

Liečba chronických a recidivujúcich vulvovaginálnych kandidóz opakovaným podávaním Diflucanu^R (flukonazol) – prvé klinické skúsenosti

Juraj Šimko, Karol Igor Holomáň, Marián Križko, Robert Paldia

Treatment of Chronic and Recidiving Vulvovaginal Candidosis by Repeated Application of Diflucan^R (fluconazol) – First Clinical Experience

Súhrn

Perorálne podávané systémové antimykotiká sa stávajú metódou voľby pri liečení chronických vulvovaginálnych kandidóz. Sú nielen lepšie prijímané pacientkami, ale aj ich terapeutický efekt je výraznejší ako pri lokálnej terapii. Autori prezentujú svoje prvé skúsenosti s dlhodobým podávaním Diflucanu^R pri liečbe pacientok s takouto diagnózou. Podávali Diflucan^R 150 mg 1x mesačne na štvrtý deň menštruačného cyklu po dobu 6 mesiacov.

U všetkých pacientok zaznamenali ústup infekcie, pričom najdlhšie sledovaná pacientka je v remisii už 24 mesiacov. U dvoch pacientok došlo po 8, resp. 11 mesiacoch k recidíve ochorenia s ústupom po opätovnom jednorazovom podaní Diflucanu^R. U pacientok nezaznamenali počas liečby eleváciu transamináz ani žiadne iné vedľajšie účinky terapie.

Podávanie Diflucanu^R opakovane 6x v mesačných intervaloch sa javí ako optimálna a účinná terapia na liečenie chronickej vulvovaginálnej kandidózy zapríčinennej perzistujúcou *C. albicans* (lit. 13).

Kľúčové slová: recidivujúce vulvovaginálne kandidózy, terapia, Diflucan^R.

Summary

Peroral systemic antimycotics are becoming the method of choice in the treatment of vulvovaginal candidosis. They are not only better tolerated, but also their therapeutic effect is more prominent than in a case of a local therapy. The authors present their first experience with a long lasting administration of Diflucan^R in the treatment of patients with the above mentioned diagnosis. Diflucan^R was applied in a dose 150 mg. Once monthly in the fourth day of menstruation cycle during a period of 6 months. In all patients removal of infection was observed, while the patient observed for a longest period is in remission for 24 months. In two patients the recidive occurred after 8 or 11 months respectively, however, the withdrawal of infection was observed after repeated single dose application of Diflucan^R. No elevation of transaminases or any other side effects were observed during treatment period.

The administration of Diflucan^R repeatedly 6x at interval one month seems to be an optimal and effective therapy for treatment of chronic vulvovaginal candidosis, caused by persistent *C. albicans* (Ref. 13).

Key words: recidiving vulvovaginal candidosis, therapy, Diflucan^R.

Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 3.

Úvod

Liečba vulvovaginálnej kandidózy je pravdepodobne najčastejším terapeutickým zásahom gynekológa vykonávanú v praxi.

Viac ako 75 % sexuálne aktívnych žien je týmto ochorením postihnutých aspoň raz počas svojho života, u približne polovice sa vaginálna mykóza vyskytne opakovane. Hlavným patogénom podielajúcim sa na vzniku takejto infekcie je *Candida albicans*, ale narastá počet správ o záchyte kandidóz spôsobených inými druhmi kvasiniek, ako napr. *C. glabrata*, *C. cerevisiae*, *C. tropicalis* a.i.

Spektrum príznakov kandidózy je pomerne typické, dominujú v ňom pruritus a fluór, pri rozvinutejších a neliečených formách sa pridruží pálenie, dyspareunia a dyzúria.

II. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK v Bratislave

Address: MUDr. et RNDr. J. Šimko, CSc., II. gynekologicko-pôrodná klinika LFUK, Šulekova 20, 811 03 Bratislava, Slovakia

Pri gynekologickom vyšetrení zisťujeme erytém vulvy a vagíny, pomerne častý je pustulopapulózny výsev. Diagnózu potvrdzuje častá prítomnosť belavého fluóru, definitívnu istotu nám dáva kultivačné mykologické vyšetrenie.

Lokálne antimykotiká vo forme krémov, čípkov a vaginálnych tabletiiek boli donedávna hlavným terapeutickým prostriedkom na potlačenie mykotickej infekcie. Osvedčili sa hlavne u pacientok, ktoré mali jednorazový atak ochorenia (napr. po používaní širokospektrálnych antibiotík, po kúpeli v silne chlóróvanej vode, pacientok vo vyššom stupni tehotnosti).

Napriek ústupu ťažkostí sa mnohé pacientky sťažovali na diskomfort sprevádzajúci lokálnu terapiu (8, 12).

Ďalšou komplikáciou boli pomerne časté recidívy, ktoré môžu mať viaceré príčiny.

Je pravdepodobné, že časť pacientok prerušuje terapiu ihneď po odznení najvýraznejších klinických príznakov a lokálne antimykotikum nestihne zlikvidovať všetky kandidy vyvolávajúce kolpitídu. Druhou možnosťou je prežívanie kvasiniek vo forme blastospór v hlbších vrstvách stien pošvy aj po dodržaní dĺžky terapie podľa pokynov lekára. U mnohých pacientok bývajú recidivujúce kolpitídy sprievodným znakom užívania hormonálnych antikonceptív s vyšším obsahom estrogénov, diabetu, ale aj granulocytopenie a rôznych vrodených syndrémov imunodeficiencie. Masívne mykotické infekcie sprevádzajú tiež hematologické malignity a AIDS. Prežívanie a reinfekcia z rezervoárov v gastrointestinálnom trakte rovnako ako ping-pongový prenos medzi sexuálnymi partnermi, sú ďalšími možnými cestami vzniku recidivujúcej vaginálnej kandidózy (5, 6, 8, 10, 12).

Systémová terapia vulvovaginálnych kandidóz

Perorálna systémová antimykotická terapia bola výrazným pokrokom pri liečení perzistujúcich kolpitíd zapríčinených *C. albicans*. Nielenže ju pacientky, pokiaľ majú možnosť výberu, výrazne uprednostňujú, ale aj klinické výsledky sú lepšie ako pri lokálnej terapii.

Na našom trhu sú v ponuke tri systémové antimykotiká: ketokonazol (Nizoral^R), itraconazol (Sporanox^R), fluconazol (Diflucan^R). Všetky tri patria do skupiny tiazolov a ich fungistatický účinok spočíva v inhibícii syntézy steroidov v bunkovej membráne.

Najlepšie výsledky v poslednom období boli zaznamenané pri liečbe flukonazolom. Od ostatných dvoch spomenutých antimykotík sa líši predovšetkým svojou schopnosťou ľahko penetrovať z plazmy do tkanív. V tkanivách dosahuje najvyššiu koncentráciu už 30 až 90 minút po podaní a až po 30 hodinách sa jeho koncentrácia v plazme znižuje na polovicu. Jeho účinnosť je nezávislá od pH v tráviacom trakte, odoláva pôsobeniu tráviacich enzýmov. Gastrointestinálne ťažkosti sa takmer nevyskytujú, hepatálne poškodenie, ktoré

bývalo najčastejším dôvodom prerušenia liečby ketokonazolom, je hlásené iba ojedinele a spravidla sa prejavuje iba miernou eleváciou pečeneých enzýmov (3, 9, 10, 12, 13).

Podľa observačných štúdií z posledného obdobia flukonazol nemá teratogénny efekt a možno ho podávať tehotným počas celej doby gravidity (11). Ekonomická náročnosť bola hlavnou námietkou proti širšej aplikácii systémovej terapie. Postupné znižovanie ceny výrobkov obsahujúcich flukonazol i vyššia efektívnosť liečby odstraňujú aj tento argument.

Terapia recidivujúcich a perzistujúcich vulvovaginálnych kandidóz

Liečba recidivujúcej vulvovaginálnej kandidózy (ďalej RVVC) zostáva napriek pokroku vo vývoji terapeutík nedoriešeným problémom.

Pritom iba u malej časti pacientok sa nám podarí nájsť a príp. odstrániť pravdepodobnú príčinu recidív (diabetes mellitus, opakované užívanie širokospektrálnych antibiotík, hormonálna antikoncepcia alebo terapia s užívaním estrogénbohatých preparátov atď).

Stále častejšie sú u týchto žien diagnostikované stavy imunodeficiencie a preto konzultácia imunologického pracoviška má byť súčasťou diagnostického algoritmu (4, 6).

Dlhodobá terapia lokálnymi preparátmi býva pacientkami prijímaná často veľmi negatívne a navyše ich účinnosť je spravidla iba prechodná.

Metódou voľby je v takýchto prípadoch dlhodobá terapia systémovými antimykotikami. Vzhľadom na vysokú účinnosť, nízke percento vedľajších príznakov a veľmi jednoduché dávkovanie je mnohými gynekológmi odporúčaný predovšetkým flukonazol.

Vďaka hydrofilnosti penetruje rýchlo a ľahko aj do hlbokých vrstiev vaginálnej sliznice, kde pretrváva dobu dostatočne dlhú na efektívnu deštrukciu mycélií (1, 2).

Vzhľadom na minimálnu hepatotoxicitu a iba ojedinelé vedľajšie účinky môže byť podávaný dlhodobo a likvidovať tak ložiská perzistujúce vo forme blastospór.

Podľa viacerých autorov o úspešnosti terapie RVVC nerozhoduje zvyšovanie dávky, ktorá je v najčastejšie používaných baleniach (Diflucan^R 150 mg) dostatočná, ale dĺžka terapie. Už jednorazové podanie Diflucanu^R pacientkám s RVVC navodzuje dlhšie bezpríznakové obdobie (4, 7, 8, 13). 4 dávky v mesačných intervaloch u liečených žien remisiu výrazne predlžujú (3, 4).

Najlepšie výsledky sa dosiahli opakovaným mesačným podávaním po dobu jedného roka, ktoré bolo efektívne u viac ako 90 % pacientok.

Niektorí navrhujú terapiu fluconazolom kombinovať s vaginálnym podávaním kultúry laktobacilov, ktoré má pomôcť navodiť v pošve rovnováhu, kde prirodzená flóra bráni osadeniu a rozmnoženiu kandidovej kultúry (3, 4).

Súbor pacientok a metódy

Uvádame výsledky terapie u 11 pacientok liečených na našej klinike ambulantne pre chronickú recidivujúcu kolpítidu v rokoch 1996-1998. 9 z nich podstúpilo (spravidla opakovane) neúspešnú liečbu v rajónnych gynekologických zariadeniach. Vek pacientok sa pohyboval od 22 do 37 rokov. Ani jedna z pacientok nemala diabetes mellitus ani inú endokrinopatiu. Štandardne bol u pacientok (s ich súhlasom) ordinovaný test na HIV, pozitívita nebola potvrdená ani v jedinom prípade. Negatívne boli tiež vyšetrenia na *Trichomonas vaginalis*, gonokokovú infekciu a BWR. U 4 pacientok boli pomocou PCR reakcie potvrdené chlamýdie, preliečené úspešne Sumamedom^R.

3 pacientky mali imunológom potvrdenú a liečenú poruchu T-bunkovej imunity.

U 6 pacientok sa kolpítida objavovala po každom menzes, zvyšných 5 malo 4 a viac recidív ročne. U všetkých bola kultivačne potvrdená prítomnosť *C. albicans*.

Štyrom pacientkám bola zmenená antikoncepcia (2-krát extrakcia IUD, 2-krát výmena hormonovej antikoncepcie za preparát so zvýraznenou gestagénovou zložkou).

Pacientkám sme 6 mesiacov podávali fluconazol 150 mg (Diflucan^R), 1 tabletku na 4. deň menštruačného cyklu. Dva-krát počas liečby (v strede a pri ukončení) sme podávali čistú kultúru laktobacilov (Fermalac vaginal^R) na obnovu pošvovej bioflóry. Pred začatím, po troch mesiacoch a po ukončení terapie sme u každej z pacientok vykonali kontrolu transamináz. Partnerom sme odporučili lokálnu antimykotickú terapiu.

Výsledky

U všetkých pacientok liečených 6 mesiacov dávkami Diflucanu^R 150 mg sme zaznamenali ústup ťažkostí. Bezprostredne po skončení terapie kultivačné vyšetrenie nepotvrdilo prítomnosť *C. albicans* ani u jednej. Pacientky sledujeme naďalej v dvojmesačných intervaloch. Najdlhšie sledovaná pacientka je v remisii 24 mesiacov.

U 2 pacientok došlo k reaktivácii infekcie (po 8, resp. 11 mesiacoch). Prvá z nich priznávala opakovanú zmenu sexuálneho partnera, druhá trpí na chronickú kandidózu viac ako 10 rokov. Bola u nej tiež diagnostikovaná porucha T-bunkovej imunity, liečená bez výraznejšieho efektu imunológom. Opakované jednorazové podanie Diflucanu^R týmto pacientkám potlačilo reaktiváciu infekcie.

Ani jedna pacientka neuvádzala negatívne vedľajšie príznaky terapie. Kontrola transamináz nezaznamenala ich zvýšenie v polovici ani po ukončení liečenia u žiadnej pacientky. Všetky pacientky hodnotili perorálne podávanie antimykotika výrazne pozitívne v porovnaní s lokálnou terapiou.

Diskusia a záver

Perorálne podávanie systémových antimykotík pri liečbe vulvovaginálnej kandidózy sa stáva celosvetovým trendom. Je pozitívne hodnotené pacientkami, pretože eliminuje negatívne javy sprevádzajúce lokálnu terapiu, ako napr. znehodnotenie spodného prádla, dyskomfort pri sexuálnom živote a.i.

Stále početnejšie štúdie poukazujú aj na veľmi dobrý terapeutický účinok perorálne podávaných antimykotík v porovnaní s lokálnymi prípravkami. Ich dlhodobé podávanie sa javí ako najvhodnejší prostriedok terapie chronických vulvovaginálnych kandidóz zapríčinených *C. albicans*.

Z antimykotík dostupných na našom trhu sa na takúto liečbu javí najvhodnejší Diflucan^R (fluconazol). Na rozdiel od ketokonazolu nemá hepatotoxické účinky ani po dlhodobom podávaní, itraconazol je účinnejší predovšetkým na nonalbicans infekcie.

Diflucan^R rýchlo preniká do tkanív a pretrváva tam v nezmenenej podobe dostatočne dlhú dobu, aby zlikvidoval ložiská kandid aj v hlbších vrstvách pošvovej steny. Časť kandid prežíva vo forme rezistentných blastospór a tieto môžu byť odstránené až keď sa pretransformujú do podoby na terapiu senzitivných mycélií. To umožňuje iba opakované podávanie fluconazolu (1, 2, 12). Nedá sa presne odhadnúť kolikónásobné podanie antimykotika zabezpečí úplné zlikvidovanie kandidových ložísk perzistujúcich vo forme tak mycélií ako aj blastospór.

Dvojmesačná dávka predĺži dobu remisie u veľkej časti pacientok, ale v neskoršom období dochádza spravidla k reaktivácii infekcie (3). 12-mesačná terapia, ktorá infekciu zlikviduje takmer vždy (2), je finančne už pomerne náročná.

6-násobné podanie Diflucanu^R v mesačných intervaloch sa podľa našich skúseností javí ako optimálne. Spoľahlivo došáva infekciu do remisie, ktorá vo väčšine prípadov pretrváva dlhú dobu.

Či bude táto remisia trvalá a či nami zvolená dávka bude skutočne optimálna, ukáže len sledovanie väčšieho súboru pacientok počas dlhšieho časového obdobia.

Literatúra

- 1. Dellenbach P.:** Penetration of fluconazole into vaginal tissues and secretions. S. 19–25. In. Fluconazole and its role in vaginal candidosis. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series, No. 160, 1989.
- 2. Frega A., Gallo G., Di Renzi F., Stolfi G., Stentella P.:** Persistent vulvovaginal candidiasis: systematic treatment with oral Fluconazole. Clin. Exp., Obst. Gyn., XXI, 1994, s. 259–262.
- 3. Inman W., Pearce G., Wilton L.:** Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. (A prescription – event

monitoring study with special reference to the outcome of pregnancy). Eur. J. Clin. Pharmacol., 46, 1994, s. 115–118.

4. Kliment M., Mašura D., Kertys P., Boháčiková A.: Prvé klinické skúsenosti s flukonazolom /Diflucan^R 150/ v liečbe akútnych a recidivujúcich vulvovaginálnych kandidóz. Prakt. Gynek., 4, 1997, č. 4. s. 126–129.

5. Kliment M., Korbel M., Hruzík P., Redecha M.: Etiológia, patogenéza a diagnostika recidivujúcej vulvovaginálnej kandidózy. Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 1, s. 1–8.

6. Medling W.: Vulvovaginálna mykóza – imunologický a terapeutický problém. Prakt. Gynek., 2, 1995, č. 4, s. 177–181.

7. Multicentre Study Group: Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis., 7, 1988, s. 364–367.

8. Redecha M., Korbel M., Kliment M., Hruzík P.: Súčasné možnosti liečby vulvovaginálnej kandidózy. Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 1., s. 8–14.

9. Rees T., Phillips R.: Multicenter comparison of one day oral therapy with fluconazole or itraconazole in vaginal candidiasis. Int. J. Gynecol. Obstet., 37, 1992, s. 33–38.

10. Reyes C. de los, Edelman D.E., De Bruin M.F.: Clinical experience with single dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. S. 9–15. In. J. Gynecol. Obst., 37, 1992.

11. Rubin P.C., Wilton L.V., Inman W.H.W.: Fluconazole and pregnancy: results of a Services International Congress and Symposium Series, No. 160, 1989, s. 19–25.

12. Schusterová L., Rob I.: Vulvovaginálna kandidóza – súčasné znalosti a stratégie liečby. Prezentačný materiál firmy Pfizer.

13. Šuška P.: Liečba pošvovej mykózy flukonazolom (Diflucan^R, Pfizer). Prakt. Gynek., 5, 1995, č. 2, s. 95–97.

Do redakcie došlo 28.5.1998.

VÝBER Z ODBORNEJ LITERATÚRY

Körpererleben im Klimakterium. J. Menopause, 1, 1998, s. 13—20.

B. Schultz-Zehden

Telesné symptómy klimaktéria sa prejavujú veľmi individuálne a rozdielne. Pri sledovaní menopauzy prevládali doteraz štúdie, v ktorých sa kládol dôraz na klimakterické symptómy. Autor prezentuje výsledky dvoch menopauzálnych štúdií, ktoré opisujú „telesný život“ menopauzálny ženy. K tomu patria aspekty ako „odbremenenie menopauzou, pozorovanie a porovnávanie vlastnej atraktívnosti a ženskosti, dôvernosti tela, senzibilita organizmu, zmeny sexuality a zovňajšku“. Výsledky zdôrazňujú rozdiel medzi osobným a cudzím zobrazovaním. Proti prevládajúcej mienke sa ukazuje, že ženy si uvedomujú stratu atraktivity. 3/4 žien vo svojich subjektívnych pocitoch odmieta zníženie svojej atraktivity a ženskosti. Na druhej strane si ženy uvedomujú, že sú spoločnosťou vnímané úplne inak. Viac ako 1/2 žien pociťuje, že

je spoločnosťou považovaná za „amortizovanú“, „patriacu do starého železa“. Viac ako 1/2 žien uvádza pokles libida a ústup sexuálnych aktivít. V týchto prípadoch sa poukazuje na psychosociálne aspekty. Výsledok klustrovej analýzy umožňuje sprehľadniť rôzne „telesné koncepcie“, ktoré boli predtým sledované v týchto vekových kategóriách žien. Najväčšia skupina žien disponuje „telesným konceptom“ s vysokou „telesnou akceptáciou“ a prakticky žiadnymi klimakterickými ťažkosťami! Zistili sa aj ďalšie 3 „telesné koncepty“, „telesná neistota“, „sužované ženské telo“ a „telo, ktoré je považované za príťaž“. Sledovanie týchto 4 rôznych „telesných konceptov“ zvyrazňuje potrebu všestranného spôsobu pozorovania žien v klimaktériu.

Martin Valent