

Эффективность и безопасность клотримазола в форме вагинальных таблеток по сравнению с пероральным флуконазолом в лечении тяжелого вульвовагинального кандидоза

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – симптоматический вагинит, который по крайней мере один раз в жизни переносят 75% женщин детородного возраста. Заболевание может быть неосложненным и осложненным. Последняя категория включает рецидивирующий (РВВК) и тяжелый вульвовагинальный кандидоз (ТВВК). Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) для лечения ТВВК предлагают использовать две дозы перорального флуконазола 150 мг. В ряде других руководств для лечения РВВК и ТВВК рекомендуется клотримазол в форме вагинальных таблеток 500 мг. Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность этих двух подходов у пациенток с ТВВК.

Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включали женщин в возрасте 18-50 лет с ТВВК и без сопутствующих заболеваний. В ходе лечения пациентки должны были воздерживаться от половых контактов либо использовать презервативы. Кроме того, не разрешалось применять другие вагинальные средства. Пациенток с неосложненным и рецидивирующим ВВК из исследования исключали. Критериями исключения также были: заболевания, передающиеся половым путем, или другие гинекологические нарушения, требующие терапии; заболевания, предрасполагающие к кандидозам (например, сахарный диабет), лечение антибиотиками или кортикостероидами; применение противогрибкового препарата в пределах 7 дней до включения; ожидаемая менструация в пределах 7 дней от начала лечения; инфицирование ≥ 1 штаммом *Candida*.

Пациенток, соответствовавших вышеуказанным критериям, рандомизировали для получения клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг или перорального

флуконазола 150 мг. Оба препарата применялись двукратно в 1-й и 4-й день.

Контрольные обследования проводили через 7-14 и 30-35 дней после второй дозы. В ходе обследований у пациенток оценивали симптоматику, расспрашивали их о наличии побочных эффектов и использовании сопутствующих препаратов. Клиническое излечение определяли как разрешение симптомов, присутствовавших до начала терапии, при этом общая тяжесть симптомов не должна была превышать 2 балла. Улучшение определяли как значительное (на $\geq 50\%$) уменьшение тяжести исходных симптомов. При отсутствии клинического излечения или улучшения лечение считали неэффективным. Микологическое излечение определяли по отрицательным результатам культурального исследования.

Результаты

В исследование было включено 240 пациенток с ТВВК (средний возраст – 29 лет). По исходным клинико-демографическим характеристикам группы терапии статистически не различались (табл. 1). В 90% случаев заболевание было вызвано *C. albicans*. Кандиды *non-albicans* включали *C. glabrata* (5,4%), *C. parapsilosis* (2,9%), *C. inconspicua* (0,8%), *C. tropicalis* и *C. krusei* (по 0,4%).

Восемь пациенток (по 4 в каждой группе) завершили исследование досрочно из-за нежелания продолжать лечение. Три женщины (все из группы флуконазола) прекратили терапию вследствие побочных эффектов или наступившей беременности. Шестнадцать (2 из группы клотримазола и 4 из группы флуконазола) не явились на контрольное обследование. В окончательном анализе безопасность оценивали у 115 пациенток группы клотримазола и у 113 участниц группы флуконазола, эффективность – у 114 и 109 женщин соответственно.

Частота клинического излечения при обследовании через 7-15 дней от начала терапии в группах клотримазола и флуконазола составила 88,7 и 89,1%, через 30-35 дней – 71,9 и 78% соответственно. Частота микологического излечения через 7-15 дней в двух группах терапии составила 78,3 и 73,6%, через 30-35 дней – 54,4 и 56% соответственно ($p > 0,05$) (табл. 2).

Облегчение симптомов, таких как зуд, жжение, выделения и эритема, в группе клотримазола достигалось значительно быстрее по сравнению с группой флуконазола (рис. 1). Микологическая неэффективность наблюдалась во всех случаях инфицирования *C. inconspicua*, *C. krusei* и *C. tropicalis*, а также у 12 из 13 пациенток, у которых заболевание было вызвано *C. glabrata*.

В таблице 3 представлены результаты определения *in vitro* чувствительности 240 изолятов дрожжей к 7 азолам. Значения МПК90 (минимальной концентрации, которая подавляет рост 90% штаммов) для *C. albicans*, *C. glabrata* и *non-Candida albicans* (кроме *C. glabrata*) составили 0,25-4, 0,25-4 и 0,13-4 мкг/мл соответственно, количество резистентных штаммов – 0-6,5, 0-46,2 и 0-9,1% соответственно.

До начала лечения нормальная вагинальная микрофлора (оценивалась по шкале Nugent) присутствовала у 30,8% женщин группы клотримазола и у 28,3% пациенток группы флуконазола. На первом контрольном обследовании эти показатели составили 83,5 и 72,7%, на втором – 79,8 и 80% соответственно ($p > 0,05$). По количеству лактобацилл группы терапии также не различались.

В группе клотримазола побочные эффекты имели преимущественно локальный и легкий характер. В то же время большинство побочных эффектов в группе флуконазола были системными (табл. 4).

У двух пациенток, получавших флуконазол, наблюдались тяжелые кожные аллергические реакции; эти больные завершили исследование досрочно (рис. 2). В одном случае в группе флуконазола потребовалась внутривенная инфузия дексаметазона на протяжении 4 дней и дифенгидрамина в течение 7 дней. Две пациентки в группе флуконазола были беременны; у одной из них произошел спонтанный аборт, у другой было проведено искусственное прерывание беременности.

Обсуждение

Клотримазол – антимикотический препарат с широким спектром активности, применяющийся в лечении кандидоза и других грибковых инфекций. Главный механизм действия клотримазола в отношении дрожжей основан на подавлении энзиматического превращения ланостерола в эргостерол (последний является эссенциальным компонентом клеточной мембраны гриба). При лечении ВВК рекомендованные дозы клотримазола составляют

Штамм и противогрибковый препарат	Диапазон	Средний показатель	Количество резистентных штаммов, n (%)
C. albicans (n=216)			
Буконазол	0,03-16	0,4314	–
Клотримазол	0,03-4	0,0456	–
Флуконазол	0,13-64	1,3871	5 (2,3%)
Итраконазол	0,03-16	0,1529	14 (16,5%)
Миконазол	0,03-16	0,5337	–
Терконазол	0,03-16	0,3939	–
Вориконазол	0,03-16	0,1746	–
C. glabrata (n=13)			
Буконазол	0,03-16	0,7915	–
Клотримазол	0,03-2	0,2466	–
Флуконазол	0,13-8	3,3250	–
Итраконазол	0,03-16	0,6853	6 (46,2%)
Миконазол	0,03-2	0,4537	–
Терконазол	0,03-2	0,3589	–
Вориконазол	0,03-1	0,1353	–
Non-C. albicans, кроме C. glabrata (n=11)			
Буконазол	0,03-16	1,6732	–
Клотримазол	0,03-2	0,1117	–
Флуконазол	0,13-64	2,3784	1 (9,1)
Итраконазол	0,03-8	0,1117	1 (9,1)
Миконазол	0,06-16	1,4070	–
Терконазол	0,03-8	0,2049	–
Вориконазол	0,03-4	0,0862	–

Параметр	Группа клотримазола, n	Группа флуконазола, n	p
Возраст	29,3 \pm 6,2	29,9 \pm 6,5	0,512
Оценка ВВК до лечения	7,5 \pm 0,7	7,5 \pm 0,7	0,921
Штаммы <i>Candida</i>			
<i>C. albicans</i>	108	108	0,759
<i>C. glabrata</i>	7	6	–
<i>C. parapsilosis</i>	3	4	–
<i>C. tropicalis</i>	1	0	–
<i>C. krusei</i>	0	1	–
<i>C. inconspicua</i>	1	1	–
Всего	120	120	–

Терапевтическая эффективность	Группа клотримазола, n (%)	Группа флуконазола, n (%)	p	OR
7-14 дни				
Клиническая эффективность	115	110		
Излечение	105 (88,7%)	98 (89,1%)	0,925	1,041
Улучшение	1 (0,9%)	2 (1,8%)	0,487	2,111
Неэффективность	12 (10,4%)	10 (9,1%)	0,734	0,777
Микологическое излечение	90 (78,3%)	81 (73,6%)	0,147	1,289
28-35 дни				
Клиническая эффективность	114	109		
Излечение	82 (71,9%)	85 (78%)	0,298	1,382
Улучшение	5 (4,4%)	5 (4,6%)	0,942	1,048
Неэффективность	27 (23,7%)	19 (17,3%)	0,249	1,231
Микологическое излечение	62 (54,4%)	61 (56%)	0,813	1,033

100, 200 или 500 мг 1 р/сут в течение 6-ти, 3-х или 1-го дня соответственно.

Ранее Richter и соавт. (2005) установили, что 3,6 и 16,2% вагинальных изолятов *C. albicans* были резистентными к флуконазолу и итраконазолу соответственно. В настоящем исследовании азолы продемонстрировали сопоставимую активность против изолятов *C. albicans*, в частности, резистентность к флуконазолу наблюдалась в 2,3% случаев. В то же время показатель МПК90 для клотримазола для всех изолятов дрожжей у пациенток с ТВВК был самым низким из 7 исследованных препаратов, за исключением вориконазола, который в настоящее время не применяется в лечении ВВК. Высокая противогрибковая активность и высокие локальные концентрации, достигаемые при лечении клотримазолом в форме вагинальных таблеток, могут обеспечивать лучшую эффективность.

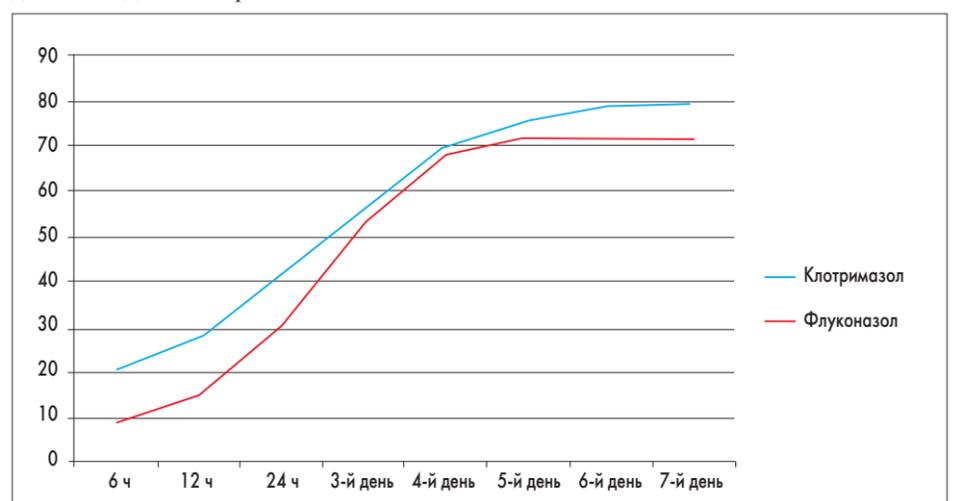


Рис. 1. Динамика облегчения симптомов в двух группах терапии

Ross и соавт. (1995) изучали влияние инфекции *C. albicans* и терапии клотримазолом на вагинальную микрофлору *in vitro*. Экспозиция *C. albicans* вызывала нарушения микрофлоры, тогда как клотримазол приводил к полному уничтожению инфекции в течение 48 ч.

Воаг и соавт. оценивали влияние клотримазола в форме вагинальных pessaries 500 мг и перорального флуконазола 150 мг на вагинальную микрофлору. В течение 10 дней после лечения значимые различия показателей микрофлоры по сравнению с исходными и между группами терапии отсутствовали.

В настоящем исследовании микрофлору оценивали по шкале Nugent и количеству лактобацилл в вагинальных мазках. Процент нормальных мазков до начала лечения на первом и втором контрольном обследовании в группах клотримазола и флуконазола существенно не отличался. После лечения

состав вагинальной микрофлоры в обеих группах значительно улучшился.

Ritter и соавт. (1982) установили, что фунгицидные концентрации клотримазола в вагинальной жидкости обнаруживаются в течение 3 дней после применения одной вагинальной таблетки 500 мг. При этом плазменные уровни клотримазола были ниже 0,1 мкг/мл, что обеспечивало высокую безопасность и хорошую переносимость лечения. Топические формы клотримазола являются безрецептурными препаратами и ассоциируются с низкой частотой побочных эффектов. При их использовании не повышается риск аномалий развития плода, и эти препараты могут назначаться в период грудного вскармливания. В настоящем исследовании побочные реакции в группе клотримазола были преимущественно локальными, и ни одна пациентка не прервала лечение вследствие тяжелых неблагоприятных эффектов.

Назначение пероральных азолов, включая флуконазол, не рекомендуется в I триместре беременности из-за риска врожденных дефектов плода. В частности, в датском исследовании прием флуконазола в этих сроках гестации ассоциировался более чем с трехкратным повышением риска рождения ребенка с тетрадой Фалло. Кроме того, частыми побочными эффектами пероральных азолов являются диарея, тошнота, головная боль, сыпь и аллергические реакции. В настоящем исследовании у двух пациенток из группы флуконазола наблюдалась тяжелая кожная аллергия, и они были вынуждены завершить лечение досрочно. У одной беременной пациентки, получавшей флуконазол, произошел спонтанный аборт, хотя точную причину последнего определить не представлялось возможным. В целом эти данные свидетельствуют о большей безопасности применения клотримазола в форме

вагинальных таблеток по сравнению с пероральным флуконазолом у женщин с ТВВК репродуктивного возраста.

Таким образом, результаты исследования показали, что у пациенток с ТВВК две дозы клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг и перорального флуконазола 150 мг обеспечивают одинаковые показатели клинического и микологического излечения. Преимуществом клотримазола является более быстрое облегчение симптомов кандидоза и более высокий профиль безопасности.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Zhou X., Li T., Fan S. et al. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2016 Apr 13.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Побочные эффекты	Группа клотримазола (n=115)	Группа флуконазола (n=113)	ОР	p
Системные: слабость, тахикардия, мигрень, головная боль, головокружение, ринорея, онемение, патологическая усталость	1	9	9,649	0,01
Вульвовагинальные: зуд, жжение, раздражение, кровотечение	12	1	0,076	0,002
Гастроинтестинальные: боль в животе, диарея, тошнота	3	3	1,0	0,658
Кожные: гиперчувствительность, уртикарная и эритематозная сыпь, раздражение	0	3	0,494	0,123
Всего	16	12	0,722	0,274

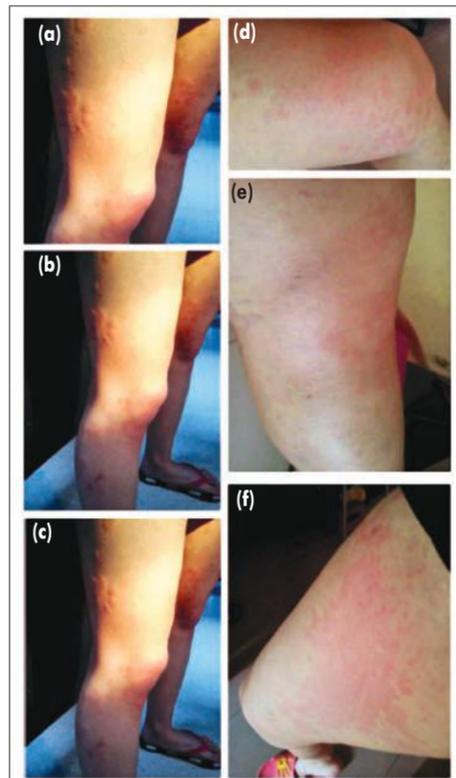


Рис. 2. Пациентки с ТВВК, у которых пероральный прием флуконазола 150 мг вызвал аллергическую уртикарную (а, б, с) и эритематозную сыпь (д, е, ф)

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHEPHERD, GILBERT DONDEERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.
 2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.
 3. PHILLIS R. SAWYER; R.N. BROGDEN; R.M. PINDER; T.M. SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447 (1975).
 Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
 Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
 Реєстраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.