

Ітраконазол у лікуванні кандидозного вульвовагініту

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) – інфекційне ураження слизової оболонки вульви і піхви, збудниками якого є дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

В останні роки відзначається неухильне зростання поширеності КВВ, а питома вага цього захворювання в структурі інфекційних уражень вульви і піхви становить 30-45%. У наш час КВВ посідає друге місце серед усіх інфекцій піхви і є однією з найчастіших причин звернення жінок за медичною допомогою. За даними I.D. Sobel, 75% жінок протягом життя мають хоча б один, а 40-45% – два і більше епізодів кандидозу сечостатевих органів. Крім того, у 8-12% здорових жінок виявляють кандидоносійство, яке за наявності факторів ризику може призвести до розвитку клінічно виражених ознак захворювання.

На окрему увагу заслуговує проблема лікування КВВ з огляду на високу частоту рецидивів захворювання та велику кількість протигрибкових препаратів, представлених на фармацевтичному ринку. Причин такої ситуації декілька.

По-перше, гриби роду *Candida* є природною мікрофлорою шкірних покривів та слизових оболонок людини і виявляють себе як збудники хвороб лише у разі зниження імунного статусу. Це дає підстави говорити про певну умовність щодо повної ерадикації збудника, принаймні встановлено, що вона є тимчасовою.

По-друге, як уже було зазначено, у розвитку хвороби провідну роль відіграють імунні механізми. На імунний статус людини впливає значна кількість факторів, і їх перелік постійно збільшується, що, безумовно, позначається на рівні захворюваності на КВВ.

Так, окрім відомих чинників, які впливають на опірність інфекціям (куріння та вживання алкоголю, незбалансоване і неправильне харчування, дефіцит вітамінів, цукровий діабет та інші ендокринні захворювання, хронічні непроліковані захворювання жіночої репродуктивної системи, наявність генітального герпесу, безконтрольне застосування антибактеріальних засобів), розвиток хвороби можуть спровокувати відвідування сауни, басейну, купання у відкритих водоймах, невідповідні засоби інтимної гігієни, встановлення внутрішньоматкової спіралі, прийом гормональних препаратів, а також менструація, вагітність, менопауза та низка інших станів жіночого організму, які супроводжуються гормональною перебудовою.

Крім того, не останню роль у розвитку гострих форм та рецидивів захворювання відіграють такі чинники, як носіння щільної синтетичної нижньої білизни та багатогодинне використання прокладок; недостатня чи надмірна інтимна гігієна; часте і тривале застосування гігієнічних тампонів.

По-третє, рецидиви захворювання пов'язані із процесами зміни чутливості грибів роду *Candida* до фунгіцидних препаратів.

Стійкість до протигрибкових препаратів неухильно підвищується у зв'язку з особливостями захворювання, викликаного грибами: часто кандидозна інфекція перебігає хронічно, з незначними клінічними проявами, при цьому грибок проникає поступово у тканини, де антимікотик не може досягти необхідної концентрації, що зумовлює схильність інфекції до рецидиву. Це, у свою чергу, змушує хворого застосовувати відомий йому препарат, не звертаючись до лікаря. Як наслідок, у таких пацієнтів розвиваються високорезистентні штами кандид, і лікування інфекції ускладнюється.

Крім того, підвищення ролі грибів в етіології госпітальних та позалікарняних інфекцій в гінекології зумовило впровадження в клінічну практику значної кількості нових препаратів та їх широке застосування, а це, у свою чергу, призвело до формування резистентності.

Окрему роль у формуванні резистентності відіграє невинуватна надмірна прихильність до імуномодельючих та пробіотичних препаратів, яким віддається перевага над протигрибковою терапією у комплексному лікуванні КВВ.

Таким чином, проблема ефективності лікування КВВ сьогодні залежить від проведення адекватної протигрибкової терапії, яка б забезпечувала як короткострокову, так і довгострокову дію. Оптимальним вибором для лікування КВВ вважається препарат з групи похідних триазолу ітраконазол. Це системний лікарський засіб широкого спектра дії, активний щодо дріжджоподібних грибів *Candida* spp. (включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*), який застосовують внутрішньо по 200 мг 2 рази на добу протягом одного дня або 200 мг 1 раз на добу протягом 3 днів. **Завдяки відтермінованій дії препарату забезпечується тривалий ефект, що запобігає хронізації інфекційного процесу.**

Важливою перевагою препаратів групи ітраконазолу є **їх мінімальна інгібуєча концентрація для найпоширеніших видів грибів роду *Candida*, яка становить 0,015 мкг/л.**

Ітраконазол продемонстрував свою ефективність у багатьох рандомізованих дослідженнях.

У проспективному рандомізованому дослідженні, проведеному австрійськими вченими **A. Witt, U. Kaufmann (2009)**, вивчалася ефективність протигрибкових препаратів у лікуванні спорадичних та рецидивуючих випадків КВВ ітраконазолом та гомеопатичними препаратами. У дослідженні взяли участь 150 пацієнток, яких було рандомізовано в три групи: перша група отримувала ітраконазол з лактобактеріями, друга – ітраконазол без лактобактерій і третя – гомеопатичну терапію.

Ітраконазол застосовували для лікування гострої інфекції в дозі 200 мг 2 рази на добу. Лікувальні курси повторювали щомісяця протягом одного дня упродовж 6 міс. Хворі першої групи додатково отримували вагінальні лактобацили протягом 6 днів на місяць, після чого перебували під спостереженням без лікування 6 міс. Терапію гомеопатичним препаратом проводили упродовж 12 міс.

Серед пацієнток першої і другої групи значно більша кількість досягла позитивних результатів лікування порівняно з хворими третьої групи: 44 із 49 жінок (89,8%) у першій групі і 40 із 47 жінок (85%) у другій групі проти 22 із 46 (47%) жінок у третій групі. У пацієнток, які отримували гомеопатичне лікування, рецидиви КВВ розвивалися значно раніше, ніж у жінок, які приймали ітраконазол. Через 12 міс у 19 із 25 (76%) хворих першої групи, 18 із 23 (78%) другої групи і 9 із 23 (39%) третьої групи не виявили грибів роду *Candida*. Оцінка рецидивуючого КВВ за візуальною аналоговою шкалою показала, що пацієнтки третьої групи мали значно вищий рівень дискомфорту порівняно з хворими першої і другої групи.

Автори дослідження дійшли висновку, **що ітраконазол є більш ефективним, ніж гомеопатична терапія, у лікуванні рецидивуючого КВВ, а застосування**

лактобактерій не забезпечує додаткових переваг.

Подібне проспективне рандомізоване дослідження, у якому взяли участь 82 жінки віком 19-61 рік, було проведено в Індії (**A. Kumari et al., 2011**). У дослідженні порівнювалася ефективність лікування рецидивуючого КВВ фітопрепаратом фунгіцидної дії на основі *Pseudointera colorata* та ітраконазолом (6 міс лікування з подальшим спостереженням протягом 6 міс).

Пацієнток було розподілено на дві рівноцінні групи: перша група отримувала ітраконазол 200 мг щодня протягом 4 днів з переходом на прийом препарату по 200 мг один раз на тиждень протягом 6 міс, друга – фітопрепарат по 1 таблетці двічі на день упродовж 4 тиж з переходом на прийом лише у перші 2 тиж кожного місяця також протягом 6 міс.

У групі ітраконазолу зменшення симптомів було досягнуто раніше, а вилікування вдалося досягнути у 83% пацієнток проти 78% у групі фітопрепарату. Кількість рецидивів наприкінці 12-місячного періоду дослідження була значно вищою серед хворих другої групи (65,8 проти 34,3%, $p < 0,05$).

Група чеських дослідників під керівництвом **J. Spacek (2005)** вивчала ефективність лікування ітраконазолом у 34 хворих з гострим КВВ та у 26 пацієнток – із рецидивуючим. Так, 18 жінкам з гострою формою КВВ і 13 – з рецидивуючою ітраконазол призначали для застосування протягом одного дня (2 рази по 200 мг). 16 пацієнток з гострим КВВ і 13 жінок з рецидивуючою формою захворювання отримували триденну терапію (200 мг ітраконазолу на добу).

Ефективність лікування оцінювали через місяць після проведення протигрибкової терапії – клінічний ефект спостерігався у 97,1 і 76,9% пацієнток із гострим спорадичним і рецидивуючим КВВ відповідно, а його відсутність у решти хворих не була пов'язана з резистентністю дріжджів для ітраконазолу.

Таким чином, автори дослідження встановили переваги адекватних схем лікування рецидивуючих форм КВВ.

До групи системних протигрибкових препаратів групи триазолу, окрім ітраконазолу, належать ще кілька препаратів, тому особливий інтерес викликає дослідження, проведене в Індії з березня 2008 року по лютий 2009 року (**Shaheen Akhtar et al., 2012**) з метою порівняння ефективності флуконазолу 150 мг/добу та ітраконазолу 200 мг 2 рази на добу у лікуванні гострого КВВ.

До участі в дослідженні залучили 60 жінок з клінічними симптомами і мікологічним підтвердженням КВВ.

Хворих розподілили на дві рівноцінні групи. Перша група отримувала флуконазол, капсули по 150 мг, друга – ітраконазол, капсули по 200 мг, двічі на добу. Ефективність лікування оцінювали клінічно на 7-й і 21-й день. Отримані дані було записано в анкети та проаналізовано за допомогою програми SPSS 12.0.

Результати загального клінічного обстеження показали, що у групі, яка приймала ітраконазол, ефективність лікування становила 93,3% (70% – повне

вилікування, 23,3% – значне клінічне покращення), тоді як у групі флуконазолу клінічного ефекту вдалося досягнути у 76,6% (50% – повне вилікування, 26,6% – значне клінічне покращення) пацієнток.

Водночас 2 (6,66%) пацієнтки першої групи і 7 (23%) пацієнток другої групи не відповіли на лікування. Рецидив розвивався у 9 (28,5%) і 16 (53%) хворих першої і другої груп відповідно.

Автори дійшли висновку, що ітраконазол є більш ефективним у лікуванні КВВ порівняно з флуконазолом.

На українському фармацевтичному ринку представлено препарат ітраконазолу Ітракон вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак». На кафедрі перинатології, акушерства і гінекології Харківської академії післядипломної освіти (Грищенко О.В. та співавт., 2012) проведено дослідження, метою якого був пошук оптимальних патогенетично обґрунтованих методик лікування мікст-інфекцій у поєднанні з мікотичною інфекцією. У 62 (71,2%) з 87 пацієнток, які взяли участь у дослідженні, було діагностовано рецидивуючий КВВ. Вік обстежених пацієнток становив 22-34 роки. До основної групи увійшли 52 жінки, які отримували в комплексній терапії мікст-інфекції Ітракон (ітраконазол) 200 мг/добу протягом 6 днів.

Ітракон повторно призначали 1 раз на місяць (початок менструації) по 200 мг/добу упродовж 3 міс.

Контрольну групу становили 35 пацієнток, які з метою терапії комплексних інфекцій приймали інші протигрибкові препарати (флуконазол, ністатин). Протигрибкові препарати призначалися з урахуванням результатів мікологічного дослідження.

Унаслідок проведеного лікування протягом першого тижня зникли клінічні прояви захворювання, культуральний мікологічний аналіз показав негативні результати мікологічного спектра збудників. Контрольне бактеріологічне дослідження у 45 (78,0%) пацієнток основної групи не виявило росту патогенної флори.

У групі контролю у 29 (82,8%) хворих не виявили росту патогенної флори, у 5 (14,2%) спостерігався другий ступінь зростання патогенної флори, одна (0,02%) пацієнтка мала четвертий ступінь росту патогенної флори.

За 3 міс хворим обох груп було проведено бактеріологічне і мікологічне культуральне дослідження. У пацієнток основної групи мікологічні тести були негативними, бактеріологічні дослідження виявили умовно-патогенну і патогенну флору другого-третього ступеня росту. У всіх хворих основної групи контрольні результати мікологічного дослідження через 3 і 6 міс було визначено як негативні.

Таким чином, препарат Ітракон демонструє абсолютну клінічну ефективність у випадках мікст-інфекції геніталій. Клінічно ефективною слід визнати базисну схему терапії препаратом Ітракон по 200 мг/добу протягом 6 днів.

З метою профілактики рецидивів кандидозу рекомендується призначення зазначеного лікарського засобу в дозі 200 мг/добу один раз на місяць на початку менструального циклу з повторенням протягом 3 міс. Негативні результати контрольних мікологічних досліджень через 3 і 6 міс після проведеного лікування є критерієм ефективності препарату.

Підготувала **Наталія Карпенко**

39