

Эффективность фентиконазола при лечении кандидозного вульвовагинита

А.А. ХРЯНИН^{1,3}, О.В. РЕШЕТНИКОВ²

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России; ²ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск; ³РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск

Efficacy of fenticonazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis

A.A. KHRYANIN, O.V. RESHETNIKOV

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; Institute of Internal Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; Association of Obstetricians/Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk

В статье приводятся литературные и собственные данные о распространенности и заболеваемости вульвовагинальным кандидозом. В настоящее время Ломексин (фентиконазол) является препаратом выбора в лечении ВVK, учитывая его эффективность, широкий спектр противогрибковой активности, безопасность, высокую комплаентность, а также активность в отношении смешанных инфекций.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, фентиконазол, Ломексин.

The article presents the literature and our own data on the prevalence and incidence of vulvovaginal candidiasis. Nowadays Lomexin (Fentikonazole) is the drug of choice in the treatment of VVK, due to its efficiency, a wide range of antifungal activity, safety, high compliance, as well as activity against mixed infections.

Key words: vulvovaginal candidiasis, fenticonazole, Lomexin.

В настоящее время заболеваемость грибковыми инфекциями значительно увеличивается [1]. Смешанными инфекциями можно управлять с помощью комбинации противогрибковой, антибактериальной терапии и применения кортикостероидов. Этот подход является эффективным, но может вызывать резистентность микроорганизмов и связан с высоким уровнем развития системных и местных побочных эффектов.

Для человека патогенны только *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*. Из перечисленных дрожжеподобных грибов в гинекологической практике возбудителем, поражающим вульву и влагалище, чаще является *C. albicans*. Именно *C. albicans* отличается выраженной ферментативной активностью, что проявляется способностью продуцировать протеолитические и липолитические ферменты. Это обеспечивает их высокую адгезивную способность и глубокую пенетрацию гриба в эпителиоциты влагалища [2].

Значительное учащение случаев кандидозного вульвовагинита (КВВ) обусловлено действием ряда

предрасполагающих факторов. В частности, данную нозологию с полным основанием можно назвать «болезнью цивилизации», поскольку ее распространенность в развитых странах в несколько раз выше, чем в странах третьего мира. В США ежегодно регистрируется до 13 млн случаев этого заболевания. По данным J. Vuth [3], 75% женщин репродуктивного возраста в течение жизни отмечают, по крайней мере, один эпизод КВВ, у 50% встречаются 2–4 эпизода, 5% женщин планеты страдают рецидивирующим КВВ.

К предрасполагающим факторам развития относятся как бытовые, так и ятрогенные факторы. Урогенитальному кандидозу нередко сопутствуют бессимптомная кандидоурия, уретрит и другие заболевания мочевых путей. В патогенезе урогенитального кандидоза определенную роль играет длительное использование гормональных (оральных) контрацептивов, влияющих на соотношение гормонов, регулирующих репродуктивную функцию. Вирулентность *C. albicans* увеличивается при повышенной влажности (потливости), поэтому ношение тесного синтетического нижнего белья, подмывание

душем под напором, использование спреев, применение прокладок являются триггером развития реакции гиперчувствительности и предрасполагают к колонизации грибов рода *Candida* [4].

В последние годы в десятки раз увеличилось количество пациентов, получающих кортикостероиды, иммуносупрессоры, химиотерапию при онкологических заболеваниях, а также принимающих оральные контрацептивы и антибиотики, что способствует развитию и рецидивированию кандидоза. При назначении антибиотиков широкого спектра действия необходимо учитывать, что они подавляют рост не только патогенных микроорганизмов, но и лактобактерий, являющихся физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов (лактобациллы подавляют прикрепление *Candida* к клеткам эпителия и их размножение). В результате рН влагалищного содержимого увеличивается (сдвигается в щелочную сторону), процесс самоочищения влагалища нарушается. Кроме того, *Candida* способны использовать антибиотики в качестве источников питания. При этом создаются благоприятные условия для активного размножения *Candida* в половых органах женщины. Хорошо известна возможность развития кандидозного вульвовагинита при беременности. Первый эпизод КВВ отмечается у многих женщин именно во время беременности. Частота КВВ у беременных достигает 40—46% [2].

В последние годы за рубежом широко применение в гинекологической практике получил препарат *Ломексин* (фентиконазол) — имидазольное производное с широким спектром противогрибковой, а также противотрихомонадной и антибактериальной активности, синтезированное компанией «Recordati» (Италия, Милан) для местного лечения поверхностных микозов и вагинальных кандидозов.

Фентиконазол — производное имидазола, широкий спектр противогрибковой активности которого в отношении дерматофитов и дрожжей установлен как *in vitro*, так и в клинических исследованиях. Фентиконазол оказывает противогрибковое действие с помощью следующих механизмов: ингибирования секреции кислоты, продуцируемой протеазой *C. albicans*; повреждения цитоплазматической мембраны клетки паразита и блокирования эффектов цитохромоксидазы и пероксидазы. Также показано, что фентиконазол обладает антибактериальным действием со спектром активности, которая включает бактерии, обычно связанные с суперинфекцией кожи и грибковых вагинальных инфекций и противопаразитарным эффектом в отношении *Trichomonas vaginalis*. Именно поэтому фентиконазол можно рассматривать как альтернативу многокомпонентному лечению смешанных инфекций с участием грибов, бактерий, дерматофитов и/или *T. vaginalis*.

Оказалось, что препарат блокирует фактор патогенности дрожжевого гриба — гифы. Фунгицидный механизм действия связан с ингибированием синтеза эргостерола клеточной стенки гриба. Фентиконазол, взаимодействуя с микросомальной 14- α -деметилазной системой ланостерола (цитохром Р-450-зависимой), вызывает аккумуляцию 14- α -метилстеролов, что блокирует синтез эргостерола, обеспечивающего стабильность фосфолипидов клеточной стенки, и, следовательно, вызывает ее разрушение. Цитотоксичность препарата *Ломексин* связана с нарушением не только синтеза эргостерола, но и цитомембранной проницаемости, а также блокадой цитохромоксидазной активности в результате потери энергетического потенциала. В отличие от других известных азольных соединений, фентиконазол блокирует синтез ферментов дрожжеподобными грибами при концентрациях ниже минимальных пороговых величин, т.е. оказывает лечебное действие при применении минимальных доз лекарственного вещества, которые в разы меньше, чем дозы других фунгицидов [5].

Ломексин обладает выраженным антибактериальным действием, угнетая размножение грамположительной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.), а также активностью в отношении *T. vaginalis*. Есть данные о его активности в отношении *Candida* spp., *Malassezia furfur*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Bacillus subtilis*, *Gardnerella vaginalis*. Следовательно, *Ломексин* может применяться при микстинфекциях [6, 7].

Интравагинальное введение фентиконазола связано с его высокой микробиологической эффективностью у пациентов с КВВ, урогенитальным трихомониазом, смешанными инфекциями и бактериальным вагинозом. Топическое применение фентиконазола было таким же эффективным, как и использование клотримазола, и продемонстрировало эффективность, аналогичную миконазолу у пациентов с вагинальным кандидозом (см. таблицу). *Ломексин* отличает быстрое начало действия. Клиническая эффективность, как правило, наблюдается в течение нескольких дней после начала лечения. Местное введение *Ломексина* очень хорошо переносится, побочные эффекты обычно слабые или умеренные и кратковременные. Ощущение жжения является наиболее частым нежелательным явлением при интравагинальном введении фентиконазола, однако этот симптом вагинальной грибковой инфекции часто присутствует у пациентов и до введения препарата. Учитывая увеличение заболеваемости грибковыми и смешанными инфекциями, фентиконазол представляет собой важную часть противогрибкового арсенала.

По данным более 40 исследований, проведенных с участием более 4000 человек, фентиконазол по эффективности равен или превосходит другие

Спектр действия Ломексина в сравнении с другими азолами [1]

	Фентиконазол	Миконазол	Сертоконазол	Эконазол	Бутаконазол	Флуконазол
Дерматофиты	+++	+++	+++	+++	++	+++
Плесневые грибы	++	+	—	++	—	+
Дрожжевые грибы	+++	+++	+++	+++	++	+++
Грибы и бактерии	+++	+++	++	+	—	—
<i>Trichomonas vaginalis</i>	+	—	+	—	—	—

антимикотики местного действия, что выражается в быстром разрешении симптомов и эрадикации возбудителя через 24–48 ч после однократного или двукратного применения. Ломексин также обладает длительным протективным и антирецидивным эффектом. Концентрация препарата в тканях репродуктивной системы через 72 ч после приема превышает минимальную ингибирующую концентрацию на патогенные дрожжевые грибы, что обуславливает возможность однократного применения препарата. Через 4 нед после лечения отмечается практически такой же процент отрицательных посевов, как и на 5–7-е сутки после окончания терапии, что характеризует низкий риск развития рецидивов при местном применении [1].

Минимальная фунгицидная концентрация фентиконазола при лечении заболеваний, вызванных дрожжевыми грибами, составляет 1,25–5,40 мг/мл, при этом она зависит от штамма гриба и среднего рН. Противогрибковая активность в отношении грибов рода *Candida* оптимальна при кислом рН. Таким образом, фентиконазол, по-видимому, хорошо подходит для лечения инфекций слизистой оболочки женской мочеполовой системы, которая у женщин репродуктивного возраста имеет рН 4–5.

Препарат Ломексин выпускается в двух формах — вагинального крема и вагинальных капсул. Крем рассчитан на 2 курса терапии (однократные аппликации в течение 7 сут), вагинальные капсулы — 1–2 на курс. При недостаточной эффективности однократного использования (при хроническом, часто рецидивирующем течении заболевания) возможно повторное применение вагинальной капсулы через 3 сут. После двукратного применения фентиконазола эффективность лечения КВВ увеличивается примерно на 10–12%.

В связи с необходимостью оценки действующего вещества проведено рандомизированное исследование эффективности применения Ломексина в двух формах — вагинального крема 2% и вагинальных капсул (1000 мг). Цель исследования — оценить эффективность и безопасность данного препарата при лечении КВВ у женщин репродуктивного возраста.

В медицинском консультативно-диагностическом центре ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ (Новосибирск) проведено клинико-микробиологическое обследование и лечение 55 пациенток с КВВ, под-

твержденным микроскопическим методом и клинически. В исследование были включены пациентки репродуктивного возраста с КВВ. В качестве терапии был назначен Ломексин в форме 2% вагинального крема или вагинальных капсул по 1000 мг однократно на ночь. Клинико-лабораторное исследование проводилось до лечения и на 7-е сутки терапии. При первичном обращении 100% пациенток предъявляли жалобы на творожистые выделения, несколько реже — на зуд и жжение во влагалище (85 и 95% случаев соответственно).

Ломексин в форме 2% вагинального крема в качестве терапии КВВ был назначен 20 женщинам (по 5 г интравагинально однократно, на ночь, в течение 7 дней). Микробиологическое и клиническое излечение КВВ у женщин репродуктивного возраста составило 96,2% пациенток к 7-м суткам лечения. Во избежание реинфицирования рекомендовалось одновременно проводить лечение и полового партнера.

Ломексин в форме вагинальных капсул в дозе 1000 мг в качестве терапии КВВ был рекомендован 35 женщинам однократно. Через 1 нед вновь оценивали субъективные данные и результаты микроскопического исследования. Улучшение состояния большинства пациенток отметили уже на 3–4-е сутки лечения. Микологическая санация и полное клиническое выздоровление были достигнуты в 99,8% случаев. При микроскопическом исследовании положительная динамика также отмечена у большинства пациенток.

Жалобы отмечены в отдельных случаях: у 5% пациенток сохранился зуд, у 5% — отмечены незначительные выделения. Побочных эффектов в форме аллергических или местных реакций (жжение, зуд, раздражение в месте применения) не выявлено.

В соответствии с планом исследования во время первого визита пациенток к врачу исследовали свежий влагалищный мазок или проводили культуральное исследование для подтверждения вагинального кандидоза.

При этом не учитывали микстинфекции, включая ассоциацию КВВ с трихомонадной инфекцией и с инфекциями, вызванными *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, а также инфицирование другими условно-патогенными микроорганизмами (стрептококками, стафилококками).

Тем не менее эффективность препарата была очень высокой, что свидетельствует о воздействии фентиконазола не только на грибковую инфекцию, но и другие, ассоциированные с ней патогенные микроорганизмы.

Однократное применение удобно как для пациента, так и для врача, играет важную роль при вы-

боре препарата. В этом отношении *Ломексин* является примером инновационного подхода к фармакотерапии заболеваний. Данный препарат отвечает современным требованиям к эффективности и безопасности терапии. Применение вагинальных капсул или вагинального крема *Ломексин* позволяет в кратчайшие сроки избавиться от КВВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Veraldi S., Milani R.* Topical fenticonazole in dermatology and gynaecology. Current role in therapy. *Drugs* 2008; 68: 15: 2183—2194.
2. *Прилепская В.Н.* Вагинальный кандидоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, принципы терапии. *Контрацепция и здоровье женщины* 2002; 1: 3—8.
3. *Vyth J.L.* Understanding vulvodinia. *Austral J Dermatol* 2008; 39: 3: 139—148.
4. *Степанян А.В., Иванова И.И., Джобавя Э.М., Доброхотова Ю.Э.* Новое в лечении кандидозного вульвовагинита. *Вопр гинекол акуш и перинатол* 2012; 11: 3: 50—53.
5. *Иванова И.И., Степанян А.В., Джобавя Э.М., Доброхотова Ю.Э.* Опыт применения Ломексина (фентиконазола) в лечении кандидозного вульвовагинита. *Гинекология* 2012; 14: 1: 8—10.
6. *Mendling W.* Vulvovaginalmykosen. *Klinikum Frankfurt (Oder), Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt—Universität (Charite) zu Berlin. Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1998; 92: 3: 175—179.
7. *Periti P. et al.* Summary of Product Characteristics. *J Chemotherapy* 1999; 11: Suppl. 3: 3—42.