

Postmarketinško ispitivanje djelotvornosti i podnošljivosti liječenja vulvovaginalne kandidoze flukonazolom i klotrimazolom

*Višnja ŠKERK¹⁾, prof., dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog
Jerko JAKŠIĆ²⁾, mr. pharm.
Tamara ŽARKOVIĆ¹⁾, dr. med.,
znanstveni novak
Davorin ŠKALKO¹⁾, dr. med., primarijus,
specijalist ginekologije i opstetricije
Josip BEGOVAC¹⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog*

¹⁾ Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

²⁾ Pliva Hrvatska d.o.o.

Ključne riječi

*flukonazol
klotrimazol
vulvovaginalna kandidoza*

Key words

*fluconazole
clotrimazole
vulvovaginal candidiasis*

Primljeno: 2006–08–19

Received: 2006–08–19

Prihvaćeno: 2006–09–27

Accepted: 2006–09–27

Kandida se ubraja u najčešće uzročnike vulvovaginalne infekcije [1]. Oko 75 % žena u fertilnoj dobi ima najmanje jednu epizodu vulvovaginalne kandidoze (VVK), 40–50 % ih ima sekundarnu ataku u narednih 4–6 tj. od završetka liječenja, a 5 % rekurentne epizode, odnosno više od 4 epizode godišnje [2]. Kandida se kao saprofit nađe u rodnicu 20–25 % asimptomatskih žena. VVK ne smatra se spolno prenosivom infekcijom jer samo 10 % partnera ima paralelno simptomatski gljivični balanitis [3].

Iako se kandidoza spolnih organa definira kao klinički uočljivo prekomjerno bujanje komenzalne kvasnice na sluznici spolovila, klinički simptomi nisu uvijek u korelaciji s brojem kolonija i jačinom upale. Klinički simptomi VVK su vulvovaginalni svrbež i iritacija, dizurija, dispareunija, abnormalni vaginalni iscjedak. Koža i sluznica spolovila pokazuju znakove upale, ekzorijacije, fisure, u rodnicu se često nalazi bijel, sirast iscjedak bez mirisa koji prijanja uz stijenku, pH rodnice je <4,5.

Stručni članak

U ginekološkim ordinacijama primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj, u razdoblju od 01.06.2006. do 31.07.2006. godine ispitano je 246 epizoda nekomplirane vulvovaginalne kandidoze (VVK) u bolesnica dobi od 18 do 45 godina u kojih su simptomi trajali do dva tjedna prije početka liječenja. Pojavi VVK u 83 bolesnice prethodilo je uzimanje antibiotika, mjesečnica ili primjena oralnih kontraceptiva. Ostale bolesnice nisu imale predisponirajuće čimbenike. Seksualni partneri nisu imali balanitis. Bolesnice su liječene prema listi randomizacije klotrimazolom vaginalno – 1×0,2 g kroz 3 dana, odnosno flukonazolom peroralno – 1×150 mg jednokratno. Randomizacijom su određene bolesnice čiji su seksualni partneri primali peroralno flukonazol 1×150 mg jednokratno. Klinička djelotvornost antimikrobnog liječenja nekomplirane VVK i učestalost pojave ponovnih epizoda VVK nisu se značajno razlikovale s obzirom na vrstu provedenog liječenja i istovremeno liječenje ili neliječenje partnera.

Postmarketing research of the efficacy and tolerability of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal *Candidiasis*

Professional article

A total of 246 episodes of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (VVC) were examined at gynecological outpatient primary health care departments in the period from June 1, 2006 until July 31, 2006, in patients aged 18 to 45 years in whom the symptoms lasted up to two weeks before treatment. The occurrence of VVC in 83 patients was preceded by antibiotic consumption, menstruation or taking oral contraceptives. Other patients had no predisposing factors. Sexual partners did not experience balanitis. The patients were treated according to the randomization list with either clotrimazole 1×0,2 g vaginally for 3 days or a single dose of fluconazole 1×150 mg perorally. The randomization also determined patients whose sexual partners received a single dose of fluconazole 1×150 mg perorally. Clinical efficacy of antimicrobial treatment of uncomplicated VVC and the frequency of recurring episodes of VVC did not significantly differ with regards to the type of administered treatment or simultaneous treatment or no treatment of sexual partner.

Nastanak VVK redovito je povezan s prisutnošću pre-disponirajućih čimbenika kao što su primjena antibiotika i oralnih kontraceptiva, trudnoća, mjesečnica, šećerna bolest, nošenje preuskog donjeg rublja, supresija stanične imunosti HIV-om ili nekim lijekovima.

Dijagnoza VVK postavlja se na osnovu kliničkih simptoma i znakova te mikroskopskim pregledom vaginalnog iscjetka u fiziološkoj otopini ili dodatkom kalijeve lužine ili bojenjem po Gramu, uz prikaz ovalnih blastokonidija i duguljastih vlaknastih pseudohifa. Kulturom se kandida dokazuje u dodatno još 25 % oboljelih, a potrebno ju je raditi kod rekurentne VVK i kod osoba s kliničkim simptomima i nedokazanom etiologijom kolpitis.

Vulvovaginalna kandidoza dijeli se na: nekompliriranu infekciju koja je sporadična, uzrokovana *C. albicans*, klinički blagol ili umjereno teškog tijeka, koja se javlja u žene koja nije trudnica i koja nema neku od kondicioniranih bolesti, i na kompliciranu kandidozu koja je rekurentna infekcija tj. javlja se u 4 ili više epizoda godišnje, najčešće nije uzrokovana *C. albicans* klinički je teškog tijeka, javlja se u trudnica te osoba koje imaju neku od kondicioniranih bolesti, HIV/AIDS, šećernu bolest, malignom i druge [4].

Cilj je ovog ispitivanja:

1. usporediti djelotvornost i podnošljivost trodnevne lokalne terapije klotrimazolom 1×0,2 g kroz 3 dana i jednokratne terapije flukonazolom 1×150 mg u liječenju nekomplirane VVK.
2. ispitati učestalost nastanka ponovnih epizoda VVK u razdoblju do 2 mjeseca nakon završenog lokalnog liječenja 3 dana klotrimazolom vaginalno ili jednokratne primjene 150 mg flukonazola u žena s nekompliranim VVK čiji partneri nisu istovremeno liječeni i u žena s nekompliranim VVK čiji su partneri istovremeno liječeni jednokratnom peroralnom primjenom 1×150 mg flukonazola.

Belesnici i metode

Ispitivane su bolesnice s nekompliranim VVK. **Vrijeme ispitivanja:** 01.06.2006. do 31.07.2006. **Mjesto ispitivanja:** ginekološke ordinacije primarne zdravstvene zaštite u Hrvatskoj.

Dijagnoza nekomplirane VVK postavljena je na temelju kliničkih simptoma (svrbež i/ili iritacija spolovila, vaginalni iscjedak, dizurija, dispareunija), znakova (crvenilo kože i sluznice spolovila, vaginalni iscjedak, ekzorijacije, fisure) i mikroskopskog nalaza vaginalnog obriska.

Bolesnice su liječene prema listi randomizacije klotrimazolom vaginalno – 1×0,2 g kroz 3 dana, odnosno flukonazolom peroralno – 1×150 mg jednokratno. Doza i duljina liječenja određene su prema uputi o lijeku klotrimazolu i flukonazolu u skladu s dijagnozom i standardnim postupkom liječenja. Prema listi randomizacije bile su nadalje određene bolesnice čiji su partneri istovremeno jednokratno primili 150 mg flukonazola peroralno.

Bolesnice su se u razdoblju do dva mjeseca nakon završenog liječenja javljale osobno ili telefonom nadležnom ginekologu obavještavajući ga o uspjehu provedenog liječenja, odnosno o pojavi ponovne doze VVK.

Rezultati

Prikupljeni su podaci od 20 ginekologa primarne zdravstvene zaštite. Analizirano je 246 epizoda nekomplirane VVK u bolesnica u dobi od 18 do 45 godina u kojih su simptomi VVK trajali do dva tjedna prije početka liječenja. Dijagnoza je potvrđena mikroskopski. Pojavi VVK u 83 bolesnice prethodilo je uzimanje antibiotika, mjesečnica ili primjena oralnih kontraceptiva, dok ostale bolesnice nisu imale predisponirajućih čimbenika. Partneri bolesnica nisu imali simptome balanitisa. U tablici 1 je prikazana klinička djelotvornost različitih oblika primi-

Tablica 1. Klinička djelotvornost liječenja vulvovaginalne kandidoze flukonazolom i klotrimazolom
Table 1. Clinical efficacy of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis

Klinička djelotvornost Cinical efficacy	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment								Ukupno / Total
	A		A ₁		B		B ₁		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Izlječenje / Cure	65	91,55	56	90,32	47	85,45	50	86,21	218
Neizlječenje / Non cure	6	8,45	6	9,68	8	14,55	8	13,79	28
Ukupno / Total	71		62		55		58		246

A flukonazol 1×150 mg po za bolesnicu

A₁ flukonazol 1×150 mg po za bolesnicu i istovremeno za partnera

B klotrimazol vag a 0,2 g 1×1 kroz 3 dana

B₁ klotrimazol vag a 0,2 g 1×1 kroz 3 dana i istovremeno za partnera flukonazol 1×150 mg po

jenjenog liječenja. Kliničko izlječenje postiglo se u 85 % do 92 % bolesnica i nije se značajno razlikovalo s obzirom na vrstu liječenja ($A/A_1-p=1$; $A/B-p=0,3924$; $A_1/B_1-p=0,5747$; $B/B_1-p=1$).

U tablici 2 prikazana je učestalost pojave ponovnih epizoda VVK u razdoblju do dva mjeseca nakon završetka liječenja. Učestalost pojave ponovnih epizoda nije se značajno razlikovala u bolesnica liječenih klotrimazolom nego u bolesnica liječenih flukonazolom i to bez obzira da li su njihovi seksualni partneri istovremeno primili 150 mg flukonazola peroralno. ($A/A_1-p=0,664$; $A/B-p=0,653$; $B/B_1-p=1$; $A_1/B_1-p=1$). Nije bilo nuspojava liječenja.

Tablica 2. Učestalost pojave ponovne epizode vulvovaginalne kandidoze u razdoblju do dva mjeseca nakon provedenog liječenja

Table 2. The frequency of recurring episodes of vulvovaginal candidiasis in the period up to two months after treatment

Ponovne epizode / Recurring episodes	Antimikrobno liječenje / Antimicrobial treatment				Ukupno / Total
	A	A ₁	B	B ₁	
	n	n	n	n	
	2/71*	3/62	3/55	3/58	11/246

* broj ponovnih epizoda/broj liječenih epizoda

* number of recurring episodes / number of patients treated

Rasprava

Liječenje nekomplikirane VVK provodi se prema rezultatima više kliničkih studija jednako uspješno lokalnom primjenom azolskih antifugika kroz 1, 3 ili 7 dana i jednokratnom peroralnom primjenom 150 mg flukonazola [5–9]. Kliničko izlječenje postiže se u 85–90 % bolesnica.

Prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije i Centra za prevenciju i kontrolu bolesti SAD-a s obzirom da je kandidoza endogena infekcija u bolesnica s nekomplikiranom VVK nije potrebno istovremeno liječenje asimptomatskog seksualnog partnera [3, 4]. To međutim u nas nije uobičajena praksa jer postoje i sasvim oprečne upute [10, 11]. Rezultati našeg istraživanja s obzirom na relativno mali broj liječenih epizoda VVK ne mogu biti

mjerodavni za upute o liječenju ili neliječenju asimptomatskih seksualnih partnera bolesnica s nekomplikiranom VVK. U tijeku je studija koja povezuje vrstu i duljinu trajanja kliničkih simptoma i znakova i predisponirajućih čimbenika, te prisutnost simptoma u seksualnog partnera s kliničkom djelotvornošću različitih oblika primjenjenog liječenja i s pojavom ponovnih epizoda VVK, te se nada-mo da će rezultati biti objavljeni kroz narednih nekoliko mjeseci.

Literatura

- [1] McCormack WM. Vulvovaginitis and cervicitis U: Mandell GL, Bennett JE i Dolin R. ur. Mandell, Douglas and Bennetts principles and practice of infectious diseases. Elsevier, Churchill Livingstone 2005:1357–137.
- [2] Sobel JD. Vaginitis, vulvitis, cervicitis and cutaneous vulval lesions. U: Cohen J. Powderly WG. ur. Infectious diseases, Edinburg, Mosby 2004:683–691.
- [3] World Health Organization, Guidelines for the management of sexually transmitted infection. Geneva: WHO; 2003.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 2006;55(RR–11).
- [5] O-Prasertasawat P, Bourlert A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. Sex Transm Dis. 1995;22:228–30.
- [6] Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Comparative study of fluconazole and clotrimazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis. DICP, 1991;25:582–5.
- [7] van Heusden AM, Merkus HM, Euser R, Verhoeff A. A randomized, comparative study of a single oral dose of clotrimazole in the treatment of vaginal candidosis among general practitioners and gynaecologists. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;55:123–7.
- [8] Boag FC, Houang ET, Westrom R, McCormack SM, Lawrence AG. Comparison of vaginal flora after treatment with a clotrimazole 500 mg vaginal pessary or a fluconazole 150 mg capsule for vaginal candidosis, Genitourin Med. 1991;67:232–4.
- [9] Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Bradley B, Weinstein L. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group, Am J Obstet Gynecol, 1995, 172(4 Pt 1):1263–8.
- [10] Šimunić V. Upale donjeg dijela spolnoga sustava žene. U: Ciglar S, Suhanek E. ur. Velimir Šimunović i suradnici, Ginekologija. Zagreb. Ljevak. 2001:247–258.
- [11] Vrhovac B. i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada. 2003.