

# Исследование чувствительности *in vitro* 200 клинических изолятов *Candida spp.* к местным антимикотикам, используемым для лечения вульвовагинального кандидоза: имидазольным препаратам и нистатину

Ф. Шукри (F. Choukri)\*, М. Бендердуш (M. Benderdouche), П. Седнауи (P. Sednaoui)

Лаборатория микробиологии, институт Альфреда Фурнье, бульвар Сен-Жак, 25, 75014, Париж, Франция

Местные антимикотики широко рекомендуются для лечения вульвовагинального кандидоза. Наиболее часто назначаемые местные антимикотики (имидазольные препараты: клотримазол, миконазол, эконазол и полиеновый нистатин) представлены на рынке на протяжении уже более 30 лет. Имеется очень мало новых данных о чувствительности к данным антимикотикам различных видов *Candida*, особенно видов *Candida non-albicans*, которые, по-видимому, менее восприимчивы к лечению имидазолами. Целью исследования было определить в условиях *in vitro* чувствительность большого количества недавно выделенных клинических изолятов *Candida spp.* к наиболее часто назначаемым местным антимикотикам.

Исследование на чувствительность к антимикотикам было проведено с использованием метода микроразведения в бульоне в соответствии с протоколом M27-A3 Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical Standards Institute, CLSI); также были определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для эконазола, миконазола, клотримазола и нистатина.

Клинические изоляты включают: *Candida albicans* – 113 штаммов, *Candida glabrata* – 54 штамма, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и *Candida parapsilosis* – по 11 штаммов каждого вида. МИК<sub>90</sub> трех азольных препаратов составила 0,06 мг/л по отношению к изолятам *C. albicans*, в то время как МИК<sub>90</sub> нистатина составила 4 мг/л. Значения МИК<sub>90</sub> в отношении изолятов *Candida non-albicans* колебались в диапазоне от 0,5 до 8 мг/л, от 1 до 4 мг/л и от 0,12 до 4 мг/л для эконазола, миконазола и клотримазола соответственно. Значение МИК<sub>90</sub> нистатина оставалось на уровне 4 мг/л для всех протестированных видов *Candida non-albicans*.

Результаты данного исследования подтверждают восприимчивость *C. albicans* к наиболее часто применяемым местным антимикотикам и могут служить аргументом в пользу лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного разновидностями *Candida non-albicans*, с помощью лекарственных препаратов, альтернативных имидазолу, таких, как нистатин.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз; *Candida spp.*; местные имидазольные препараты; нистатин.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – это вторая наиболее распространенная причина вагинита после бактериального вагиноза, ежегодно поражающего миллионы женщин по всему миру [12, 25]. Данная инфекция поражает 70–75% женщин всех возрастов, как минимум один раз, а 40–45% женщин переживают заражение два раза или больше в течение жизни [7, 25].

В 85–95% случаев причиной ВВК являются дрожжеподобные грибы вида *Candida albicans* [25], а в остальных случаях – виды *Candida non-albicans*, главным образом *C. glabrata* [4, 18].

Согласно некоторым исследованиям инфекции ВВК, вызванные видами *Candida non-albicans*, стали более распространенными [6, 29, 30]. Рост заболеваемости может быть обусловлен различными причинами, в том числе и чрезмерным применением противогрибковых препаратов, продаваемых без рецепта, лечением однократной дозой, слабодозированными азолами [22] или увеличением количества пациентов высокого риска (например, женщин с диабетом и ВИЧ) [7, 29]. Тем не менее, другие исследования не подтвердили предположение о том, что учащение случаев ВВК, вызвано видами *Candida non-albicans* [26, 28].

На основании клинических проявлений, микробиологических показателей, индивидуальных факторов и результатов лечения ВВК можно классифицировать как простой (около 90% случаев) или осложненный (около 10% случаев) [7]. Простой ВВК обычно вызывают *C. albicans*, и лечение проводят различными местными или пероральными антимикотиками, в том числе нистатином и азолами. Азольные препараты для внутривагинального (имидазолы) или перорального применения часто рекомендуют как первоочередные средства лечения [7, 17, 31]. Некоторые исследования показали, что более 90% случаев неосложненного ВВК можно вылечить при помощи разовой дозы азольного препарата для перорального применения или короткого курса местной терапии имидазолом [17, 23, 31]. Данные, свидетельствующие о преимуществе определенного состава или лечения одного местного препарата по сравнению с другим, отсутствуют [19, 24].

Осложненный ВВК может быть определен как острая или рецидивирующая инфекция, или инфекция, вызванная видами дрожжеподобных грибов *Candida*, не относящимися к *C. albicans*, и/или как следствие различных нарушений в организме (например, неконтролируемого диабета, истощения, иммунодепрессии) [7]. Оптимальное лечение осложненного ВВК до сих пор остается неизвестным. Тем не менее, лечение осложненного ВВК обычно проводят при помощи многократного применения пероральных азольных препаратов или длительного курса местной терапии имидазолом [17]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что осложненные случаи ВВК, вызванного видами *non-albicans*, тяжело вылечить препаратами на основе имидазола из-за пониженной восприимчивости этих видов к данному классу антимикотиков [10, 14, 16, 21, 22]. Полиеновый нистатин был предложен в качестве альтернативы имидазолам для лечения осложненного ВВК, вызванного видами *non-albicans*. Нистатин известен как высокоэффективный препарат для лечения инфекций, вызванных грибом рода *Candida*, и рекомендован Европейскими нор-

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) четырех антимикотиков в отношении 200 клинических изолятов рода *Candida*

Виды и антимикотик	МИК <sub>50</sub> (мг/л)	МИК <sub>90</sub> (мг/л)	Диапазон МИК (мг/л) Минимальное значение Максимальное значение
<i>Candida albicans</i> (n=113)			
Эконазол	0,03	0,06	0,015-0,25
Клотримазол	0,03	0,06	0,015-4
Миконазол	0,06	0,06	0,015-0,25
Нистатин	2	4	1-4
<i>Candida glabrata</i> (n=54)			
Эконазол	0,12	0,5	0,03-4
Клотримазол	2	4	0,25-8
Миконазол	0,5	1	0,06-4
Нистатин	4	4	4
<i>Candida krusei</i> (n=11)			
Эконазол	4	8	1-8
Клотримазол	0,5	0,5	0,25-0,5
Миконазол	4	4	0,5-4
Нистатин	4	4	4
<i>Candida tropicalis</i> (n=11)			
Эконазол	1	1	0,03-1
Клотримазол	0,12	0,25	0,12-0,25
Миконазол	2	2	0,06-4
Нистатин	2	4	2-4
<i>Candida parapsilosis</i> (n=11)			
Эконазол	1	2	0,12-4
Клотримазол	0,12	0,12	0,03-0,5
Миконазол	2	4	1-8
Нистатин	4	4	2-4

Примечание: МИК<sub>50</sub> – МИК, подавляющая рост 50 % изолятов; МИК<sub>90</sub> – МИК, подавляющая рост 90 % изолятов.

мами в качестве первоочередного средства для лечения хронического ВВК, вызванного *C. glabrata* [23].

Наиболее часто рекомендуемые противогрибковые препараты для лечения ВВК – это имидазольные препараты: клотримазол, миконазол, эконазол, а также полиеновый нистатин. Так как эти лекарства доступны на рынке более 30 лет, со временем эффективность их противогрибкового действия могла измениться. По нашим сведениям, новые данные об эффективности *in vitro* этих местных антимикотиков против различных видов *Candida* весьма немногочисленны. Таким образом, в данном исследовании мы хотели изучить чувствительность *in vitro* многочисленных недавно выделенных клинических изолятов рода *Candida* (а именно, *albicans* и *non-albicans*) к клотримазолу, миконазолу, эконазолу и нистатину.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Изоляты дрожжевых грибов рода *Candida*

Две сотни клинических изолятов дрожжевых грибов рода *Candida*, большинство из которых являются вагинальными изолятами, были получены в лаборатории микробиологии института Фурнье и в Европейской больнице Жоржа Помпиду с сентября 2008 года по апрель 2011 года.

Идентификация видов *Candida* была осуществлена с помощью исследования структуры колонии в хромогенной среде (ChromID™ *Candida*; Биомерье, Франция) после 24–48 ч

инкубации при температуре 35 °С с использованием стандартной системы (стрипы API® *Candida*; Биомерье, Франция).

Чтобы гарантировать чистоту и жизнеспособность, замороженные клетки изолятов дрожжей засеяли на агар Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом и инкубировали при температуре 35 °С на протяжении 24 ч. Эту процедуру повторили дважды, перед тем как провести тестирование на чувствительность к антимикотикам.

### Антимикотические препараты

Были исследованы следующие местные антимикотики: азолы – эконазол, миконазол и клотримазол (Sigma, Сен-Кантен Фаллаве, Франция) и полиен нистатин (Sigma). Поскольку все они не растворяются в воде, их растворили в диметилсульфоксиде (DMSO; Sigma). Из каждого испытуемого препарата были приготовлены двукратные серийные разведения с конечной концентрацией микроорганизмов в диапазоне от 32 до 0,06 мг/л для нистатина и от 8 до 0,015 мг/л для эконазола, миконазола и клотримазола.

### Тестирование на чувствительность к антимикотикам

Тестирование на чувствительность к антимикотикам проводили с помощью метода микроразведения в бульоне на основании протокола CLSI M27-A3 [8] с использованием (раствор RPM11640; Sigma) питательной среды (с глутамином, без бикарбоната). В качестве буферного раствора была использована

3-(*N*-морфолино) пропансульфовая кислота (MOPS; Sigma) с показателем pH 7,0 и конечной концентрацией 0,165 моль/л.

Задаточные дрожжи были приготовлены путем отбора колоний из культур возрастом 24 ч и помещения их в 5 мл стерильного физиологического раствора (0,85% NaCl). Плотность клеток в полученной суспензии была отрегулирована до стандарта мутности по МакФарланду 0,5, что соответствовало  $1 \times 10^6$   $5 \times 10^6$  КОЕ/мл. Затем суспензия была дважды растворена: сначала стерилизованной водой 1:20, а затем – раствором RPMI 1:50, чтобы получить  $1 \times 10^3$   $5 \times 10^3$  КОЕ/мл. Впоследствии, 100 мкл этого посевного раствора и 100 мкл противогрибкового (с рабочей концентрацией в два раза выше, чем необходима конечная концентрация) были засеяны в U-образные ячейки стерильных одноразовых 96-луночных планшетов. В каждой планшке конечная концентрация посевного материала составляла  $0,5 \times 10^3$   $2,5 \times 10^3$  КОЕ/мл. В каждую микропланшку была добавлена отрицательная контрольная проба (среда без посевной материала) и положительная контрольная проба (посевной материал без антимикотика).

Плашки инкубировали при температуре 37°C, и МИК была определена визуально через 48 ч с помощью сравнения роста в планшках с противогрибковым раствором и роста в планшке с положительной контрольной пробой.

МИК нистатина, вызвавшая полное ингибирование роста, была самой маленькой (как рекомендовано для других полиенов, например, амфотерицина В), а у эконазола, миконазола и клотримазола такая концентрация обусловила приблизительно 50% сокращение роста по сравнению с ростом в планшке с положительной контрольной пробой (как рекомендовано для других азольных препаратов, например флуконазола). Контроль качества был обеспечен посредством тестирования контрольных штаммов *C. parapsilosis* ATCC 22019 и *C. krusei* ATCC 6258 в соответствии с рекомендациями по контролю качества Института клинических и лабораторных стандартов США.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было протестировано 113 изолятов *C. albicans* и 87 изолятов *Candida non-albicans* (54 *C. glabrata*, 11 *C. krusei*, 11 *C. tropicalis* и 11 *C. parapsilosis*) для определения их чувствительности *in vitro* к каждому антимикотику.

Результаты представлены по показателям МИК, подавляющей рост 50% изолятов (МИК<sub>50</sub>); МИК, подавляющей рост 90% изолятов (МИК<sub>90</sub>), и по диапазону значений МИК (минимальное – максимальное значение) для всех видов *Candida* и антимикотиков (табл. 1). В целом, полученные результаты свидетельствуют, что три азольные препарата были особенно эффективны против *C. albicans* и в меньшей степени эффективны против других видов *Candida*. Действительно, МИК<sub>90</sub> эконазола была самой низкой для *C. albicans* (0,06 мг/л), далее следовали показатели *N. glabrata* (0,5 мг/л, т.е. в 8 раз выше), *C. tropicalis* (1 мг/л, т.е. в 16 раз выше), *C. parapsilosis* (2 мг/л, т.е. в 33 раза выше) и *N. krusei* (8 мг/л, в 133 раза выше). Аналогично, МИК<sub>90</sub> клотримазола была самой низкой для *C. albicans* (0,06 мг/л), далее следовали показатели *C. parapsilosis* (0,12 мг/л, т.е. в 2 раза выше), *C. tropicalis* (0,25 мг/л, т.е. в 4 раза выше), *N. krusei* (0,5 мг/л, т.е. в 8 раз выше) и *C. glabrata* (4 мг/л, т.е. в 67 раз выше). МИК<sub>90</sub> миконазола была самой низкой для *C. albicans* (0,06 мг/л), далее следовали показатели *C. glabrata* (1 мг/л, т.е. в 17 раз выше), *C. tropicalis* (2 мг/л, т.е. в 33 раза выше), *N. krusei* и *C. parapsilosis* (4 мг/л для обоих, т.е. в 67 раз выше).

МИК<sub>90</sub> нистатина была одинаковой для *C. albicans* и других протестированных видов *Candida non-albicans* (4 мг/л).

Результаты контроля качества штамма были воспроизводимыми; однако не было погрешностей значений согласно

стандартам CLSI для данных штаммов с протестированными антимикотиками.

В данном исследовании мы изучали активность *in vitro* эконазола, миконазола, клотримазола и нистатина против недавно выделенных клинических изолятов *Candida* с целью получения новых данных о любых возможных изменениях МИК, в частности, по отношению к видам *Candida non-albicans*. В соответствии с предыдущими данными [19, 24], результаты нашего исследования подтверждают, что все три имидазольных препарата обладают аналогичной и весьма значительной активностью против недавно выделенных изолятов *C. albicans* (МИК<sub>90</sub> – 0,06 мг/л). Кроме того, полиеновый обладает значительной противогрибковой активностью (полное ингибирование) в отношении *C. albicans*, хотя и с более высоким значением МИК<sub>90</sub> по сравнению со значением МИК<sub>90</sub>, наблюдаемой у азолов (4 мг/л).

Противогрибковая активность азольных препаратов была менее значительной против видов *Candida non-albicans* в сравнении с действием против *C. albicans*, что подтверждается более высоким показателем МИК<sub>90</sub> (в 2–133 раза выше). В отличие от этого, противогрибковая активность нистатина против всех видов *Candida* была аналогичной (значение МИК<sub>90</sub> составляло 4 мг/л как в отношении видов *albicans*, так и в отношении видов *non-albicans*). Для *C. glabrata* самые низкие значения МИК<sub>90</sub> наблюдались при воздействии на нее эконазола (0,5 мг/л), а для других видов *non-albicans* – *N. krusei*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* – самые низкие значения МИК<sub>90</sub> наблюдались при воздействии клотримазола (0,5 мг/л, 0,25 мг/л и 0,12 мг/л соответственно). Следует отметить, что различие показателей МИК для имидазольных препаратов и нистатина может быть связано с различными механизмами действия этих двух классов антимикотиков. Имидазолы меняют проницаемость клеточной оболочки чувствительных к ним дрожжевых грибов путем ингибирования фермента ланостерол-14-альфа-деметилазы, блокируя биосинтез эргостерола, который является составной частью клеточной мембраны грибов. Полиеновый нистатин взаимодействует с эргостеролом и образует каналы, через которые жизненно важные цитоплазматические компоненты выходят из внутренней части грибковой клетки наружу, что приводит к гибели микроорганизма [15]. Кроме того, более низкие показатели МИК<sub>90</sub> не обязательно коррелируют с более высокой эффективностью, даже при сравнении препаратов, принадлежащих к одному классу [8].

Результаты нашего исследования согласуются с предыдущими клиническими данными, свидетельствующими о том, что имидазольные препараты обладают невысокой степенью эффективности при ВВК, вызванном видами *Candida non-albicans* [14, 16, 21, 22]. Кроме того, они соответствуют результатам предыдущих исследований чувствительности *in vitro* видов *Candida albicans* и *Candida non-albicans* к нистатину с применением метода CLSI [2, 3, 5, 11, 22]. Действительно, показатели МИК<sub>90</sub>, наблюдаемые в ходе предыдущих исследований, были почти аналогичны значению 4 мг/л, выявленному во время проведения нашего исследования. В ходе исследования, проведенного Рихтером и соавторами, было изучено большое количество вагинальных штаммов *Candida* (582 из тех же пяти видов, на которых проводили испытание во время нашего исследования), и в результате для всех видов было получено такое же значение МИК<sub>90</sub> для нистатина – 4 мг/л [22]. Поэтому, несмотря на то что нистатин уже более 40 лет применяется для лечения ВВК, он является эффективным препаратом и в настоящее время.

Следует учитывать тот факт, что, хотя исследования чувствительности к антимикотикам *in vitro* могут стать полезным инструментом для прогнозирования терапевтического эффекта, они не всегда правильно отображают то, что происходит *in vivo* вследствие индивидуальной вариабельности, характеристик препара-

та, а также вариабельного поведения микроорганизмов в каждом отдельном случае [9, 13, 20, 27]. Важно также отметить, что для интерпретации результатов активности антимикотиков против различных видов *Candida*, необходимы клинические пограничные показатели. В нашем исследовании пограничных показателей CLSI в отношении протестированных местных антимикотиков не было, и поэтому отсутствовали критерии интерпретации резистентности. Тем не менее, наши данные свидетельствуют, что все протестированные антимикотики обладают надлежащей активностью против изолятов видов *Candida* с широким диапазоном значений МИК (от 0,015 до 8 мг/л) в зависимости от вида.

### ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что результаты данного исследования *in vitro* подтверждают стойкую чув-

ствительность *C. albicans* к наиболее часто применяемым местным антимикотикам и могут служить аргументом в пользу лечения вульвовагинального кандидоза, вызванного разновидностями *Candida non-albicans*, с помощью лекарственных препаратов, альтернативных имидазолам, таких, как нистатин. Использование нистатина может иметь особое значение для женщин, пораженных *Candida non-albicans* с более высоким уровнем резистентности к широко используемым препаратам на основе имидазола [1].

Было бы полезно провести сравнительное клиническое исследование, чтобы сопоставить стабильный показатель МИК нистатина и увеличенные показатели МИК эконазола, миконазола и клотримазола с успехом или неудачей в лечении пациентов.

### От редакции

*Обратите внимание на то, что во Франции крема и вагинальных таблеток с содержанием полиенов, нистатина и амфотерицина В уже нет в наличии.*

### Разглашение материальной заинтересованности

*Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов в отношении данной статьи.*

### Благодарность

*Мы благодарим д-ра Эрика Даннауи (больница HEGP, Париж, Франция) за полезный пересмотр данного документа и за предоставление нам некоторых изолятов *Candida spp.* Мы также выражаем благодарность лаборатории Иннотера (Laboratoires Innothera) за оказанную нам финансовую поддержку.*

### Дослідження чутливості *in vitro* 200 нещодавно виділених клінічних ізолятів *Candida spp.* до місцевих антимікотиків, які використовуються для лікування кандидозу: імідазольним препаратами і ністатину Ф. Шукрі, М. Бендердуш, П. Седнауї

Місцеві антимікотики широко рекомендують для лікування кандидозу. Місцеві антимікотики, що найбільш часто призначають, (імідазольні препарати: клотримазол, міконазол, еконазол і полієновий ністатин) представлені на ринку протягом уже більше 30 років. Недостатньо нових даних про чутливість до даних антимікотиків різних видів *Candida*, особливо видів *Candida non-albicans*, які, очевидно, менш сприйнятливі до лікування імідазолу. Метою дослідження було визначення в умовах *in vitro* чутливості великої кількості нещодавно виділених клінічних ізолятів *Candida spp.* до місцевим антимікотиків, які найбільш часто призначають. Дослідження на чутливість до антимікотиків було проведено з використанням методу мікророзведень відповідно до протоколу M27-A3 Інституту клінічних і лабораторних стандартів США (Clinical concentration; мікророзведень and Laboratory Standards Institute, CLSI); також були визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МИК) для еконазолу, міконазолу, клотримазолу і ністатину.

Клінічні ізоляти включають: *Candida albicans* – 113 штамів, *Candida glabrata* – 54 штама, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* і *Candida parapsilosis* – по 11 штамів кожного виду. МИК90 трьох азольних препаратів складала 0,06 г/л по відношенню до ізолятів *C. albicans*, в той час як МИК90 ністатина складала 4 мг/л. Значення МИК90 щодо ізолятів *Candida non-albicans* коливалися в діапазоні від 0,5 до 8 мг/л, від 1 до 4 мг/л і від 0,12 до 4 мг/л для еконазолу, міконазолу і клотримазолу відповідно. Значення МИК90 ністатину залишалися на рівні 4 мг/л для всіх протестованих видів *Candida non-albicans*.

Результати даного дослідження підтверджують сприйнятливість *C. albicans* до найбільш часто вживаним місцевим антимікотикам і можуть служити аргументом на користь лікування кандидозу, викликаного різновидами *Candida non-albicans*, за допомогою лікарських препаратів, альтернативних імідазолу, таких, як ністатин.

**Ключові слова:** вульвовагінальний кандидоз; *Candida spp.*; місцеві імідазольні препарати; ністатин.

### *In vitro* susceptibility profite of 200 recent clinical isolates of *Candida spp.* to topical antifungal treatments of vulvovaginal candidiasis, the imidazoles and nystatinagents

F. Choukri, M. Benderdouche, P. Sednaoui

Topical antifungal treatment of vulvovaginal candidiasis is widely recommended. The most commonly recommended topical antifungals (the imidazoles clotrimazole, miconazole and econazole and the polyene nystatin) have been on the market for more than 30 years. There are only a few recent data available on the susceptibility of different *Candida* species to these antifungals, especially of non-*albicans* *Candida* species which appear to be less responsive to treatment with imidazoles. The study aimed to determine the *in vitro* susceptibility profile of a large number of recent clinical isolates of *Candida spp.* to the most commonly recommended topical antifungals.

An antifungal susceptibility test was performed according to the CLSI M27-A3 broth microdilution method, and minimal inhibitory concentrations were determined for econazole, miconazole, clotrimazole and nystatin.

The clinical isolates comprised of: 113 *Candida albicans*, 54 *Candida glabrata*, 11 *Candida krusei*, 11 *Candida tropicalis* and 11 *Candida parapsilosis*. The three azoles agents exhibited MIC90 values of 0.06 mg/L against *C. albicans* isolates, while nystatin exhibited a MIC90 of 4 mg/L. For non-*albicans* *Candida* isolates, MIC90 values ranged from 0.5 to 8 mg/L, from 1 to 4 mg/L and from 0.12 to 4 mg/L, for econazole, miconazole, clotrimazole, respectively. Nystatin MIC90 remained at 4 mg/L for all non-*albicans* *Candida* species tested.

These results confirmed the susceptibility of *C. albicans* to the most frequently used topical agents and may support the use of alternative agents to imidazoles, such as nystatin, to treat vulvovaginal candidiasis caused by non-*albicans* *Candida* species. ©2014 ElsevierMasson SAS. All rights reserved.

**Key words:** vulvovaginal candidiasis; *Candida spp.*; Topical imidazole agents; Nystatin; Minimal inhibitory concentration; Broth microdilution.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev 2010;23:253–73.
- Bignaut E, Messer S, Hollis RJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibility of South African oral yeast isolates from HIV/AIDS patients and healthy individuals. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44:169–74.
- Brito GN, Inocencio AC, Querido SM, Jorge AO, Koga-Ito CY. In vitro antifungal susceptibility of Candida spp. oral isolates from HIV-positive patients and control individuals. Braz Oral Res 2010;25:28–33.
- Buscemi L, Arechavala A, Negroni R. Study of acute vulvovaginitis in sexually active adult women, with special reference to candidosis, in patients of the Francisco J Muniz Infectious Diseases Hospital. Rev Iberoam Micol 2004;21:177–81.
- Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Tur C, Ruesga MT, Miranda Y, del Valle O, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. J Antimicrob Chemother 1999;44:397–401.
- Cauwenbergh G. Vaginal candidiasis: evolving trends in the incidence and treatment of non-Candida albicans infection. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1990;8:241.
- CDC, MMWR. Vulvovaginal candidiasis. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010, vol.5. 2010; p. 61–3.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard M27-A3, 3rd ed., PA: CLSI; 2008.
- Dalben-Dota KF, Faria MG, Bruschi ML, Pelloso SM, Lopes-Consolaro ME, Svidzinski TI. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from vaginal exudates. J Altern Complement Med 2010;16:285–90.
- Donders GGG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. Gynecol Obstet Invest 2010;70:306–21.
- Dota KF, Consolaro ME, Svidzinski TI, Bruschi ML. Antifungal activity of Brazilian propolis microparticles against yeasts isolated from vulvovaginal candidiasis. Evid Based Complement Alternat Med 2011 [ID201953].
- Eckert LO. Clinical practice. Acute vulvovaginitis. N Engl J Med 2006;355:1244–52.
- Fan SR, Liu XP, Li JW. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of Candida species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. J Obstet Gynaecol Res 2008;34:561–6.
- Fidel Jr PL, Vazquez JA, Sobel JD. Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. Clin Microbiol Rev 1999;12:80–96.
- Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. Clin Microbiol Rev 1999;12:501–17.
- Lynch ME, Sobel JD. Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates. J Med Vet Mycol 1994;32:267–74.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503–35.
- Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, Marth E, Buzina W. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of Candida and non-Candida yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz Austria. Mycoses 2006;49:471–5.
- Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoch S, Holmberg SD, Duerr A, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1995. Clin Infect Dis 1995;20:S80–90.
- Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev 2001;14:643–58.
- Ribeiro MA, Dietze R, Paula CR, Da Matta DA, Colombo AL. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. Myco-pathologia 2001;151:5–10.
- Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of Candida species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbiol 2005;43:2155–62.
- Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int J STD AIDS 2011;22:421–9.
- Sobel JD. Vaginitis. New Engl J Med 1997;337:1896–903.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007;369:1961–71.
- Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1263–8.
- Sobel JD, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, Nyirjesy P, et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated Candida vaginitis: clinical implications. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:34–8.
- Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004;351: 876–83.
- Spinillo A, Capuzzo E, Gulminetti R, Marone J, Colonna L, Piazzi G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. Am J Obstet Gynecol 1997;176:138–41.
- Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, Trama JP, Adelson ME, Mor-dechai E, et al. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. J Clin Microbiol 2008;46:1501–3.
- Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intravaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. BJOG 2002;109:85–95.

Статья поступила в редакцию 13.03.2015

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.