

Вагинальный кандидоз: современная практика и вопросы стандартизации местной терапии

Т. А. Романовская

Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

Vaginal Candidosis: Evaluating the Disease on the Patient's Side and Establishing Standards of Topical Treatment

T. A. Romanovskaya

Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow

Аннотация

Современная терапия вагинального кандидоза включает использование местных антимикотиков и антисептиков, а также системных противогрибковых средств. Вопросы выбора конкретного метода лечения в зависимости от особенностей и состояния пациентки до конца не определены. Нами было проведено интерактивное сетевое исследование предпочтений и опыта больных вагинальным кандидозом женщин в отношении особенностей их заболевания и использовавшихся методов и средств терапии. Установлено, что более 1/3 опрошенных посещало врача-гинеколога и лечилось согласно его назначениями, около 12% практиковали самолечение. При этом большинство респонденток использовало местные противогрибковые средства, как по назначению врача, так и при самолечении. Вагинальные суппозитории и таблетки были наиболее часто использовавшимися формами (25%). Эффективность их использования получила наиболее высокую субъективную оценку опрошенных, при этом наиболее высокий эффект был отмечен при лечении по назначению врача.

Проведенный анализ широты современного выбора гинекологических лекарственных форм антимикотиков показал, что препараты клотримазола в дозе 100 мг (вагинальные таблетки) являются наиболее массовыми и широко распространенными. Эффективность местной терапии 100 мг препаратами клотримазола подтверждена рядом сравнительных исследований. Это позволяет рекомендовать 100 мг препараты клотримазола как терапевтический стандарт в местной терапии вагинального кандидоза. Фармакоэкономическая оценка разных лекарственных форм серийных препаратов клотримазола показала преимущества серии «кандид» (Кандид-В6).

Ключевые слова

Кандидоз, вульвовагинит, местная терапия, противогрибковые средства, клотримазол.

Summary

Modern therapy of *Candida* vulvovaginitis utilises topical antifungals and antiseptics together with certain systemic antifungal agents. Rational approach toward choice of certain treatment strategy or scheme according to the disease and patient states is not yet established. We have conducted interactive study, an online questionnaire for the thrush patients, gathering data on patient's predilection and experience of treatment with a range of preparations.

More than one third of respondents have reported their treatment was following only their treating physician recommendations, about 12% plasticized self-treatment. Majority of the patients have used topical antifungals both under administration or in self-treatment. Vaginal tablets or pessaries were the most popular topical form (25%). Patient reported better satisfaction with these treatment options, with best self-assessed effectiveness in physician's administration when compared with self-treatment.

We have analyzed modern spectrum of gynecological antifungals on the Russian market. Clotrimazole 100 mg vaginal tablets is the most massively produced topical antifungal for gynecologic use. A number of studies reviewed have accredited adequate efficacy and safety of treatment for vaginal candidosis with this form of clotrimazole. Concluding, we can propose clotrimazole 100 mg tablets as a modern standard of topical therapy for candida vulvovaginitis.

Keywords

Candidosis, vulvovaginitis, topical treatment, antifungal drugs, clotrimazole.

Кандидный вульвовагинит, или вульвовагинальный кандидоз (ВВК) считается самой распространенной грибковой инфекцией слизистых оболочек, поражая до 75% женщин детородного возраста [1]. Ряд вопросов этиологии и патогенеза ВВК, в том числе — причины его развития и формирования хронических и осложненных форм до сих пор вызывают дискуссии и решены не до конца [2]. Не разработаны окончательно подходы к терапии. В распоряжении гинекологов и их пациенток имеется большое количество противогрибковых препаратов и антисептиков, пригодных или специально предназначенных для лечения ВВК, по назначению врача или без рецепта [3, 4]. Вопросы рационального использования и выбора конкретных препаратов или особой тактики лечения в зависимости от особенностей заболевания в целом не определены. Вместе с тем, вагинальные формы известных антимикотиков выпускаются многими фармацевтическими компаниями. Они могут составлять около 20% современного рынка всех местных форм антимикотиков [5]. Для системных антимикотиков — азолов ВВК стоит на первом или втором (после онихомикоза) месте в списке основных показаний. Становится все более популярным самолечение системными антимикотиками, реклама которых активно идет по радио и телевидению. В то же время, местная терапия ВВК остается наиболее востребованным и безопасным методом лечения. Чтобы составить представление о современных особенностях пациентов и их предпочтениях в терапии ВВК, нами было проведено специальное исследование (2000–2003 гг.).

Интерактивное исследование современных особенностей заболевания

Для изучения эпидемиологических и других особенностей ВВК за рубежом неоднократно использовались анонимные опросники. Зная возраст дебюта заболевания и учитывая быстро растущую женскую интернет-аудиторию в России, нами был разработан особый анонимный метод интерактивного опроса страдающих кандидозом, предназначенный для использования в сети Интернет. Он был размещен в форме программы-скрипта на Интернет-сайте Института аллергологии и клинической иммунологии (<http://www.iaci.ru>).

Основной интернет-трафик к данному ресурсу привлекался поисковыми машинами, отвечающими на типовые запросы с ключевыми словами «молочница» и «кандидоз». В течение 20 месяцев с начала работы нашей программы данную страницу посетили 3784 женщины. Опросник состоял из 18 вопросов по особенностям заболевания, вероятности предрасполагающих факторов, сопутствующих состояний и опыта лечения [6].

Нами совместно с В. Ю. Сергеевым была разработана специальная система отслеживания и фильтрации двойных ответов и участия респондентов-мужчин, а также ложных ответов. Среди всех респондентов 2108 отчетов были найдены пригодными для исследования и были далее проанализированы. Из них 34,0% были жителями Москвы, 52,3% — дру-

гих регионов России и СНГ и 13,7% — гражданками других государств. Шестьдесят восемь процентов респондентов были служащими, 20,2% — студентами и 11,1% — домохозяйками.

Средний возраст пациенток составил 26,5 +/-6,03 лет (допущенный диапазон 15–60 лет).

Среди них, 36,2% сообщили о продолжительности ВВК менее 1 года, 44,2% — от 1 до 5 лет и 19,6% — более 5 лет. Продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострений (36,1% — меньше чем 3 эпизода в год; 15,1% — больше чем 3; 28,4% — каждый месяц и 20,4% — персистирующий ВВК/постоянное присутствие симптомов).

Среди предрасполагающих к ВВК или пусковых факторов 5,8% респондентов отметили беременность; 27,7% — предшествовавшее лечение антибиотиками; 6,6% — гормональную контрацепцию; 32,4% — другие причины и 27,6% — отсутствие видимой причины. Около 20% женщин сообщили о кандидном баланите у партнера. Сорок один процент респондентов сообщили о наличии не менее одной сопутствующей урогенитальной инфекции.

Личный опыт больных в терапии вульвовагинального кандидоза

Специальный раздел опроса рассматривал использованные подходы и методы лечения ВВК и личную оценку их эффективности пациентками.

В отношении личных предпочтений по принципиальной тактике лечения заболевания 38,2% опрошенных отметили, что лечились только по предписаниям врача; 12,6% практиковали самолечение самостоятельно приобретенными противогрибковыми препаратами; 2,7% прибегали к «народным методам» лечения, не включающим противогрибковые средства; 35,1% использовали разные варианты и 11,4% не лечились вообще.

Далее в опросе предлагалось раскрыть личные предпочтения и опыт использования конкретных методов терапии. При этом было установлено, что вагинальные свечи или таблетки использовали 25% женщин, спринцевания и промывания — 5%, смазывания тампонами с растворами (бура в глицерине и другие) — 2%, противогрибковые кремы — 3%, таблетки или капсулы внутрь — 5,5%, разные местные (наружные) средства — 19%, системные и местные средства комбинированно — 30,5%, не лечилась — 10%.

Как видно, использование специализированных интравагинальных форм антимикотиков в настоящее время является наиболее востребованным методом терапии. При этом реальная характеристика частоты использования системных антимикотиков может иметь погрешность с учетом возможного назначения внутрь нистатина, не являющегося системным препаратом.

Мы анализировали зависимость выбранных методов лечения от его тактики (рис. 1).

Как видно из рис. 1, использование вагинальных таблеток или суппозиториев составляло более половины от использовавшихся методов при самолечении и

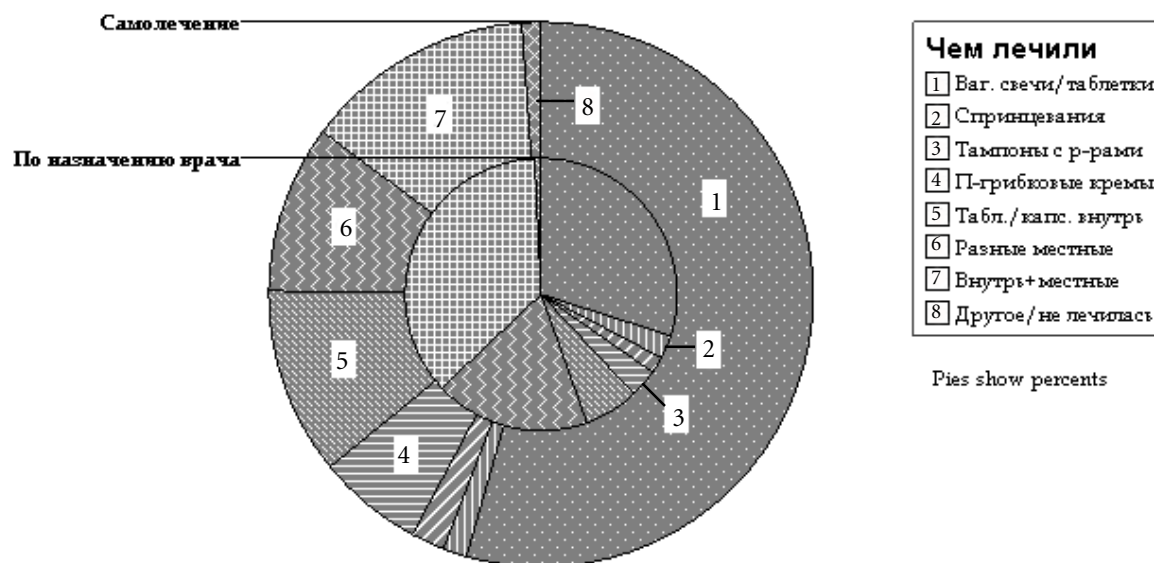


Рисунок 1. Распределение респондентов по опыту использования разных методов лечения

Обозначения вариантов (сверху вниз): вагинальные суппозитории или таблетки; спринцевания/промывания; использование тампонов с растворами антисептиков; противогрибковые кремы; противогрибковые препараты, назначаемые внутрь; разные сочетания местных методов лечения; сочетание местной терапии и назначения препаратов внутрь; другие варианты.

более четверти — при лечении согласно предписаниям врача в монотерапии. При этом следует учитывать назначение интравагинальных форм совместно с другими препаратами (системно и местно).

С увеличением продолжительности заболевания (более 5 лет) и менее заметно — частоты рецидивов — доля использования вагинальных таблеток или суппозитория в монотерапии несколько снижалась, уступая место комбинации местных средств и назначения противогрибковых препаратов внутрь.

При этом наибольший эффект (субъективно-личная оценка эффективности) от применения вагинальных свечей отмечали 36% опрошенных, от спринцеваний и промываний — 7,5%, от смазывания тампонами с растворами — 3%, противогрибковых кремов — 4,5%, таблетки и капсулы внутрь — 13%, другого средства — 10% (не лечившиеся — 10%).

Существенно большее число опрошенных положительно оценило эффект от терапии при назначении врачом по сравнению с самолечением. В то же время, с увеличением продолжительности заболевания более 5 лет субъективная оценка эффективности монотерапии каким-либо отдельно взятым методом лечения снижалась. Частое рецидивирование и персистирующее течение заболевания сочетались со снижением оценки

эффективности местной монотерапии без увеличения эффективности средств, назначаемых внутрь. На этом фоне отмечался рост доверия к сочетанию разных методов местной терапии.

При распределении предпочтений пациенток по местам их проживания было установлено, что жительницы Москвы в среднем на 5% чаще используют вагинальные суппозитории/таблетки, чем жительницы других городов России или СНГ, и на 10% — чем в других странах. Это может отражать доступность вагинальных форм антимикотиков в аптечной сети или осведомленность о них населения.

Современные возможности местной противогрибковой терапии ВВК

Среди доступных в настоящее время вагинальных форм противогрибковых средств имеются вагинальные суппозитории/шарики или таблетки, а также специальные вагинальные кремы. Действующие вещества включают, как правило, имидазольные или полиеновые антимикотики. К последним относятся разные препараты нистатина и натамицин. Изредка становятся доступными вагинальные формы антимикотиков из других классов (например, циклопирокс).

Среди имидазолов наиболее часто используют препараты клотримазола. Кроме того, имеются вагинальные формы миконазола, эконазола, изоконазола, омоконазола и других производных имидазола. За исключением клотримазола, наличие этих препаратов в аптечной сети отличается непостоянством. Так, практически недоступны в настоящее время такие широко известные ранее препараты, как «гино-дактарин» (миконазол). Вагинальные формы триазолов (терконазол, флутримазол), применяемые за рубежом, в России вообще не зарегистрированы.

Таким образом, вагинальные препараты клотримазола в нашей стране остаются наиболее постоянным и потому — надежным выбором местной терапии ВВК. Они используются в течение многих лет, за которые был накоплен значительный опыт их применения. Среди доступных форм клотримазола наибольшее распространение получили вагинальные таблетки в дозах 100, 200 и 500 мг (например, серия «Кандид»). Для их назначения при отдельных эпизодах ВВК предлагаются стандартные курсы соответственно в 6, 3 или 1 день. Наибольшее распространение как типовой подход к базовой терапии ВВК и вообще самый массовый и доступный метод лечения получило использование 100 мг таблеток клотримазола. Они выпускаются очень многими фармацевтическими компаниями и постоянно доступны в России.

Эффективность терапии вагинальными формами клотримазола

Основные исследования по эффективности и безопасности вагинальных форм клотримазола были завершены в 1980-х и 1990-х гг. В целом, препараты клотримазола оказались сопоставимыми с другими местными имидазолами, иногда превосходя их по клинико-микробиологической эффективности. Так, в одной из работ негативация культур после лечения ВВК клотримазолом отмечалась в 96% против 90,5% с эконазолом [7]. В этой же работе была отмечена большая приемлемость препаратов клотримазола пациентками.

При длительном лечении ВВК клотримазолом у более 250 штаммов *Candida spp.* не было отмечено развития устойчивости к препарату, как впрочем, и для системных антимикотиков кетоконазола и итраконазола [8]. При сопоставлении клинической эффективности перорального кетоконазола и 100 мг вагинальных таблеток клотримазола не было выявлено различий по купированию клинических проявлений, частоте рецидивов и микробиологической эффективности [9]. При сравнении клинической эффективности (частоты рецидивов) между использованием 14-дневной схемы с нистатином (100 000 ЕД/сут) и 6-дневной с клотримазолом (100 мг) различия также не были установлены [10]. Эффективность стандартной терапии 100 мг вагинальными препаратами клотримазола составила 78,4% при отсутствии каких-либо побочных эффектов [11].

Помимо 6-дневной схемы приема 100 мг вагинальных таблеток 1 раз в день, возможно их использование 2 раза в день в течение 3 дней. Эффективность

подобной схемы (83%) не уступает однократному использованию 500 мг форм препарата [12].

Сравнительное исследование эффективности терапии ВВК стандартной 6-дневной схемой со 100 мг таблетками и однократным применением 500 мг форм показало, что эффективность первой схемы составила 82,4%, а второй — 84,5%. Обе схемы переносились пациентками хорошо. При этом спустя 4 недели после окончания лечения частота рецидивов оказалась ниже в группе, получавшей 6-дневный курс лечения 100 мг формой [13].

Оценка степени противогрибковой активности вагинального секрета после использования 100 мг и 200 мг форм клотримазола (6 и 3 дня соответственно) не выявила существенных различий [14]. Однако клиническая эффективность 6-дневной терапии с использованием 100 мг клотримазола 1 раз в день оказалась несколько выше, чем при 3-дневной терапии 200 мг формами: 89,1% против 87,7%. При детализации клинической оценки были установлены следующие характеристики. Через 2 дня после окончания курса терапии исчезновение симптомов отметили 54,4% против 63,6%; улучшение 42,1% против 34,5%; отсутствие изменений по 1,8%; ухудшение 1,8% против 0%, соответственно для 3-дневной схемы с 200 мг и 6-дневной схемы со 100 мг формами клотримазола [15]. Частота рецидивов оказалась ниже в группе, использовавшей 100 мг форму (8,7% против 15,6% в группе 200 мг).

Таким образом, терапия 100 мг формами клотримазола (вагинальные таблетки) при назначении 1 раз в сутки в течение 6 дней является высокоэффективной и безопасной. Она не уступает другим распространенным методам противогрибковой терапии ВВК, в том числе — схемам с использованием больших доз того же препарата. Поэтому данная схема, наиболее изученная, широко распространенная и постоянно доступная населению благодаря массовому производству 100 мг вагинальных форм клотримазола разными фармацевтическими предприятиями, может быть рекомендована как средство выбора и терапевтический стандарт при ВВК. Более высокие дозы препарата и их аналоги могут быть резервированы для терапии случаев хронического и часто рецидивирующего течения заболевания [3] или в комплексной терапии [16].

Фармакоэкономика и оценка стоимости местной терапии ВВК

В аптечной сети России имеется большое количество форм клотримазола в разных дозировках, производимое отечественными и зарубежными производителями. Нами было проведено простое фармакоэкономическое исследование по сравнению стоимости различных серийных препаратов клотримазола в дозе 100 мг, в форме вагинальных таблеток. Для этого были использованы данные базы Medlux (<http://www.medlux.ru>) за февраль 2004 г., поиск по аптекам Москвы. Торговые названия препаратов, содержащих клотримазол, получали

Таблица 1
Закупочная стоимость некоторых вагинальных таблеток клотримазола (100 мг)

Торговое название препарата	Производитель	Средняя закупочная стоимость, руб.	Стандартное отклонение, руб
Канестен	Байер	95,65	5,4
Канестен	Эгис	104,2	1,13
Гинезол 7	Сагмел	122,2	13,2
Кандибене	Меркле	78,34	8,12
Кандид В6	Гленмарк Фарма	52,23	4,93

из базы данных Реестра Лекарственных Средств (<http://www.rlsnet.ru>). Особое внимание было уделено наиболее известным коммерческим маркам клотримазола, получившим широкое распространение в России и за рубежом.

Результаты нашего анализа представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, средняя закупочная стоимость известных западных марок клотримазола оказывается довольно высокой. На этом фоне использование вагинальных таблеток клотримазола «Кандид В6», предлагаемых компанией Гленмарк Фарма, является более выгодным с экономической точки зрения. В комплект вагинальных таблеток «Кандид В6», как и у более дорогих клотримазол-содержащих аналогов, входит аппликатор.

Заключение

Таким образом, в современной терапии вульвовагинального кандидоза местное лечение вагинальными формами клотримазола можно считать стандартом де-факто. Этому способствуют и предпочтения врачей и пациентов, и значительный опыт применения, подкрепленный многими исследованиями. Не малую роль играют массовое производство и постоянная доступность в аптечной сети стандартных 100 мг вагинальных таблеток клотримазола, зарекомендовавших себя как высокоэффективное и безопасное средство терапии ВВК. Наличие вагинальных форм антимикотиков, таких как «Кандид В6», удобных и экономически выгодных в использовании, позволяет считать данный метод терапии базовым при вульвовагинальном кандидозе.

Литература

- Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Триада-Х. 2000, 440 с.
- Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 2: 99–108.
- Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза. Иммунопатология, аллергология, инфектология.– 2001.– № 2.– С. 78–86.
- Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М.: 1997; 40 с.
- Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех»; 200 С.
- Романовская Т.А., Сергеев А.Ю., Сергеев В.Ю. Интерактивное сетевое исследование клиники и эпидемиологии вульвовагинального кандидоза. Успехи медицинской микологии. М.: 2002; Т. 2:30–1
- Perera J., Seneviratne H. R. Econazole and clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis: a double blind comparative study. Ceylon Med J 1994; 39 (3):132–4.
- Fong I. W., Bannatyne R. M., Wong P. Lack of in vitro resistance of *Candida albicans* to ketoconazole, itraconazole and clotrimazole in women treated for recurrent vaginal candidiasis. Genitourin Med 1993; 69 (1):44–6.
- Bingham J. S. Single blind comparison of ketoconazole 200 mg oral tablets and clotrimazole 100 mg vaginal tablets and 1% cream in treating acute vaginal candidosis. Br J Vener Dis 1984; 60 (3):175–7.
- Eliot B. W., Howat R. C., Mack A. E. A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole and miconazole on vaginal candidiasis. Br J Obstet Gynaecol 1979; 86 (7):572–7.
- Emokpare N. A. [Clinical experiences with clotrimazole in treating vaginal candidiasis]. Z Hautkr 1979; 54 (16):738–42.
- Floyd R., Jr., Hodgson C. One-day treatment of vulvovaginal candidiasis with a 500-mg clotrimazole vaginal tablet compared with a three-day regimen of two 100-mg vaginal tablets daily. Clin Ther 1986; 8 (2):181–6.
- Loendersloot E. W., Goormans E., Wiesenhaan P. E. et al. Efficacy and tolerability of single-dose versus six-day treatment of candidal vulvovaginitis with vaginal tablets of clotrimazole. Am J Obstet Gynecol 1985; 152 (7 Pt 2):953–5.
- Mendling W., Plempel M. Vaginal secretion levels after 6 days, 3 days and 1 day of treatment with 100, 200 and 500 mg vaginal tablets of clotrimazole and their therapeutic efficacy. Chemotherapy 1982; 28 Suppl 1:43–7.
- Mizuno S., Cho N. Clinical evaluation of three-day treatment of vaginal mycosis with clotrimazole vaginal tablets. J Int Med Res 1983; 11 (3):179–85.
- Романовская Т.А. Доказательные и реальные подходы к лечению вульвовагинального кандидоза. Успехи медицинской микологии. М.: 2002; Т. 2: 131–2.