

Вульвовагінальний кандидоз: основні терапевтичні підходи

У патогенезі вульвовагінального кандидозу все більше уваги привертають дріжджові гриби роду *Candida non-albicans*, особливо враховуючи їх високу схильність до формування біоплівки, що створює перешкоду для дії багатьох протигрибкових препаратів. Представляємо вашій увазі реферативний огляд за матеріалами публікації «Терапевтичні підходи у лікуванні вульвовагінального кандидозу» А.З. Хашукоєвої та співавторів. (2020), у якій висвітлено проблему резистентності грибів роду *Candida* до антимікотиків, а також наведено дані щодо унікальності дії сертаконазолу та ефективності його застосування, що підтверджено дослідженнями, у тому числі й серед вагітних пацієнток. Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, біоплівки, вагітність, протигрибкові препарати, сертаконазол.

Велика поширеність вульвовагінального кандидозу (ВВК), неухильне зростання захворюваності й складності у виборі максимально ефективної терапії представляють для практикуючих лікарів серйозну проблему.

У даний час налічується близько 196 видів грибів роду *Candida*, з яких 27 видів є патогенними для людини (Байрамова Г.Р., 2017). Саме тому слизова оболонка піхви являє сприятливе середовище для зростання та розвитку грибів. Лідуючі позиції серед збудників ВВК займає *Candida albicans*, на яку, за даними різних авторів, припадає 90-95% епізодів захворювання. Проте в останні роки дедалі більшої значущості набувають гриби *Candida non-albicans*, які поступово починають витісняти «класичного» збудника ВВК — *Candida albicans* (Прилепская В.Н., 2019).

Через переважання *Candida non-albicans* частіше спостерігається ускладнений перебіг ВВК. Крім того, відзначається значне зниження ефективності протигрибкових препаратів, які раніше широко застосовувалися у терапії ВВК (Vale-Silva L.A., 2015). Відомо, що багато видів *Candida non-albicans* мають початкову стійкість до класичних терапевтичних схем, зокрема до широко застосовуваного флуконазолу (Szweda P., 2015).

В останні десятиліття особливе занепокоєння клініцистів викликає рецидивуючий ВВК (РВВК), про який можна говорити при виникненні ≥ 4 епізодів захворювання на рік (Хашукоєва А.З., 2018). На основі аналізу захворюваності, який проводився в 11 країнах із 1985 по 2016 рік, фахівці розраховали, що щорічно у світі реєструється близько 138 млн випадків ВВК. Велика поширеність ВВК пов'язана зі зростанням частоти рецидивуючого перебігу захворювання: РВВК діагностують у 15-17% пацієнток, більшість із яких входять до вікової групи 25-35 років (Pestrikova T.Yu., 2017). Основним збудником РВВК також є *C. albicans*, проте не варто забувати, що в 10-20% випадків причиною захворювання виступає *Candida non-albicans*, зокрема *C. glabrata*. Підступність цих видів у тому, що вони не формують гіфові чи псевдогіфові форми, у зв'язку із чим виявити гриби за допомогою мікроскопії досить складно. Тому при діагностиці захворювання рекомендовано проведення культурального дослідження з одночасним визначенням чутливості до протигрибкових препаратів.

Діагностика вульвовагінального кандидозу

Найпоширеніший вид діагностики ВВК — це мікроскопія мазка, пофарбованого за Грамом. Проте лише мікроскопія недостатньо

для повного розуміння стану мікроценозу піхви, тому потрібне застосування культурального методу. Поєднання двох цих методик дозволить практикуючому лікарю отримати вичерпну інформацію про стан піхвового біотопу, одночасно із цим отримавши дані щодо чутливості виділених збудників до антибіотиків.

Вульвовагінальний кандидоз під час вагітності

Вкрай важливим аспектом у вирішенні проблеми ВВК є його часте виникнення під час вагітності. Цей діагноз зазвичай розглядають як інфекцію, яка не несе в собі клінічно значущої небезпеки, тим більше що у переважній більшості випадків ВВК під час гестації має субклінічну форму й не супроводжується яскраво вираженими клінічними симптомами. Однак завжди потрібно пам'ятати про те, що розгорнута клінічна картина ВВК є дуже серйозною небезпекою як для плода, так і для вагітної жінки, тому лікування необхідно проводити абсолютно у всіх вагітних із підтвердженим діагнозом ВВК, незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів. Відомо, що маніфестний перебіг ВВК збільшує частоту передчасних пологів (Czeizel A.E., 2004), несе ризик внутрішньоутробного інфікування плода внаслідок ураження грибами піхви та амніону з подальшим розвитком хоріоамніоніту. Крім того, висхідне інфікування може призвести до передчасного розриву плодних оболонок. Численні спостереження свідчать також про підвищення ризику розвитку неврологічних захворювань у дітей, чії матері були інфіковані грибами роду *Candida* (Pinhat E.C., 2012). Особливо небезпечним ураження грибами є для недоношених дітей: крім розвитку великої кількості соматичних захворювань у новонароджених, які нерідко можуть навіть призвести до майбутньої інвалідації дитини, існує загроза кандидозного сепсису, який за своєю частотою поступається лише сепсису, зумовленому грамнегативною мікрофлорою.

Роль біоплівок у розвитку вульвовагінального кандидозу

У грибів роду *Candida*, так само як і у багатьох інших мікроорганізмів, існує здатність утворювати біоплівки, які є своєрідним об'єднанням мікроорганізмів, що організуються в конгломерат, здатний фіксуватися на поверхні слизових. Доведено, що впливати на пул інфектів, об'єднаних у біоплівки, значно складніше, ніж на окремі клітини. Якщо говорити про гриби роду *Candida*, то, крім того, що вони можуть виживати в досить несприятливих умовах, їхня здатність утворювати біоплівки не втрачається навіть при негативному для грибків навколишньому середовищі. Відповідно, якщо умови середовища стають сприятливими для колонізації грибів, процес створення мікробних

конгломератів прискорюється, а сама «стіна» мікробної асоціації стає важкодоступною для протигрибкових препаратів.

У складі грибкових біоплівок присутні всі форми мікроорганізмів — дріжджові, псевдогіфові та гіфові. Завдяки наявності всіх цих форм відбувається не тільки фіксація колонії грибів, а й поширення інфекційного процесу.

Особливості терапії вульвовагінального кандидозу

Лікування ВВК має бути спрямоване не лише на ерадикацію патогена, а й на запобігання повторному виникненню захворювання. Однак у більшості ситуацій, пов'язаних із ВВК, повне знищення збудника неможливе через те, що *Candida* входить до складу нормальної мікрофлори, і провести повну елімінацію мікроорганізму досить складно (Cauchie M., 2017). До того ж багато видів грибів є резистентними до великої кількості протигрибкових препаратів (Abbasi Nejat Z., 2017).

Для досягнення ефективності терапії ВВК лікування має бути максимально ефективним, тому необхідно застосовувати препарати, які мають широкий спектр протигрибкової дії, особливо щодо *Candida non-albicans*. Антимікотичні препарати також повинні мати високу активність, а для підвищення прихильності до лікування — бути максимально зручними у застосуванні й безпечними. Усім зазначеним критеріям найбільш повно відповідає сертаконазол (Залаїн), який забезпечує і фунгіцидну, і фунгістатичну дію в досить низьких концентраціях. Механізм дії сертаконазолу полягає у пригніченні синтезу ключового компонента клітинної стінки грибів — ергостеролу, за що відповідає азолова група у складі препарату. Бензотіофен — другий компонент сертаконазолу, маючи високу ліпофільність та схожість із триптофаном, вбудовується у плазматичну мембрану гриба й провокує її розрив. Через утворення внаслідок розриву пори відбувається вихід цитоплазми, що призводить до загибелі мікроорганізму.

Сертаконазол також проявляє активність щодо тих видів *Candida*, які мають резистентність до препаратів азолової групи (Verma K., 2015). В одному з досліджень, у якому оцінювали активність найбільш відомих та застосовуваних протигрибкових препаратів (флуконазол, кетоконазол, фентиконазол, клотримазол, ітраконазол), сертаконазол мав найвищі показники терапевтичної активності (Palacin C., 2001).

Останнім часом перевага віддається препаратам для локальної терапії, оскільки відсутність системної дії значно знижує негативний вплив на організм діючих речовин і зменшує

кількість побічних ефектів. Сертаконазол, що випускається у супозиторіях для інтравагінального введення, створює високу концентрацію препарату на слизовій оболонці піхви, сприяючи досягненню за короткий час досить потужного терапевтичного ефекту, що зберігається ще кілька днів після введення препарату (Кашеваров Д.Ф., 2014).

Згідно з дослідженнями, проведеними з метою вивчення ефективності сертаконазолу, його застосування в дозі 500 мг разово виявило позитивний результат за даними мікробіологічного дослідження у 95% спостережень, натомість як у пацієнток групи порівняння, які отримували протягом трьох днів еконазол, ефект від лікування спостерігався лише у 39% випадків. Кількість побічних ефектів сертаконазолу мінімальна через відсутність системної абсорбції, завдяки чому застосування препарату можливе з обережністю після 12 тиж вагітності (Вознесенская Н.В., 2013). Аналізуючи дані досліджень, що були проведені у групі вагітних, можна констатувати, що й у цих пацієнток застосування сертаконазолу мало високу ефективність. У дослідженні Н.В. Вознесенської та співавторів (2013) на третю добу терапії більше 90% жінок заявили про повне зникнення симптомів ВВК, водночас у групі порівняння показник ефективності протигрибкової терапії був значно нижчим — 21,4% пацієнток продовжували турбувати симптоми ВВК. У дослідженні С.А. Гаспарян та співавторів (2019) на 7-му добу клінічне та мікробіологічне одужання після разового застосування сертаконазолу спостерігалось у 92 та 97% вагітних пацієнток відповідно ($p < 0,001$). Варто зазначити, що ефект зберігався і на 28-му добу дослідження.

Короткий курс (1 супозиторій разово) терапії Залаїном робить препарат зручним для застосування, що істотно впливає на бажання пацієнток остаточно позбавитися проблеми ВВК, оскільки кратність застосування підвищує комплаєнтність. Повторне введення супозиторію може бути показане у разі терапії хронічної форми ВВК. Ще одна відмінна властивість сертаконазолу — відсутність негативного впливу на лактобацилярну мікрофлору, внаслідок чого паличкової колонії залишаються інтактними й можуть реалізовувати свої захисні механізми, спрямовані на відновлення та підтримання нормоценозу (Palacin C., 2000).

Таким чином, автори численних досліджень показали, що сертаконазол (Залаїн) має високу ефективність у терапії пацієнток, які страждають на ту чи іншу форму ВВК. Представлені дані свідчать не лише про високу ефективність препарату, а й про його безпечність, що якісно виділяє сертаконазол з-поміж інших протимікробних лікарських засобів. Короткий курс терапії сертаконазолом також позитивно впливає на прихильність до лікування.

Реферативний огляд за матеріалами: Хашукоєва А.З., Сафонина М.С., Андреасян Г.О., Мясоедова А.И., Оверко А.В. Терапевтические подходы в лечении вульвовагинального кандидоза. Медицинский совет. 2020;(13):138-146. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-138-146.

37



Залаїн овулі
Zalain® ovulo
сертаконазол
1 пєсарій

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 1st Spanish Medication
EU
PREMIO GALENO
Mejor fármaco 1993

Залаїн
сертаконазол
Овулі
1 овулі на курс лікування ВК*

Показання. Місцеве лікування вагінального кандидозу. Протипоказання. Гіперчутливість до протигрибкових засобів, похідних імідазолу або до будь-яких допоміжних речовин препарату. Побічні реакції. Іноді можлива транзиторна місцева подразнювальна реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Р.П. № UA/1849/02/01. Виробник, ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. *Інструкція для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Десятківська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.