

Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза

Н.В.Артымук[✉], В.И.Черняева

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России.
650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

В обзоре представлены современные данные литературы о подходе к управлению вульвовагинальным кандидозом (ВВК). Показано, что основной современной тенденцией в управлении острым ВВК становится применение коротких курсов противогрибковой терапии с локальным использованием азолов. Фентиконазол в настоящее время является препаратом выбора в лечении ВВК, обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, фентиконазол, Ломексин, лечение.

✉ artymuk@gmail.com

Для цитирования: Артымук Н.В., Черняева В.И. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза. Гинекология. 2015; 17 (4): 47–49.

Modern approaches to the treatment of vulvovaginal candidiasis

N.V.Artyumuk[✉], V.I.Chernyaeva

Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation.
650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Vorosbilova, d. 22a

The review presents the current data on the approach to the management of vulvovaginal candidosis (VVC). It is shown that the main current trend in the management of acute VVC is the use of short courses of antifungal therapy with a local application of azole. Fenticonazole is currently the drug of choice in the treatment of VVC has a high efficiency and safety.

Key words: vulvovaginal candidosis, fenticonazole, Lomeksin, treatment.

✉ artymuk@gmail.com

For citation: Artyumuk N.V., Chernyaeva V.I. Modern approaches to the treatment of vulvovaginal candidiasis. Gynecology. 2015; 17 (4): 47–49.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. *Candida albicans* вызывает это заболевание, по данным разных авторов, в 80–92% случаев. В остальных эпизодах встречается *non-albicans* ВВК, вызванный *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Saccharomyces cerevisiae* [1, 2]. Приблизительно 75% женщин имеют по крайней мере один эпизод ВВК в течение жизни [3]. 10–20% женщин являются бессимптомными носителями; при беременности носительство может достигать 40%. Рецидивирующий ВВК определяется как заболевание, которое имеет 4 эпизода или более в год [4].

Основные симптомы ВВК: зуд и болезненность преддверия влагалища, бели, поверхностная диспареуния, дизурия. Основные локальные клинические проявления: эритема, мелкие трещины, творожистые неприятные бели, отек, экскориация [5]. Ни один из этих симптомов или признаков не является патогномичным для ВВК. Во всех случаях при наличии клинических симптомов необходимы проведение обследования, исключение других заболеваний, таких как дерматит, аллергические реакции, склерозирующий лишай и т.д. В исследовании D.Ferris (1996 г.) установлено, что 1/2 женщин занимаются самодиагностикой ВВК, назначают себе противогрибковые препараты сами, без лабораторного подтверждения диагноза [7].

Дифференциальная диагностика симптомов и клинических признаков ВВК, бактериального вагиноза (БВ) и трихомониаза представлена в табл. 1, 2.

Диагностика ВВК. Рутинное бактериоскопическое и культуральное исследование является стандартом при обследовании симптомных женщин (уровень доказательности: ППС). Забор материала должен производиться из переднего свода влагалища (уровень доказательности: ППВ) [5, 6, 10].

Классификация ВВК (Центры по контролю и профилактике заболеваний – Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2010) [6]

Неосложненный ВВК: спорадический (или нечастый ВВК), легкий умеренный ВВК, вызванный *C. albicans*, ВВК у иммунонекомпрометированных женщин.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика симптомов ВВК [4]

ВВК	БВ	Трихомониаз
10–20% асимптомных	50% асимптомных	10–50% асимптомных
Зуд вульвы	Бели с неприятным рыбным запахом	Зуд/раздражение преддверия влагалища
Бели		Дизурия
Поверхностная диспареуния		Редко – дискомфорт внизу живота

Таблица 2. Дифференциальная диагностика клинических признаков ВВК [4]

ВВК	БВ	Трихомониаз
Тонкие белые гомогенные бели, покрывающие стенки влагалища и его преддверия	Гиперемия вульвы	Гиперемия вульвы
Трещины вульвы	Отсутствие вагинита	Вагинит
Бели	Неприятные творожистые бели	Выделения из влагалища у 70%, пенистые и желтые – в 10–30%
Поверхностная диспареуния		Редко – дискомфорт внизу живота

Осложненный ВВК: рецидивирующий ВВК, тяжелый ВВК, *non-albicans* ВВК, ВВК у иммунокомпрометированных женщин (неконтролируемый диабет, иммуносупрессия, ослабленность).

Критерии диагностики ВВК (уровень доказательности: ППВ): отсутствие запаха; дрожжи или псевдогрибы во влажном мазке из влагалища (чувствительность – 40–60%); дрожжи или псевдогрибы при окраске по Граму в мазке из влагалища (чувствительность до 65%); выделение культуры *Candida* в вагинальном секрете (если это возможно, то должны быть выделены *albicans* или *non-albicans*); повторное выделение культуры того же вида *C. non-albicans* (обычно *C. glabrata*) может указывать на снижение противогрибковой чувствительности [4].

Показания для терапии кандидоза – наличие симптомов у женщины при установлении наличия *Candida* путем бактериоскопии или культуральным методом [4]. Бессимптомные женщины и бессимптомные партнеры-мужчины не

требуют лечения (1-А) [4]. В настоящее время отсутствуют какие-либо доказательства в поддержку терапии бессимптомных половых партнеров как при остром, так и рецидивирующем ВВК [5].

Пациенткам с ВВК необходимы рутинные рекомендации по использованию соответствующих увлажняющих средств, ограничению ношения обтягивающего синтетического белья, парфюмерной продукции (уровень доказательности: IV) [5].

Лечение ВВК противогрибковыми препаратами может проводиться перорально или локально. Во время беременности следует использовать только препараты для местного применения [4].

Исследование, недавно проведенное в Японии, показало достаточно высокую эффективность однократного приема флуконазола 150 мг орально – 74,7% на 28-й день после окончания лечения при невысокой частоте побочных эффектов – 1,9% (тошнота, диарея) [11].

Однако многие современные исследования демонстрируют равную эффективность орального применения флуконазола и использования локальных форм азолов даже при тяжелых вариантах ВВК [12]. В частности, в работе T.Li (2015 г.) показано, что применение терконазола вагинально в течение 6 дней также эффективно, как прием 2 доз флуконазола 150 мг орально в отношении тяжелого ВВК [12].

Согласно рекомендациям CDC (2010 г.) при терапии острых неосложненных форм ВВК целесообразно использовать короткие курсы местного лечения. Применение азолов более эффективно, чем нистатин, и дает полное клиническое излечение в 80–90% случаев. Вагинальная и пероральная терапия может обеспечить одинаково действенное лечение ВВК [6]. Эффективность однократного локального применения препарата сертраконазола при остром ВВК была показана в исследовании Е.Ф.Кира (2007 г.) [8]. А.В.Савичева и соавт. (2010 г.) показали равную результативность клинического – 89% и микробиологическую – 100% при назначении кетоконазола в течение 5 дней и сертраконазола однократно [9].

Терапия ВВК зависит от клинической формы заболевания. Основной целью лечения ВВК становится прежде всего эрадикация возбудителя. Существует большое количество препаратов для лечения ВВК. Согласно JUSTI (2011 г.) рекомендуемые схемы для терапии ВВК (уровень доказательности: IIА) является назначение пероральных препаратов: флуконазола 150 мг в виде однократной дозы или итраконазола 200 мг 2 раза в день в течение 1 дня, а также интравагинальных препаратов: клотримазола 500 мг однократно или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; миконазола 1200 мг однократно или 400 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; эконазола 150 мг однократно [4]. Согласно Национальным британским рекомендациям (2007 г.) фентиконазол (Ломексин) является препаратом выбора и может назначаться пациенткам с ВВК как в дозе 600 мг однократно, так и в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней [5].

Фентиконазол (Ломексин) – противогрибковое средство, производное имидазола, ингибирует синтез эргостерола, нарушая проницаемость клеточной стенки гриба. Фентиконазол прошел все необходимые стадии доклинических и клинических исследований. Первоначально препарат был хорошо исследован на доклиническом этапе *in vitro* [13–15]. Отсутствие токсичности фентиконазола показано в доклинических исследованиях на животных (крысах) [16–20].

В клинических исследованиях оценка эффективности препарата проводилась в нескольких работах [21, 24–30]. Эффективность препарата в разных исследованиях составляла при монотерапии от 59 до 100% [21–24]. При его комбинированном применении со 150 мг флуконазола орально эффективность в отношении *C. albicans* составила 95,5%, *C. glabrata* – 83,3%, не была обнаружена эффективность при ВВК, обусловленном *C. krusei* [21]. Отсутствие эффекта от терапии в настоящее время связывают в первую очередь с формированием биопленок [22, 23].

Действенность однократного применения 600 мг Ломексина – 83,6% при ВВК была показана ранее в исследовании А. Lawrence (1990 г.) [24], однако в работе J. Studd (1989 г.) [25] она составила только 59%, а в исследовании J. Muñoz

Reyes (2002 г.) [26] клиническая эффективность достигает 100%, микробиологическая – 97,5%.

Проводилась сравнительная оценка эффективности фентиконазола при кандидозе, трихомониазе и ВВ, показаны 100% результативность препарата при кандидозе и трихомониазе и высокая частота рецидивов при наличии *Gardnerella vaginalis* – 27% и смешанной инфекции – 23% [27]. Проводилась оценка эффективности 1000 мг фентиконазола при приеме 2 раза через 3 сут [11], а также однократного интравагинального приема дозы 600 мг [21, 22].

В исследовании F. Gorlero (1988 г.) было проведено сравнение концентрации препарата в слизистой влагалища во время оперативного лечения после употребления пациенткой фентиконазола в дозе 200, 600 и 1000 мг. Показано, что концентрация препарата в тканях выше после использования 1000 мг, отличия концентраций при употреблении 200 и 600 мг установлено не было [28]. Только в одном исследовании проводилось сравнение эффективности фентиконазола при применении 600 мг (по 200 мг ежедневно в течение 3 дней), 600 мг однократно и 1000 мг однократно, показано отсутствие достоверных различий в эффективности (75–85%) [29].

В рандомизированном многоцентровом исследовании, проведенном В.Е. Радзинским и соавт. (2014 г.), была сформулирована позитивная гипотеза: применение дозы препарата Ломексин однократно 600 мг так же эффективно, как 1200 мг (2 раза по 600 мг с промежутком в 3 дня), и определена цель исследования – оценить результативность применения препарата Ломексин у женщин репродуктивного возраста с кандидозным вульвовагинитом в дозах 1200 мг (2 раза по 600 мг с промежутком в 3 дня) и 600 мг однократно. Показана достаточно высокая действенность Ломексина при ВВК у женщин репродуктивного возраста в режиме приема 1200 и 600 мг – при объективной – 93,9 и 87,9% ($p=0,198$) и субъективной оценке – 97,0 и 84,8% ($p=0,045$). Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую эффективность обоих режимов приема фентиконазола для терапии ВВК, однако микробиологическая действенность лечения, результативность терапии при субъективной оценке пациенткой и полное излечение при объективной оценке врачом достоверно чаще регистрировались при использовании Ломексина в дозе 1200 мг (600 мг 2 раза через 3 дня) относительно однократной дозы 600 мг интравагинально [30].

Фентиконазол (Ломексин) показал хорошую безопасность: только у одной пациентки из 66; в исследовании В.Е. Радзинского (2014 г.) наблюдались незначительная гиперемия, зуд и жжение после введения фентиконазола [30]. Хорошая переносимость фентиконазола (единичные незначительные побочные эффекты в виде гиперемии слизистой) отмечалась ранее другими авторами [25, 26]. Отсутствие зависимости побочных эффектов от дозы препарата было показано в исследовании F. Gorlero (1988 г.) на примере 200, 600 и 1000 мг фентиконазола [28].

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что основной современной тенденцией в управлении острым ВВК становится применение коротких курсов противогрибковой терапии с локальным использованием препаратов азольной группы. Фентиконазол (Ломексин) в настоящее время является препаратом выбора в лечении ВВК, обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Литература/References

- Holland J, Young ML, Lee O, Chen S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans*. Sexually transmitted infections 2003; 79 (3): 249–50.
- Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. [Review]; [60 refs]. Ann NY Acad Sci 1988; 544: 547–57
- Van Schalkuyk J, Yudin MH, Infectious Disease Committee et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (3): 266–74.
- European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge 2011.
- United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis 2007.
- STD Treatment Guidelines 2010.
- Ferris DG, Dekle C, Litaker MS. Women's use of over-the-counter antifungal medications for gynecologic symptoms. J Fam Pract 1996; 42 (6): 595–600.

8. Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Савичева А.М. Эффективность и безопасность сертаконазола (залалин) и натамицина (пимафуцин) в лечении острого урогенитального кандидоза у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2007; 6: 50. / Kira E.F., Bezenar' V.F., Savicheva A.M. *Effektivnost' i bezopasnost' sertakonazola (zalain) i natamitsina (pimafutsin) v lechenii ostrogo urogenital'nogo kandidoza u zhenshchin*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2007; 6: 50. [in Russian]
9. Савичева А.М. Лечение острого кандидозного вульвовагинита: современные тенденции. *Акушерство и гинекология*. 2010; 5: 59–62. / Savicheva A.M. *Lechenie ostrogo kandidoznogo vul'vovaginita: sovremennye tendentsii*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2010; 5: 59–62. [in Russian]
10. British Association of Sexual Health and HIV Clinical Effectiveness Group guidelines 'Sexually Transmitted Infections: UK National Screening and Testing Guidelines', August 2006 for comprehensive guidance. www.basbh.org/guidelines/2006/sti_screening_guidelines_v14_0806.Pdf
11. Mikamo H, Matsumizu M, Nakazuru Y et al. Efficacy and safety of a single oral 150 mg dose of fluconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis in Japan. *J Infect Chemother* 2015; pii: S1341-321X(15)00076-8. Doi: 10.1016/j.jiac.2015.03.011.
12. Li T, Zhu Y, Fan S et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of terconazole vaginal suppository versus oral fluconazole for treating severe vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol* 2015; pii: myv017.
13. Veronese M, Salvaterra M, Barzaghi D. Fenticonazole, a new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity: In vitro study. *Arzneimittelforschung* 1981; 31 (12): 2133–7.
14. Palacín C, Tarragó C, Agut J, Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; 23 (2): 61–4.
15. Hernández Molina JM, Llosá J et al. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida* spp. *Mycopathologia* 1992; 118 (1): 15–21.
16. Van Cutsem J. The in vitro activity of terconazole against yeasts: its topical long-acting therapeutic efficacy in experimental vaginal candidiasis in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4 Pt. 2): 1200–6.
17. Feng Z, Zou Q, Tan X et al. Determination of fenticonazole enantiomers by LC-ESI-MS/MS and its application to pharmacokinetic studies in female rats. *Arzneimittelforschung* 2011; 61 (10): 587–93.
18. VanCutsem J. The in vitro activity of terconazole against yeasts: its topical long-acting therapeutic efficacy in experimental vaginal candidiasis in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4 Pt. 2): 1200–6.
19. Feng Z, Zou Q, Tan X et al. Determination of fenticonazole enantiomers by LC-ESI-MS/MS and its application to pharmacokinetic studies in female rats. *Arzneimittelforschung* 2011; 61 (10): 587–93.
20. Van Cutsem J. The in vitro activity of terconazole against yeasts: its topical long-acting therapeutic efficacy in experimental vaginal candidiasis in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4 Pt. 2): 1200–6.
21. Kovachev S, Nacheva A, Vacheva-Dobrevska R, Vasilev N. Combined single-day treatment in acute vulvovaginal candidosis. *AkushGinekol (Sofia)* 2009; 48 (6): 18–23.
22. Muzny CA, Schwabe JR. Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections. *Clin Infect Dis* 2015; pii: civ353. [Epub ahead of print]
23. Sobel JD. Vaginal Biofilm: Much Ado About Nothing, or a New Therapeutic Challenge? *Clin Infect Dis* 2015; pii: civ358. [Epub ahead of print]
24. Lawrence AG, Houang ET, Hiscock E et al. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. *Curr Med Res Opin* 1990; 12 (2): 114–20.
25. Studd JW, Dooley MM, Welch CC et al. Comparative clinical trial of fenticonazole ovule (600 mg) versus clotrimazole vaginal tablet (500 mg) in the treatment of symptomatic vaginal candidiasis. *Curr Med Res Opin* 1989; 11 (8): 477–84.
26. MuñozReyes JR, Villanueva Reynoso C, Ramos CJ et al. Efficacy and tolerance of 200 mg fenticonazole versus 400 mg of miconazole in the intravaginal treatment of mycotic vulvovaginitis. *Ginecol Obstet Mex* 2002; 70: 59–65.
27. Fernández-Alba J, Valle-Gay A, Dibildox M et al. 2004. Fenticonazole nitrate for treatment of vulvovaginitis: efficacy, safety, and tolerability of 1-gram ovules, administered as ultra-short 2-day regimen. *J Chemother* 2004; 16: 179–86.
28. Gorlero F, Sartani A, Cordaro CI et al. Fenticonazole tissue levels after the application of 3 different dosage forms of vaginal ovules. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26 (10): 479–81.
29. Wiest W, Ruffmann R. Short-term treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole ovules: a three-dose schedule comparative trial. *J Int Med Res* 1987; 15 (5): 319–25.
30. Радзинский В.Е., Артымук Н.В., Берлев И.В. и др. Рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения 600 и 1200 мг препарата Ломексин в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2013; 2: 113–8. / Radzinskiĭ V.E., Artyĭmuk N.V., Berlev I.V. i dr. *Randomizirovannoe mnogotsentrovoye issledovanie effektivnosti primeneniia 600 i 1200 mg preparata Lomeksin v lechenii kandidoznogo vul'vovaginita u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2013; 2: 113–8. [in Russian]

Сведения об авторах

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: artymuk@gmail.com

Черняева Валентина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО КемГМА