

Prvé klinické skúsenosti s flukonazolom (Diflucan[®] 150) v liečbe akútnych a recidivujúcich vulvovaginálnych kandidóz

Michal Kliment, Dušan Mašura, ¹Pavol Kertys, Anna Boháčiková

Our first experience with Diflucan[®] 150 in the treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidiasis

Súhrn

Autori uverejňujú svoje prvé skúsenosti s použitím flukonazolu – systémovo účinkujúceho triazolového antimykotika (Diflucan[®] 150), v liečbe akútnych aj chronicky prebiehajúcich, recidivujúcich vulvovaginálnych kandidóz. Na špecializovanej ambulancii zameranej na liečbu chronických gynecologických zápalov, ako aj na ambulancii pre diagnostiku a liečbu STD, použili jednorázovú dávku Diflucan[®] 150 u 9 pacientok s akútnou mykotickou prvoinfekciou a u 15 pacientok s chronickou formou recidivujúcej vulvovaginálnej kandidózy. Úspech liečby posudzovali podľa dĺžky bezpríznakového obdobia. V prvej skupine pacientok jednorázová dávka plne nahradila lokálnu liečbu, pričom v sledovanom období nedošlo k žiadnej recidíve. V druhej skupine jednorázová dávka flukonazolu nielen že potvrdila minimálne takú úspešnosť ako lokálna terapia, ale u vyše 50 % pacientok sa predĺžilo bezpríznakové obdobie na viac ako o polovicu (z 3–4 mesiacov na viac ako 6 mesiacov). U 33 % pacientok pretrvávalo bezpríznakové obdobie ešte v čase spracovania výsledkov. U 46,6 % pacientok s chronickou recidivujúcou formou vulvovaginálnej kandidózy jednorázové podanie Diflucan[®] 150 nevedlo k predĺženiu doby remisie oproti obdobiu, kedy boli liečené lokálnou antimykotickou terapiou. U tejto skupiny pacientok sa však potvrdili rôzne imunologické poruchy. Opakované podanie Diflucan[®] spojeného s liečbou, ktorú ordinoval imunológ, však zásadne predĺžilo bezpríznakové obdobie aj u tejto rizikovej skupiny žien. U pacientok nezaznamenali žiadne nežiadúce účinky. Vzhľadom na obvykle lepšie tolerovanie systémovej – perorálnej liečby oproti lokálnej, upozorňujú autori v závere svojej práce na možný tlak zo strany pacientok, na predpisovanie niektorého z triazolov, ako lieku prvej voľby (*tab. 5, lit. 5*).

Kľúčové slová: Diflucan[®] 150, vulvovaginálna kandidóza, antimykotická liečba.

Summary

Authors present their first experience with the use of Fluconazol – oral triazol antimycotics – in acute and recurrent vulvovaginal candidiasis. The treatment was performed on out patient basis at specialised out-patient department concentrated at gynaecological infections. Single dose of Fluconazol (Diflucan[®] 150 mg) was given to 9 patients with acute mycotic infection and 15 patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. The length of symptomless period was evaluated. Group I: single dose of Diflucan[®] 150 mg replaced local therapy in full. There were no recurrent cases. Group II: Single dose confirmed its sufficiency not only over local therapy, but symptomless period in 50 % of patients has extended from 3–4 month to more than 6 months (33 % patients at time of this study were without any symptoms). 46 % patients with recurrent vulvovaginal candidiasis did not differ from local antimycotics therapy group when treated with single Diflucan[®] 150 mg. This group was characterized with increase of different types of immunological defects. Repeated single dose treatment (Diflucan[®] 150 mg) among this group of patients connected with therapy ordered by immunologist, extended symptomless period significantly. No side effects were noticed. As far as single dose seems to be better tolerated by patients – we can expect pressure from them to use oral single treatment (e.g. Diflucan[®] 150 mg) as first choice medicine (*Tab. 5, Ref. 5*).

Key words: Diflucan[®] 150, vulvovaginal candidiosis, antimycotic therapy.

Prakt. Gynek., 4, 1997, č. 3.

Klinika ženských chorôb Dérerovej NsP, Bratislava
¹Oddelenie klinickej imunológie a alergológie Fakultnej NsP, Bratislava

Adresa: MUDr. M. Kliment, CSc., Klinika ženských chorôb, Dérerova NsP, Limbová ul. 5, 833 05 Bratislava, Slovensko

Úvod

Recidivujúca vulvovaginálna kandidóza (RVK) patrí medzi najčastejšie infekcie dolnej časti ženských genitálií, ktorú spôsobujú asporogénne, imperfektné a fakultatívne patogén-

ne kvasinky rodu *Candida*, obvykle druh *Candida albicans*. (1) V poslednej dobe sa zjavujú správy o zvyšovaní % infekcií spôsobených iným druhom kandydy (*Candida glabrata*, *Candida cerevesiae*, *Candida tropicalis*) (1, 2). Po diagnostikovaní tohto ochorenia sa pre liečbu ponúka veľké množstvo účinných antimykotických preparátov, podávaných hlavne lokálne (polyény a imidazoly) (4).

Problémom v súčasnej dobe nie je nedostatok účinných liekov, ale stúpajúci počet recidív. Výskumy sa zaoberajú ich príčinami a postupne sa podarilo zistiť rôzne rizikové faktory, často spôsobujúce sekundárny deficit prevažne lokálnej slizničnej imunity alebo alergizujúce pacientky, medzi ktoré patrí nevyvážený diabetes, tehotnosť, podávanie hormonálnej antikoncepcie s obsahom estrogénov, užívanie kortikosteroidov, širokospektrálnych antibiotík, nevzdušné, potivé prádlo hlavne zo syntetických látok, lokálna precitlivosť a alergické reakcie na kozmetické prípravky napr. komerčné telové šampóny, silne chlórovaná voda, imunosupresívna liečba a AIDS.

Za jeden z najdôležitejších rizikových faktorov sa však považuje perzistencia kandydy v hlbších vrstvách vaginálnej sliznice, ktorá nebola liečebne ovplyvnená lokálne podávanými antimykotikami, ako aj perzistencia kandydy v GIT – s rizikom reinfekcie (3). Aj toto zistenie bolo dôvodom pre stále častejšie používanie – nielen v liečbe chronických recidivujúcich kandidových vulvovaginitíd – perorálnej, systémovo účinkujúcej terapie. Problémom celkovej antimykotickej terapie bola donedávna nielen cena preparátov, ale veľké % nežiadúcich účinkov, hlavne ich hepatotoxicita. Objavenie triazolovej skupiny antimykotík (Itraconazol, Ketokonazol, Flukonazol), znamenalo prevrat v možnostiach celkovej terapie, nielen pre ich účinnosť ale hlavne u flukonazolu aj pre dobrú toleranciu preparátu (5). Mnohí autori za hlavnú výhodu tejto terapie považujú fakt, že jednorazová perorálna liečba nahradí aj dlhodobjšiu lokálnu liečbu a považujú flukonazol za liek prvej voľby pri liečbe kandidovej vulvovaginitídy.

V ambulanciách Kliniky ženských chorôb Déerovej NsP sledujúcich sexuálne prenosné ochorenia, ako aj chronické zápaly vonkajších a vnútorných genitálií, sme tiež v poslednom období začali používať v rámci terapeutického algoritmu aj perorálny fluconazol – Diflucan[®] 150. V jednej z týchto ambulancií sa koncentrujú chronické kolpitídy z rôznych gynekologických ambulancií Bratislavy a okolia. Na základe údajov z ambulantných záznamov vyhodnocujeme prínos zavedenia Diflucan[®] 150 pre úspech liečby akútnych aj chronických – recidivujúcich foriem kandidovej vulvovaginitídy. Úspešnosť posudzujeme hlavne na základe dĺžky remisie, ktorú sa podarilo dosiahnuť po podaní Diflucan[®] 150, oproti predchádzajúcej, prevažne lokálnej terapii.

Materiál a metódy

Vyhodnocujeme ambulantné údaje 62 pacientok s chronickou, recidivujúcou formou kolpitídy, ktoré navštívili am-

Tab. 1. Niektoré izolované patogény v súboroch recidivujúcich kolpitíd (n=62)

Typ infekcie	Počet pacientok	%
<i>Candida</i>	37	59,7
Chlamýdia	9	14,5
Mykoplazmy a ureaplazmy	7	11,3
Kvapavka	1	1,6

bulanciu pre chronické formy gynekologického zápalu od januára 1994 do 29. apríla 1996 (tab. 1). Tieto pacientky boli odoslané na našu ambulanciu z obvodných gynekologických ambulancií, kde boli dovtedy neúspešne liečené. 37 z nich bolo liečených na chronickú recidivujúcu formu kandidovej vulvovaginitídy. Vyhodnocujeme efekt jednorázového perorálneho podania Diflucan[®] 150 u 15 pacientok z tejto skupiny. Ostatné pacientky s kandidovou vulvovaginitídou boli liečené lokálne alebo im boli podávané iné systémovo pôsobiace antimykotiká.

Keďže z inej ambulancie našej kliniky – pre sexuálne prenosné ochorenia – máme dokumentované jednorázové perorálne podávanie Diflucan[®] 150 u 9 pacientok s akútne prebiehajúcou zmiešanou infekciou pošvy, kde bola diagnostikovaná aj kandida, vyhodnocujeme jeho terapeutický efekt aj u tejto skupiny žien.

Diagnostický a terapeutický algoritmus

Diagnostická schéma začína odobratím kultivácií na Diamandovo tekuté médium a parazitologickým vyšetrením. (Štandardne zabezpečujeme aj kultivácie na izoláciu kvapavky a nešpecifickej flóry ako aj izoláciu chlamýdií, mykoplaziem a ureaplaziem). V anamnéze pýtame po diabete v rodine a ordinujeme GTT, pýtame sa na spôsob antikoncepcie, špeciálne na hormonálnu kombinovanú antikoncepciu alebo užívanie kortikosteroidov. Ordinujeme HIV test (so súhlasom pacientky), pýtame sa na druh spodnej bielizne a prostriedky osobnej hygieny, doplníme alergologickú anamnézu. Súčasťou vyšetrenia býva imunoskin test na skríning imunologických porúch. U pacientok s podozrením na poruchu imunologickej odpovede ordinujeme imunologické vyšetrenie.

V terapii sme doteraz používali bežné lokálne antimykotiká, pričom sme sa sústreďovali aj na odstraňovanie rizikových faktorov a ich liečbu. Súčasťou liečebného algoritmu je aj dietetický režim s obmedzením cukrov aj u pacientok, kde sa diabetes jednoznačne nedokázal. Sprievodnú bakteriálnu, patogénnu flóru liečime podľa citlivosti celkovo alebo lokálne. Pacientky s dokázanou formou imunitnej poruchy sú liečené imunológom. V niektorých prípadoch sme odporučili zmeniť druh antikoncepcnej metódy.

Tab. 2. Potvrdené rizikové faktory v súbore RVK (n=37)

Typ rizikového faktora	Počet pacientok	%
Porucha imunity	16	43,24
Diabetes mellitus	2	5,40

Charakteristika súborov

Zo 62 pacientok s chronickou formou kolpitídy, ktoré navštevujú ambulanciu pre gynekologický zápal na Klinike ženských chorôb Dérerovej NsP, malo 37 chronickú recidivujúcu kandidovú vulvovaginitídu, čo je 59,7 % zo všetkých recidivujúcich kolpitíd. Chlamýdiová infekcia bola potvrdená u 9 pacientok, čo je 14,5 %, pozitívna izolácia mykoplaziem a ureaplaziem bola u 7 pacientok, čo je 11,3 %. U jednej pacientky bola diagnostikovaná kvapavka (1,6 %). Z 37 pacientok, ktoré sledujeme pre chronickú, recidivujúcu formu kandidovej vulvovaginitídy, má 16 pacientok potvrdenú imunologickú poruchu (43,24 %). Medzi imunologickými diagnózami dominujú poruchy T-bunkovej imunity, znížená cídna schopnosť polymorfonukleárných leukocytov (PMN), alergické reakcie na kandidín a rôzne kovy. 2-krát bol diagnostikovaný

Tab. 3. Efekt jednorazového podania Diflucan® – u 150 v súbore akútnej kandidovej vulvovaginitídy (n=9)

Terapeutický efekt	Počet pacientok	%
Doteraz trvajúca remisia 6-15 mes.	9	100

Tab. 4. Efekt jednorazového podania Diflucan® – u 150 v súbore RVK (n=15)

Terapeutický efekt	Počet pacientok	%
Doteraz trvajúca remisia 6-15 mes.	5	33,3
Predĺženie remisie z 3 na 6 mes.	3	20,0
Bez predĺženia obdobia remisie (<4 mes.)	7	46,6

Tab. 5. Terapeutický efekt opakovaného podania Diflucan® 150 v súbore RVK (n=7)

Terapeutický efekt	Počet pacientok	%
Doteraz trvajúca remisia (9 mes.)	1	14,3
Predĺženie remisie z 3 na 6 mes.	4	57,4
Bez predĺženia obdobia remisie (< 4 mes.)	1	14,3
Burning vulva syndróm	1	14,3

diabetes (5,4 %) (tab. 2). Priemerný vek pacientok s chronickou kandidovou vulvovaginitídou bol 32,6 r. (19-59 r.).

V skupine pacientok s chronickou formou kandidovej vulvovaginitídy bol priemerný počet recidív 3-4-krát do roka. Diflucan® 150 tbl. nebol ordinovaný ako liečba prvej voľby, ale až po zlyhaní iných liečebných schém. Súčasťou liečebnej schémy s Diflucan® 150 bola aj liečba sprievodnej bakteriálnej flóry a imunoterapia. Z imunoterapie podával imunológ v závislosti na zistenej patológii antihistaminiká, autovakcínu alebo transfer faktor. Na úpravu pošvovej biocenózy po skončení liečby sme podávali Fermalac.

Medzi 9 pacientkami s akútnou formou kandidovej vulvovaginitídy sme okrem bakteriálnej vaginózy u jednej pacientky nezistili žiadny rizikový faktor. Priemerný vek bol nižší ako v skupine s chronickou recidivujúcou formou infekcie 25,7 r. (17-38 r.). Išlo o zmiešané infekcie, kde okrem kandidy dominoval *Streptococcus agalactiae* a *E. coli*. 2-krát sme zistili pozitívny test na bakteriálnu vaginózu. V tejto skupine bol Diflucan® 150 použitý ako liek prvej voľby. Na skrátenie obdobia akútnych príznakov bol v úvode terapie lokálne jednorázovo aplikovaný borax glycerín a zároveň sme liečili aj sprievodnú flóru.

Výsledky

I. V skupine pacientok s akútnou formou kandidovej vulvovaginitídy sme po jednorazovej perorálnej terapii Diflucan® 150, ktorá bola kombinovaná protibakteriálnou liečbou, doteraz nezaznamenali žiadnu recidívu v dĺžke od 6 mesiacov do 1,5 roka (tab. 3).

II. V skupine 15 žien s chronickou recidivujúcou formou kandidovej vulvovaginitídy sme po jednorazovej perorálnej liečbe Diflucan® 150, kombinovanej ev. s imunologickou terapiou pri zistení patológie, cielenou antibakteriálnou liečbou a dietetickým režimom, zistili nasledujúce výsledky:

1. U 5 pacientok zo skupiny 15 chronických recidivujúcich kandidových vulvovaginitíd (33,3 %), jednorazové, perorálne podanie Diflucan® 150 viedlo k doteraz trvajúcej remisii, ktorá je dlhšia ako 6 mesiacov (6-15 mesiacov).

2. U 3 pacientok zo skupiny chronických, recidivujúcich kandidových vulvovaginitíd (20 %) stačilo jednorazové perorálne podanie Diflucan® 150 predĺžiť obdobie remisie z 3-4 mesiacov minimálne na dvojnásobok – teda 6 mesiacov, po ktorom však došlo k recidíve ochorenia.

3. Jednorazové perorálne podanie Diflucan® 150 nepredĺžilo obdobie remisie u 7 pacientok, čo je 46,6 %. Terapeutický efekt sa v týchto prípadoch nelíšil od lokálnej terapie (tab. 4). U týchto pacientok sme však diagnostikovali niektorú z vyššie uvedených imunologických porúch. Dve z nich mali zavedené vnútro maternicové teliesko a imunológ signalizoval nielen alergickú reakciu na *Candida albicans*, ale aj na niektoré kovy. Z tohto dôvodu odporučil extrakciu telieska. Imunologická liečba spojená s extrakciou telieska a opako-

vaným jednorazovým perorálnym podaním Diflucan[®] 150 viedla k zlepšeniu terapeutického výsledku u jednej pacientky k predĺženiu remisie z 3 mesiacov na obdobie vyše 6 mesiacov a u druhej pacientky pretrvávala remisia doteraz, čo je už vyše 9 mesiacov. U ďalších 3 pacientok imunoterapia spojená s opakovaným podaním Diflucan[®] 150 viedla tiež buď k predĺženiu doby remisie na obdobie vyše 6 mesiacov u jednej z nich, na obdobie vyše 9 mesiacov u druhej a na obdobie vyše jedného roka u tretej. Jedna z pacientok užíva v súčasnosti dlhodobú lokálnu preventívnu schému iným preparátom.

Poslednú z tejto skupiny 7 pacientok, kde perorálne podanie jednej dávky Diflucan[®] 150 neznamenal ústup subjektívnych ťažkostí, nemožno považovať za neúspech liečby, pretože kultivačne sa opakovane *Candida* nepodarilo dokázať a v súčasnosti je sledovaná pre pruritus vulvy a neurčité trofické zmeny s diagnózou „Burning vulva syndróm (tab. 5).

U našich pacientok sme po jednorazovom perorálnom podaní Diflucan[®] 150 nezaznamenali žiadne nepriaznivé vedľajšie účinky.

Diskusia

Zavedenie triazolovej skupiny antimykotík do terapeutického algoritmu sa považuje za rozšírenie terapeutických možností pri kandidových infekciách pošvy. U našich pacientok s akútnou formou tohto ochorenia jednorazová perorálna dávka Diflucan[®] 150 plne nahradila lokálne podávané lieky, pričom sme za sledované obdobie 6 mesiacov až 1,5 roka nepozorovali žiadnu recidívu.

U chronických recidivujúcich foriem kandidovej vulvovaginitídy znamenalo podanie jednorazového perorálneho Diflucan[®] 150 do terapeutického algoritmu v 53,3 % predĺženie bezpríznakového obdobia minimálne na dvojnásobok oproti predchádzajúcemu obdobiu, pričom u 33,3 % pretrvávala terapeutický efekt doteraz. U 46,6 % našich pacientok nevedelo jednorazové perorálne podanie Diflucan[®] 150 k predĺženiu bezpríznakového obdobia. Išlo o imunologicky postihnuté pacientky a komplexná liečba odporúčená imunológom, s opakovaným podaním Diflucan[®] 150 viedla k predĺženiu bezpríznakového obdobia, pričom u jednej z týchto pacientok pretrvávala terapeutický efekt doteraz, čo je už vyše 9 mesiacov.

Záver

Pri chronických recidivujúcich formách kandidovej vulvovaginitídy má úlohu množstvo rizikových faktorov, pričom za jeden z najdôležitejších dôvodov častých recidív sa považujú lokálnou liečbou neovplyvnené v hlbších vrstvách sliznice pošvy a v GIT prežívajúce kandidy. Uvedený stav možno pomerne často úspešne riešiť aj dlhodobou liečebnou sché-

mou s podávaním nevstrebateľných antimykotík perorálne a mnohomasážnou terapiou podávanou lokálne – vaginálne, hlavne v období tesne po menštruácii. Tento postup však pacientky často odmietajú a tak sa na recidívach podpisuje aj zlá compliance lokálnej liečby. Donedávna používané systémovo účinkujúce antimykotiká boli horšie tolerované a hepatotoxické.

Diflucan[®] 150 je prípravkom, ktorý rozširuje spektrum našich antimykotík. Účinkuje systémovo a nie je hepatotoxický. O tom či sa pre naše ambulancie stane liekom prvej voľby aj v liečbe akútnych kandidových infekcií pošvy rozhodnú zrejme porovnávania vzťahu cost/benefit. Z našich skúseností vyplýva, že pri chronicky prebiehajúcich – recidivujúcich formách kandidovej vulvovaginitídy jednorazové podanie tohto prípravku nie je vždy dostatočné. V našom súbore u 46,6 % pacientok táto dávka nestačila. Jednorazová dávka však potvrdila minimálne takú istú účinnosť ako lokálna liečba a u vyše 50 % pacientok sa po jeho jednorazovom podaní predĺžilo bezpríznakové obdobie o viac ako o polovicu (vyše 6 mesiacov). Dôležitá je jeho dobrá tolerancia aj v porovnaní s inými perorálne podávanými preparátmi.

V súčasnosti si ľudia na celom svete stále viac uvedomujú význam kvality svojho individuálneho života. Nielen ťažkosti vyplývajúce z mykotickej kolpitídy, ale aj potreba dlhodobej lokálnej liečby, narušuje často partnerské vzťahy. To je jeden z dôvodov, prečo sa stále viac žien dožaduje jednoduchšej a subjektívne menej zatažujúcej perorálnej liečby. Možno očakávať, že aj u nás budeme v blízkej budúcnosti vystavení podobnému tlaku zo strany našich pacientok.

Literatúra

1. **Mendling W.:** Vulvovaginálna mykóza – imunologický a terapeutický problém, *Praktická gynekológia*, 2, 1995, č.4, s. 177–181.
2. **Nyirjesy P., Seeney S.M., Terry Grody M.H., Jordan C.A., Buckley H.R.:** Chronic fungal vaginitis: The value of cultures. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 1995, 173: s. 820–823.
3. **Phillips R.J.M., Watson S.A., McKay F.F.:** An open multicentre study of the efficacy and safety of single dose of fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. *BJGP*, June 1990, Vol. 44, č. 6, s. 219–222.
4. **Rees T., Phillips R.:** Multicenter comparison of one – day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1992, 37, (Suppl): s. 33–38.
5. **Rubin P.C., Wilton V.L., Inman W.H.W.:** Fluconazole and pregnancy: results of prescription event – monitoring study. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1992, 37 (Suppl): s. 25–27.

Do redakcie došlo 20.6.1997.