоплазменная инфекция, хламидиоз, вирусные инфекции (исключение проводилось методом полимеразной цепной реакции), а

также применение других противогрибковых препаратов и местных влагалитических средств в течение последнего месяца.

После установления диагноза все пациентки получали местную монотерапию препаратом сертаконазол, который вводили по 1 свече (300 мг) глубоко в задний свод влагалища на ночь в 1-й и 7-й день лечения. Контрольное клиническое и микологическое обследование проводили через 14 и 28–30 дней. При каждом визите больной проводилось анкетирование с целью выявления возможных нежелательных эффектов. Половой партнер пациентки получал соответствующее лечение при наличии у него сходных жалоб кремом сертаконазол, и ему рекомендовали пользоваться презервативом для предотвращения реинфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы, отмечавшиеся при каждом клиническом обследовании, включали гиперемию, отек, обильные или умеренные творожистые выделения из половых путей, высыпания в виде везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища. Оценка основных жалоб и клинических симптомов проводилась по 3-балльной шкале:

- 0 баллов – отсутствие симптомов;
- 1 балл – легкая степень их выраженности;
- 2 балла – умеренные проявления;
- 3 балла – тяжелая степень заболевания.

При первичном обследовании практически у всех 45 (100%) больных отмечались жалобы на обильные или умеренные бели, которые у 24 (53,3%) оценивались 2 баллами, у 11 (24,5%) женщин отмечали выраженные выделения, соответствующие 3 баллам, у 10 (22,2%) – 1 баллу. Умеренные зуд, жжение, раздражение наружных половых органов (2 балла) отмечали 25 (55,6%) пациенток, сильные (3 балла) – 20 (44,4%) пациенток.

У всех 45 (100%) пациенток возбудителем вульвовагинального кандидоза являлся вид *C. albicans*. Кроме того, в посевах определялся рост следующих неспецифических возбудителей: стрептококки гр. D – у 8 (17,8%) больных в количестве 10³–10⁸ КОЕ/мл; стрептококки гр. В – у 3 (6,6%) в количестве 10⁵ КОЕ/мл; эпидермальный стафилококк – у 7 (15,6%) в количестве 10⁵–10³ КОЕ/мл; бактероиды – у 12 (26,0%) в количестве 10³–10⁴ КОЕ/мл; протей – у 4 (8,9%) в количестве 10⁴ КОЕ/мл; кишечная палочка – у 3 (6,6%) в количестве 10⁵ КОЕ/мл.

Диапазон продолжительности заболевания составил от 1 до 2 нед. Средняя продолжительность заболевания – 1,3 нед.

У каждой третьей женщины манифестация заболевания была связана с приемом антибиотиков по тем или иным показаниям, у 12 (26,7%) женщин рецидив вульвовагинального кандидоза возник на фоне приема гормональных контрацептивов. В анамнезе у 24 (53,3%) больных отмечались ИППП: хламидиоз – у 3 (6,6%), трихомоноз – у 6 (13%), уреоплазменная инфекция – у 12 (26%), микоплазменная инфекция – у 9 (20%), бактериальный вагиноз – у 9 (20%), гонорея – у 3 (6,6%). У 45 (100%) больных заболевание протекало с частыми рецидивами до 4 и более раз в год, по поводу которых женщины принимали курсы различных антимикотических средств местного действия: натамицин – 6 (22,2%), кетоконазол – 3 (11,1%), клотримазол – 15 (55,5%), миконазол – 3 (11,1%), эконазол – 6 (22,2%), нистатин в свечах – 6 (22,2%). Регулярный менструальный цикл имели 36 (80%) женщин. Дисфункцией яичников репродуктивного периода страдали 6 (13%), у 3 (6,7%) пациенток в анамнезе имела место надвлагалищная ампутация матки без придатков по поводу множественной миомы матки. Тяжелых экстрагенитальных и инфекционных заболеваний у обследованных больных не было.

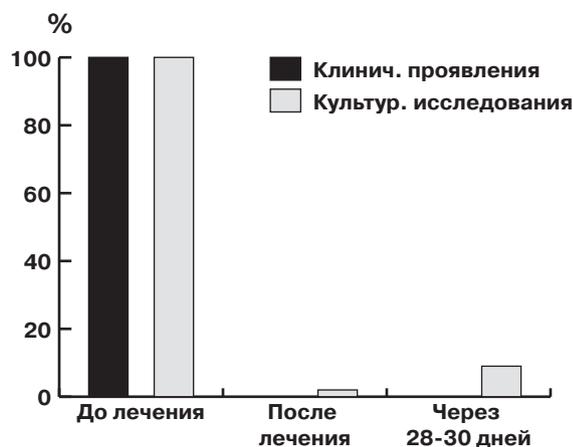


Рисунок. Динамика клинических симптомов заболевания и микологической санации под влиянием препарата сертаконазол

При кольпоскопии у 33 (73,3%) больных выявлялись изменения, характерные для воспалительного процесса: выраженный сосудистый рисунок, после нанесения раствора Люголя – йодперистая картина диффузного кольпита.

Клинические исследования показали, что 37 (82,2%) пациенток отмечали исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания уже на следующий день после применения первой дозы препарата. Слабовыраженный зуд во влагалище (1 балл) и умеренные бели (2 балла) беспокоили лишь 8 (17,8%) женщин на следующий день после приема препарата. После окончания курса лечения при контрольном осмотре слабые клинические проявления вульвовагинального кандидоза (1 балл) беспокоили 1 (2,2%) женщину, что потребовало назначения системного антимикотика. При повторном контрольном обследовании через 28–30 дней ни одна женщина не отмечала никаких жалоб.

Побочных эффектов и аллергических реакций при применении сертаконазола не было отмечено ни у одной женщины.

При культуральном исследовании отделяемого из влагалища после окончания курса лечения дрожжеподобные грибы в незначительных количествах 10^4 обнаруживались лишь у 2 (4,4%) пациенток, роста неспецифических возбудителей выявлено не было. Микроскопическое исследование патологии не выявило. Клинических проявлений ВВК не наблюдалось ни у одной из пациенток.

При очередном контрольном обследовании спустя 28–30 дней у всех пациенток наблюдали полное клиническое излечение и только у 4 (8,8%) женщины при культуральном исследовании обнаруживались дрожжеподобные грибы в клинически незначимом количестве 5 на 10^2 КОЕ/мл, что было расценено как бессимптомное кандиданосительство. Неспецифическая флора не выявилась ни у одной из женщин (рисунок).

Полного клинического излечения и микологической санации при лечении препаратом сертаконазол по 300 мг (1 свеча) на ночь в 1-й и 7-й день лечения мы добились у 95,6% женщин с РВК.

ВЫВОДЫ

Исследования показали, что сертаконазол (Залаин), производное имидазола и бензотиофена, купирует клинические проявления рецидива ВВК уже через 1 день после применения у 82,2% женщин с рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Кроме выраженного антимикотического эффекта сертаконазол обладает широким спектром действия, в том числе на неспецифическую флору (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*, *E. Coli*). Высокая клиническая эффективность, короткий курс лечения, удобство применения, отсутствие каких-либо побочных эффектов и системного воздействия, широкий спектр действия позволяют нам считать сертаконазол эффективным и безопасным средством в лечении рецидивов кандидозного вульвовагинита, в том числе в сочетании с неспецифическим вагинитом, у небеременных и некормящих женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальный кандидоз: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье. – 2002. – № 1. – С. 3–8.
2. Краснополский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунгала при хроническом вагинальном кандидозе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
3. Минкина Г.Н. Лечение острого кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 208–209.
5. Кузьмин В.Н. Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 94–96.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия // Практическое руководство. – М., 2000. – 189 с.
7. Байрамова Г.Р. Хронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз и патология шейки матки // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Вульвовагинальные инфекции // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 4.
9. Тихомиров А.Л. Основные принципы лечения кандидозного вульвовагинита // Consilium medicum, 2006. – Т. 8, № 6.