

УДК 616-035:616.62-.637

Ю.В. Тимченко*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ЗАСТОСУВАННЯ ІТРАКОНАЗОЛУ ПРИ СИСТЕМНОМУ ЛІКУВАННІ ГРИБКОВИХ КОЛЬПІТІВ У ПОЛІКЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

В сучасній гінекології актуальною проблемою є застосування нових лікарських препаратів для лікування хронічних грибових кольпітів та вульвовагінітів. Головними вимогами до препаратів залишаються висока ефективність і гарна переносимість. Досить перспективним напрямом вирішення цієї проблеми є використання препаратів ітраконазолу. В даній статті викладено результати клінічного дослідження, які дозволяють зазначити, що застосування протигрибового препарату «Ітракон», який вміщує активну діючу речовину ітраконазол, дає чітко визначений терапевтичний ефект та демонструє стійку переносимість у пацієнток.

Ключові слова: грибова інфекція, кольпіт, вульвовагініт, переносимість, ефективність, ітраконазол.

Запальні захворювання піхви (кольпіти і вульвовагініти) у жінок зустрічаються досить часто і становлять актуальну проблему клінічної гінекології [1, 2].

Механізм самоочищення піхви був сформований у процесі еволюції. Серед різних мікроорганізмів, що живуть у піхві здорової жінки, є так звані вагінальні палички, що виробляють молочну кислоту. А вона, у свою чергу, пригнічує ріст патогенної мікрофлори. Кисле середовище і висока здатність до регенерації слизової оболонки піхви забезпечують ефективний захист від мікробної агресії. Оновлення клітин слизової регулюється цілим спектром статевих гормонів, тому дисбаланс їх вмісту буде супроводжуватися порушенням регенерації слизової піхви, ослабленням механізмів її захисту і розмноженням хвороботворних мікроорганізмів, що потрапили в піхву ззовні або знаходились там раніше, але в кислому середовищі не мали можливості проявити свою агресивність [1, 3].

Розвиток запального процесу неминучий, коли в піхву потрапляє мікозна інфекція. Масованому їй зараженню не можуть протистояти захисні сили навіть цілком здорової жінки. Найбільш часто збудниками кольпіту мікозної етіології виявляються гриби роду *Candida*, а саме: *Candida albicans*, *Candida*

krusei, *Candida glabrata* [4]. Зараження може відбуватися як статевим шляхом, так і поза-статевим – при недотриманні жінкою гігієнічних правил (нерегулярний туалет статевих органів, рідка зміна білизни тощо).

Кольпіти і вульвовагініти клінічно проявляються значними виділеннями, що погано пахнуть, і в яких нерідко містяться домішки гною та крові. Виділення викликають подразнення слизової вульвовагінальної зони та шкіри промежини, що супроводжується печінням і болісним свербіжем у піхві та в ділянці зовнішніх статевих органів. Все це гнітюче діє на психіку жінки, викликає неприємні хворобливі відчуття під час інтимної близькості.

Захворювання загрожує ускладненнями, іноді вельми серйозними. Зі слизової оболонки піхви запальний процес може поширитися на сечовід (тоді частішає і стає болісним сечовипускання) та/або пряму кишку (у цих випадках з'являється свербіння в ділянці заднього проходу), а також на канал шийки матки, її порожнину та придатки. Це, у свою чергу, може стати причиною розвитку ерозії шийки матки, ендометриту та безпліддя. Вірогідність виникнення ускладнень безпосередньо залежить від тривалості захворювання, через що лікування необхідно почи-

© Ю.В. Тимченко, 2014

нати якомога раніше і проводити в повному обсязі [3].

Препарати, що застосовуються для лікування грибкових інфекцій, повинні бути ефективними та безпечними. У свою чергу, вони поділяються на системні та місцеві. Системні – це антимікотики в таблетках або капсулах, що приймаються ентерально і діють у першу чергу в кишечнику, а потім всмоктуються в кров і проникають в усі органи і тканини. Поза вагітністю такий прийом антимікотиків є основним і найрезультативнішим, оскільки основне вогнище грибів перебуває в кишечнику. І саме там потрібно їх знищувати в першу чергу. Крім того, навіть у піхві гриби живуть у товщі стінок, а місцеві препарати діють тільки на поверхні, зменшуючи прояви кандидозу, але не вбиваючи повністю його збудника. Місцеві антимікотики застосовуються у вигляді свічок, вагінальних таблеток та кремів. Топічне лікування може поєднуватися з системним, а під час вагітності є кращим завдяки безпечності по відношенню до плоду. Існує безліч препаратів і схем лікування урогенітального кандидозу. Однак поки немає якогось одного препарату, який би відповідав усім вимогам і мав стовідсоткову ефективність [1, 5].

Найбільш сучасним методом лікування хронічної мікозної інфекції є застосування системних протигрибкових засобів. До переваг системної терапії грибкових кольпітів і вульвовагінітів відносяться:

- зручність застосування препаратів;
- мінімальна тривалість лікування і доз при гострих формах;

- вплив на збудника будь-якої локалізації;
- високий протирецидивний ефект.

Використовувані протигрибкові препарати розподіляються на такі групи:

- антибіотики (ністатин, леворин, пімафуцин, амфотерицин В);
- імідазоли (клотримазол, кетоконазол, міконазол, еконазол);
- тріазоли (ітраконазол, флуконазол);
- комбіновані препарати (поліжинакс, кліон Д, пімафуорт, тержинан);
- інші препарати (циклопірокс, повідон-йод, гризеофульвін, нітрофунгін) [6, 7].

Властивість рівномірного розподілення в органи та тканини і вплив на збудника будь-якої локалізації патологічного процесу найбільш виражена у ітраконазолу.

Ітраконазол – протигрибковий засіб, похідне триазолу. Механізм його дії пов'язаний зі здатністю інгібувати цитохром Р450-залежні ферменти чутливих до нього грибів, що приводить до порушення синтезу ергостеролу клітинної стінки гриба. Має більш широкий спектр протигрибкової дії, ніж кетоконазол. Активний у відношенні *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Histoplasma capsulatum*, *Malassezia furfur*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* [4, 7]. Основними протипоказаннями до застосування є: одночасний прийом всередину терфенадину, астемізолу, мізоластину, цизаприду, дофетиліду, хінідину, пімозиду, симвастатину, ловастатину, мідазоламу або триазоламу; підвищена чутливість до ітраконазолу. При вагітності та годуванні груддю ітраконазол застосовують тільки при системних мікозах, коли очікуваний ефект терапії перевищує потенційний ризик для плоду.

Клінічний ефект, що досягається при застосуванні ітраконазолу, повною мірою виявляється через 2–4 тижні після закінчення терапії при мікозах шкіри та слизових оболонок. Максимальна біодоступність ітраконазолу відмічається при прийомі відразу після їжі. Після одноразового прийому максимальна концентрація ітраконазолу в плазмі крові досягається через 3–4 години. При тривалому застосуванні стабільна концентрація ітраконазолу в плазмі крові досягається через 1–2 тижні. З білками плазми крові зв'язується 99,8 % активної речовини. Ітраконазол розподіляється в різних тканинах організму, причому концентрація в легенях, нирках, печінці, кістках, шлунку, селезінці та скелетних м'язах у 2–3 рази перевищує концентрацію ітраконазолу в плазмі крові. Терапевтична концентрація ітраконазолу у шкірі і слизових оболонках зберігається протягом 2–4 тижнів після закінчення 4-тижневого курсу лікування. Терапевтична концентрація ітраконазолу в слизових оболонках досягається через 2 тижні після початку лікування і зберігається принаймні протягом 6 місяців після завершення 3-місячного курсу лікування. Ітраконазол проникає також у сальні і меншою мірою потові залози шкіри.

Препарат має ряд сприятливих фармакокінетичних властивостей, що підвищують його

го клінічну ефективність. Зокрема, він здатний вибірково накопичуватися в кератинізованих тканинах і слизових оболонках, де його терапевтичні концентрації підтримуються протягом 4 тижнів після закінчення прийому. Він кумулюється і в інших тканинах, найбільш схильних до грибкового ураження. Прикладом можуть бути легеневі тканини та органи генітального тракту, де концентрації препарату майже в 7 разів перевищують такі в плазмі крові. У запальних ексудатах рівні ітраконазолу в 3,5 разу перевищують плазмові. Препарат має тривалий період напіввиведення, який становить 20–30 годин, а при повторному застосуванні досягає 40 годин і більше. Це дозволяє підтримувати значні терапевтичні концентрації при одноразовому прийомі на добу [8, 9].

Від старіших представників азолів, наприклад кетоконазолу, ітраконазол вигідно відрізняється більш широким спектром дії і значно меншою токсичністю. До переваг ітраконазолу відноситься і рідкісний розвиток стійкості мікроорганізмів до нього. До цього слід додати, що ітраконазол був першим препаратом, дозволеним для лікування тяжких грибкових захворювань у пацієнтів з пониженою імунною відповіддю, наприклад, у хворих на СНІД.

Метою нашого дослідження стало вивчення в клінічних умовах ефективності та переносимості ітраконазолу при лікуванні хронічних кольпітів і вульвовагінітів грибкової етіології у жінок фертильного віку.

Матеріал і методи. Клінічне дослідження було проведено у формі відкритого дослідження [10] згідно з протоколом, схваленим локальним етичним комітетом Національного фармацевтичного університету (м. Харків) [11], на базі університетської клініки Харківського національного медичного університету (НПМЦ ХНМУ). Предметом дослідження була фармакологічна дія ітраконазолу. Застосовуваним протигрибковим препаратом був обраний пероральний препарат «Ітракон» у формі капсул, що містять 0,1 г ітраконазолу. За період з січня 2010 року по червень 2013 року під медичним наглядом перебували 64 пацієнтки віком від 18 до 46 років, що страждали на хронічні грибкові кольпіти і вульвовагініти, у зв'язку з чим отримували амбулаторне лікування. Критеріями виклю-

чення з дослідження були вагітність, період лактації, наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, попередня антибактеріальна терапія. Клінічне дослідження включало період обстеження і період прийому препарату. Клінічну картину оцінювали на підставі скарг пацієнтки, даних клінічного огляду та лабораторного дослідження.

Всі пацієнтки приймали препарат перорально по 1 капсулі 100 мг 2 рази на день після їжі. Загальна тривалість лікування становила 6–7 днів. Після закінчення курсу лікування проводилося повторне обстеження пацієнтки. Всі отримані дані вносилися в амбулаторну картку та індивідуальну реєстраційну форму. Дослідження проводилося з урахуванням комплаєнтності хворих з обов'язковим контролем виконання призначень. На всіх етапах дослідження пацієнтки отримували базисну терапію за винятком вагінальних лікарських форм препаратів.

Показником ефективності лікування була оцінка, дана лікарем-дослідником на підставі суб'єктивних відчуттів пацієнток з урахуванням даних об'єктивного обстеження. При опитуванні хворої враховувалися ступінь прояву у балах таких ознак, як: біль у ділянці вульви і промежини; печіння і свербіж у піхві; слизові виділення з піхви і неприємний запах при білях; прискорене і хворобливе сечовипускання.

Бальна оцінка прояву ознак проводилася за такою шкалою: 0 – відсутність симптомів; 1 – незначний прояв; 2 – помірний прояв; 3 – значний прояв.

Після закінчення курсу прийому препарату «Ітракон» пацієнтка оцінювала свій стан за такою суб'єктивної шкалою:

- значне зменшення прояву суб'єктивних скарг;
- зменшення прояву суб'єктивних скарг;
- відсутність змін;
- збільшення прояву суб'єктивних скарг.

Дані клінічного огляду в обов'язковому порядку доповнювали мікроскопічним дослідженням мазків з піхви. Мікроскопічну картину оцінювали за наявності ключових клітин, лейкоцитарної реакції і мікозної інфекції.

Переносимість капсул «Ітракон» оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, які повідомлялись пацієнтками. До

цього долучали об'єктивні дані, отримані дослідником у процесі спостереження. Враховувалася також динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Результати та їх обговорення. Результати протигрибкової терапії оцінювали за динамікою клінічних симптомів кольпіту і вульвовагініту у спостережуваних пацієток з хронічною мікозною інфекцією під впливом прийому капсул «Ітракон» (табл. 1, 2).

Як впливає з даних табл. 1, усіх хворих до початку прийому препарату «Ітраконазол» турбували біль і печіння в ділянці вульви і промежини. Майже всіх пацієток (61 жінка; 95,3 %) також турбували печіння і свербіж у піхві. Слизові виділення з піхви і неприємний запах при білях відмічали у себе 62 (96,8 %) жінки. Дещо рідше зустрічався такий симптом захворювання, як часте і болісне сечовипускання, – 52 (81,3 %) пацієтки. Необхідно відмітити, що симптоми захворювання пере-

Таблиця 1. Динаміка симптомів кольпіту під впливом прийому капсул «Ітракон»

Ознаки захворювання і ступінь їх прояву	Візити (точки спостереження)			
	початок прийому, візит 1	3-й день, візит 2	6-7-й день, візит 3	
			абс.	% виявлення
Біль у зоні вульви і промежини				
відсутність	1	21	43	67,2
незначний	14	19	11	17,2
помірний	24	15	7	10,9
значний	25	9	3	4,7
Печіння і свербіж у піхві				
відсутні	3	31	52	81,3
незначні	14	17	8	12,5
помірні	26	9	2	3,1
значні	21	7	2	3,1
Наявність виділень з піхви і відчуття стійкого запаху при білях				
відсутність	2	31	51	79,7
незначні	15	19	9	14,1
помірні	25	8	2	3,1
значні	22	6	2	3,1
Часте і болісне сечовипускання				
відсутнє	12	41	51	79,7
незначне	21	11	10	15,6
помірне	20	7	2	3,1
значне	11	5	1	1,6

Таблиця 2. Динаміка показників бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень хворих, які отримували капсули «Ітракон»

Досліджуваний показник	До прийому препарату «Ітракон»	Після прийому препарату «Ітракон»
Кількість лейкоцитів у полі зору	(8–10)±1,7	(2–3)±1,6*
Наявність мікозної інфекції	Виявлення спор і ниток псевдоміцелію грибів	Виявлено
Наявність кишкової палички	(10–15)±0,5	(5–6)±0,5*
Наявність лактобацил	(25–35)±0,5	(60–80)±0,5*

* $p < 0,05$ по відношенню до вихідних даних.

важно були виражені значно: біль і печіння в ділянці вульви і промежини у 25 (39,1 %) випадках, печіння і свербіж у піхви – у 21 (32,8 %), слизові виділення з піхви – у 22 (34,3 %), а часте і болісне сечовипускання – в 11 (17,2 %).

У дослідженні продемонстровано, що використання капсул «Ітракон» як монопрепарату приводило до зменшення клінічних проявів кольпіту і вульвовагініту у переважної кількості досліджуваних пацієнок. На третій день прийому більш ніж наполовину зменшилася кількість пацієнок зі значним проявом симптомів і різко зросла кількість випадків відсутності основних ознак захворювання.

До закінчення лікування (на 6–7-й день прийому) клінічні ознаки кольпіту і вульвовагініту були відсутні або проявлялися незначно у переважної більшості пацієнок – від 84,4 до 93,8 % обстеженого контингенту, а значний прояв симптомів залишався не більш ніж у 4,7 % спостережень. Отже, показник ефективності ітраконазолу, застосованого у вигляді пероральних капсул «Ітракон», становив від 84,4 до 93,8 %.

На підставі аналізу динаміки клінічних проявів грибкового кольпіту під впливом препарату дійшли висновку, що практично в усіх випадках спостережень переносимість слід оцінювати відповідно до шкали як «добро».

Відомості про динаміку показників бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень у хворих подано в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, в динаміці відмічалось значне поліпшення показників бактеріоскопічного дослідження вагінальних мазків. Зникав «запальний тип» мазка (зменшувалась кількість лейкоцитів у полі зору), зростала кількість лактобацил. У двох випадках з трьох при поєднаному грибковому і запальному кольпіті після курсу лікування в мазках повністю зникли спори грибів.

Переносимість капсул «Ітракон» з рівнем «добра» встановлена у 61 пацієнтки з 64 включених у клінічне дослідження, що становить 95,3 %.

Слід зазначити, що препарати для лікування запальних захворювань піхви, що викликані мікозними інфекціями, досить широко представлені на фармацевтичному ринку

України [8]. Велику групу становлять препарати ітраконазолу, які справляють проти-грибковий ефект: «Ітракон» (Фармак), «Ітрал» (Ameda Pharma), «Фуніт» (Nobel); «Ізол» (Marksans Pharma); «Ітрасін» (Maty); «Ітругар» (Ananta Medicare), «Мікокур» (Фарма Лайф), «Орунгал» (Janssen), «Спорагал» (Фарма Старт); «Есзол» (Кусум Хелтхкер Пвт. Лтд.) [12–14]. Ефективність групи проти-грибкових лікарських засобів не викликає сумнівів, але має місце швидкий розвиток стійкості мікрофлори до них. Для всіх зазначених препаратів характерна виражена активність, але вузький спектр дії (тільки анти-мікотичний).

Підвищенню ефективності клінічного застосування проти-грибкового препарату сприятимуть рекомендації з фармацевтичної опіки.

Фармацевтична опіка пацієнок при прийомі препарату «Ітракон» [4] така:

- Для оптимальної абсорбції препарату необхідно застосовувати капсули «Ітракон» відразу після прийому висококалорійної їжі. Капсули слід ковтати цілими.

- Слід підтримувати загальний імунний статус організму, що буде позитивно впливати на нормалізацію вагінальної флори.

- Препарат «Ітракон» містить цукор, що слід враховувати при застосуванні його хворим на цукровий діабет.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні ітраконазолу та блокаторів кальцієвих каналів, а також статинів.

Враховуючи фармакокінетичні особливості препарату, «Ітракон» не рекомендується для первинної терапії невідкладних станів, що викликані системними грибковими інфекціями.

- Жінкам репродуктивного віку, які приймають капсули «Ітракон», слід застосовувати надійні засоби контрацепції протягом усього курсу лікування до настання першої менструації після його завершення.

- При вагітності слід перенести лікування на більш віддалений період.

Висновки

1. Встановлено високу ефективність (до 93,8 %) дії ітраконазолу при лікуванні хронічних вульвовагінальних кандидозів. Ітраконазол забезпечує ерадикацію патогенних кандидат, що дає можливість лікування хроніч-

них мікозних кольпітів і вульвовагінітів без попереднього визначення підвиду грибів.

2. Доведена хороша переносимість препарату «Ітракон» при застосуванні пацієнтками з хронічними грибковими кольпітами і вульвовагінітами, – 95,3 %.

3. Згідно з критеріями, поданими в даному дослідженні, препарат «Ітракон» може бути рекомендований до широкого застосування для лікування жінок фертильного віку, які страждають на хронічні грибкові кольпіти і вульвовагініти.

Список літератури

1. Поликлиническая гинекология / [под ред. В. Н. Прилепской]. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с.
2. Серов В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник // Новости медицины и фармации. Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2010. – № 317. – С. 21–30.
3. Сметник В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : МИА, 2006. – 632 с.
4. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е. Ф. Кира. – М. : МИА, 2012. – 472 с.
5. Манухин И. Б. Опыт клинического применения препарата «Румикоз» в лечении острого кандидозного вульвовагинита / И. Б. Манухин, Т. П. Захарова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 19–22.
6. Клинические испытания лекарств / под ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – К. : МОРИОН, 2006. – 456 с.
7. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / [под ред. В. Е. Радзинского]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.
8. Компендиум – лекарственные препараты / [под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова]. – К. : МОРИОН, 2013. – 2270 с.
9. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа : <http://www.vidal.ru/>.
10. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики : Наказ МОЗ України від 13 лютого 2006 р. № 66. – Режим доступу : www.ligazakon.ua.
11. Про затвердження Переліку лікувально-профілактичних закладів, у яких можуть проводитись клінічні випробування лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 11 вересня 2006 р. № 560. – Режим доступу : www.ligazakon.ua.
12. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанови з клінічних досліджень / Настанова 42-7.0:2005 ; [розроб. В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін.]. – [2-ге вид., офіц., стереотипне]. – К. : МОЗ України, 2006. – VI, 39 с.
13. Фармацевтична енциклопедія / [голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних]. – К. : МОРИОН, Ф24, 2005. – 848 с.
14. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush) (Cochrane Review) / M. C. Watson, J. M. Grimshaw, C. M. Bond [et al.] // The Cochrane Library. – 2001. – Issue 2.

Ю.В. Тимченко

ПРИМЕНЕНИЕ ИТРАКОНАЗОЛА ПРИ СИСТЕМНОМ ЛЕЧЕНИИ ГРИБКОВЫХ КОЛЬПИТОВ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Актуальной проблемой для современной гинекологии является применение новых лекарственных средств для лечения хронических вульвовагинальных кандидозов. Главными требованиями к препаратам являются высокая эффективность и хорошая переносимость. Перспективным направлением решения данной проблемы является использование препаратов итраконазола. В настоящей статье представлены результаты клинического исследования,

позволяющие заключить, что применение противогрибкового препарата «Итракон», который содержит активное вещество итраконазол, оказывает выраженный терапевтический эффект и демонстрирует устойчивую переносимость у пациенток.

Ключевые слова: микозная инфекция, кольпит, вульвовагинит, переносимость, эффективность, итраконазол.

Yu. V. Timchenko

ITRACONAZOLE USE IN THE SYSTEM TREATMENT OF THE MYCOTIC COLPITIS IN AMBULATORY PRACTICE

The actual problem for modern gynecology is applying of new medications for the treatment of chronic vulvovaginal candidiasis. The main requirements for drugs are high efficacy and good tolerability. A promising direction for solving this problem is the use of itraconazole medications. The results of clinical studies is presented in this paper and suggested that the use of an antifungal drug «Itrakon», which contains the active ingredient Itraconazole, has a pronounced therapeutic effect and demonstrated stable tolerability for patients.

Key words: mycotic infection, colpitis, vulvovaginitis, tolerability, efficiency, Itraconazole.

Поступила 24.03.14