

Особенности фармакокинетических свойств антимикотических препаратов и эффективность терапии вульвовагинального кандидоза

А. А. Олина, Т. И. Карпунина, М. Г. Машуров

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера Росздрава»

The peculiarities of pharmacokinetic characteristics of antifungal drugs and efficacy of therapy of vulvovaginal candidosis

A. A. Olina, M. G. Mashurov, T. I. Karpunina

Perm State Medical Academy, named in honor of E.A.Wagner

Резюме

Цель исследования: в условиях эксперимента определить активную концентрацию флуконазола и итраконазола в вагинальном секрете женщин, страдающих вульвовагинальным кандидозом (ВВК).

Материалы и методы исследования: для определения содержания антимикотиков в вагинальном отделяемом проводили его забор через 24 часа после приема лекарственного средства, применяемого для этиотропной терапии острого ВВК: итраконазол («Орунгал» по схеме 200 мг 1 раз в сутки три дня — 10 пациенток); флуконазол («Дифлюкан» по 150 мг однократно — 10 пациенток). Для обнаружения и оценки концентрации в образцах действующих веществ использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (прибор «Миллихром А 02», колонка Silasorb SPH, 2,0x75 мм).

Результаты: в ходе экспериментов в вагинальном содержимом удалось обнаружить только флуконазол в концентрации $2,5 \pm 0,21$ мкг/мл, при отсутствии значимых количеств итраконазола. Установленные фармакокинетические особенности, очевидно, связаны с тем, что флуконазол, как гидрофильный препарат, свободно проникает во влагалищный секрет, в то время как итраконазол, вследствие его липофильности, задерживается в тканях. Следовательно, при установленной чувствительности возбудителя вульвовагинального кандидоза, можно ожидать высокой эффективности монотерапии флуконазолом. Итраконазол, накапливаясь в тканях, препятствует инвазии грибов с поверхностных в более глубокие слои эпителия, но его фунгицидный эффект на «просветные» формы не может реализоваться, что требует дополнительного использования антимикотических препаратов местного действия.

Ключевые слова: антимикотические препараты, вульвовагинальный кандидоз, эффективность терапии.

Summary

The purpose of investigation: experimental determining of active concentration of fluconazol and itraconazol in vaginal fluid of women with vulvovaginal candidosis.

Materials and methods: in order to determine the content of drugs, using in etiologic treatment of acute vulvovaginal candidosis in vaginal fluid, we collected it 24 hours after the delivering of a drug. 10 patients used itraconazol («Orungal» 0,2 once per day three days); other 10 patients used fluconazol («Diflucan» 0,15 once). For determining and estimation of concentration of drugs in the samples we used the method of high effective fluid chromatography («Millichrom A 02», column SPH, 2,0x75 mm).

Results: we managed to evaluate fluconazol only in vaginal fluid in concentration $2,46 \pm 0,21$ mcg/ml, without any significant amount of itraconazol. Such a pharmacological peculiarity is obviously connected with hydrophilia of fluconazol, so it easily penetrates through the vaginal fluid. In the same time, itraconazol delays in tissues because of its lipophilia. Hence, after the maintained sensitivity of pathogene, we can wait for high efficacy of fluconazol as a monotherapy. Itraconazol, accumulating in tissues, prevents from the invasion of fungi from the surface into deep layers of epithelium. But its antifungal effect in the vaginal cavity cannot be realized. This demands the use of local antifungal drugs in addition.

Key words: antifungal drugs, vulvovaginal candidosis, the efficacy of therapy.

Последнее десятилетие характеризуется неослабевающим интересом к микотической инфекции различной этиологии. Новый век даже назвали «золотым веком» медицинской миколо-

гии, подразумевая успехи, достигнутые в диагностике и лечении микозов [2]. Вместе с тем, ускоренная эволюция возбудителей, расширение их спектра за счет вовлечения в патологический процесс новых, ранее не значимых видов, порождает и новые проблемы, требующие своего решения. Лечение кандидозной инфекции влагалища, в особенности хронического рецидивирующего кандидоза — одна из таких проблем.

А. А. Олина — кандидат медицинских наук;

Т. И. Карпунина — доктор биологических наук, профессор;

М. Г. Машуров — кандидат медицинских наук.

Дрожжеподобные грибы широко распространены в природе и входят в состав нормальной микрофлоры человека. Резервуаром *Candida spp.* у женщин зачастую является урогенитальный тракт. Среди генитальных поражений, обусловленных грибами рода *Candida*, наиболее распространен вульвовагинит, доля которого по данным различных авторов составляет от 15 до 45% инфекционных заболеваний вульвы и влагалища [1, 4].

Основным возбудителем вульвовагинального кандидоза (ВВК), традиционно считается *C. albicans*. Однако уже в 90-х годах прошлого века стали накапливаться сведения о значительной частоте встречаемости заболеваний, обусловленных другими представителями этого рода. Распространенность ВВК, вызванного non-albicans видами, стремительно растет. Опасность такой тенденции в том, что подобные заболевания плохо поддаются лечению, т.к. ряд *Candida non-albicans* обладают генетически детерминированной или появляющейся в процессе лечения резистентностью к наиболее широко используемым противогрибковым препаратам. Между тем, практические врачи часто не придают этому должного значения, что приводит к длительному безрезультатному лечению целого ряда пациентов. Терапия ВВК, как правило, назначается эмпирически, так как далеко не в каждом медицинском учреждении есть специализированная микологическая лаборатория и до сих пор отсутствуют

четкие указания по определению чувствительности к антимикотикам.

Из всего арсенала антимикотических средств наиболее широко в настоящее время используются препараты класса триазольных соединений — флуконазол, итраконазол.

Итраконазол, как и другие азолы, угнетает синтез эргостерина за счет действия на зависимый от системы цитохрома Р-450 фермент 14 α -деметилазу. Нарушение образования эргостерина, формирующего мембрану гриба, проявляется как фунгистатический эффект. Фунгицидный эффект итраконазола, по-видимому, не связан с нехваткой эргостерина. Итраконазол отличается самым широким спектром действия *in vitro* и *in vivo*. Устойчивость к данному препарату описана в единичных случаях. Возможна перекрестная устойчивость ко всем препаратам группы азолов, включая итраконазол, кетоконазол и флуконазол. Итраконазол не полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, в кровь поступает около 55% от принятой дозы. Всасывание препарата улучшается при приеме с пищей, содержащей жиры, и гораздо лучше происходит в кислой среде. Более 99% итраконазола в крови находится в несвободной форме, в основном за счет связи с альбуминами плазмы. Поэтому содержание препарата в цереброспинальной и других физиологических жидкостях незначительно [3].

Итраконазол — высоколипофильное соединение, и его наибольшие концентрации обна-

Таблица 1. Результаты хроматографии препарата «Орунгал»

№	Количество итраконазола, мкг/мл	Время удерживания	Высота пика, АУ	Площадь пика, АУ*мкл
1	204,77	6,98	0,88	38,562
2	136,51	7,00	0,63	26,627
3	102,39	6,98	0,47	19,857
4	68,26	6,98	0,31	13,014
5	25,6	6,91	0,11	4,681
6	12,8	6,98	0,06	2,644
7	6,4	6,98	0,03	1,250
8	3,2	7,16	0,03	0,656

Таблица 2. Результаты хроматографии препарата «Дифлюкан»

№	Количество флюконазола, мкг/мл	Время удерживания	Высота пика, АУ	Площадь пика, АУ*мкл
1	200	5,48	1,54	25,850
2	100	5,35	0,78	12,916
3	75	5,42	0,59	10,031
4	50	5,48	0,37	6,385
5	10	5,44	0,08	1,281
6	5	5,42	0,04	0,73
7	2,5	5,46	0,03	0,506

руживаются в тканях, особенно в жировой, сальнике, сальных железах кожи. Концентрации итраконазола в тканях намного превышают плазматические, и долгое время сохраняются после отмены препарата.

Флуконазол также угнетает синтез эргостерина, действуя на 14 α -деметилазу. Флуконазол имеет широкий спектр действия, однако среди грибов рода *Candida* не все штаммы чувствительны к нему. Наиболее чувствительными являются *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*. Устойчивыми считают *C. krusei*, в меньшей степени – *C. glabrata*. При лечении кандидоза флуконазолом следует учитывать вид возбудителя, поскольку не все виды *Candida* чувствительны к препарату. Как правило, определять чувствительность до начала лечения не требуется, если заболевание вызвано *C. albicans*. Устойчивость штаммов *C. albicans* в ходе лечения развивается редко, обычно при длительном лечении хронических форм кандидоза и малыми дозами.

Флуконазол растворим в воде, быстро и почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. В кровь попадает более 90% принятой внутрь дозы. Одновременный прием пищи, а также желудочная кислотность не

вливают на абсорбцию препарата. В плазме крови с белками связывается не более 12% препарата, основное количество находится в свободной форме. Поэтому флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма [3].

В современной литературе представлено несколько концепций терапии больных с вагинальным кандидозом. Это указывает на то, что выбор адекватной терапии при этом заболевании до настоящего времени остается серьезной проблемой медицинской практики. Лечение пациенток с вагинальным кандидозом должно быть индивидуальным и соответствовать особенностям клинико-микробиологических вариантов заболевания.

Цель исследования: в условиях эксперимента определить активную концентрацию флуконазола и итраконазола в вагинальном секрете женщин, страдающих ВВК.

Материалы и методы исследования

Нами проведено экспериментальное исследование содержания антимикотических средств в вагинальном отделяемом с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Забор вагинального отделяемого проводили через 24 часа после приема препарата на фоне этиотропной терапии острого ВВК: итраконазол («Орунгал» по схеме 200 мг 1 раз в сутки три дня — 10 пациенток); флуконазол («Дифлюкан» по 150 мг однократно 10 пациенток).

Капсула «Орунгал» содержит 100 мг итраконазола, масса содержимого одной капсулы = 461 мг. Для исследования брали навеску = 0,0236 г растертой массы капсулы (в этом количестве содержится 0,0236/4,61 = 0,00512 г итраконазола), помещали в мерную колбу на 25 мл, добавляли 3 мл ацетонитрила (АЦН), 2 мл 1% раствора фосфорной кислоты, взбалтывали до тех пор, пока не разойдутся гранулы, и жидкость приобретает однородный вид. Доводили объем в мерной колбе до 25 мл подвижной фазой (ПФ) и фильтровали через стеклянный фильтр. В результате чего был получен раствор, содержащий 204,7 мкг итраконазола в 1 мл. ВЭЖХ выполняли на приборе «Миллихром А 02», колонка Silasorb SPH, 2,0x75 mm (табл. 1).

На основании полученных данных был построен калибровочный график для определения содержания итраконазола (рис. 1) и опреде-

Рисунок 1. Калибровочный график для определения содержания итраконазола методом ВЭЖХ

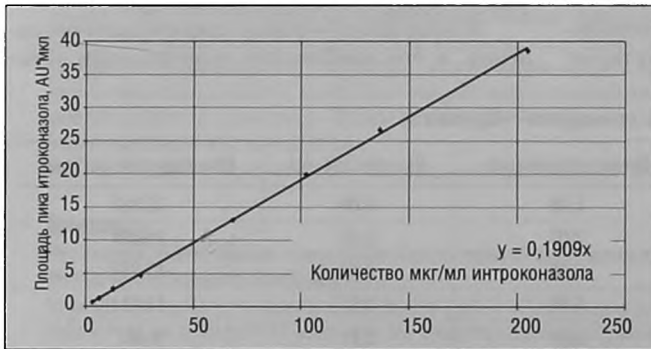
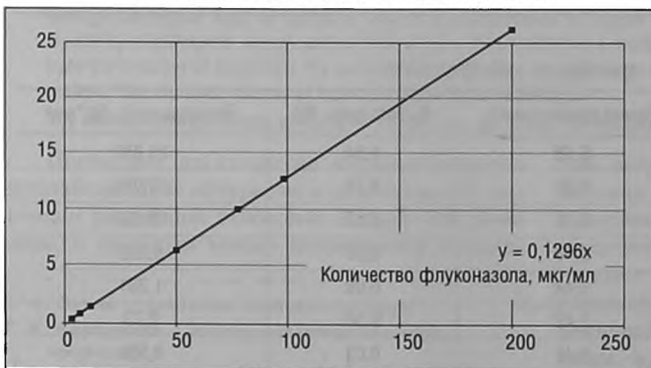


Рисунок 2. Калибровочный график для определения содержания флуконазола методом ВЭЖХ



лен предел чувствительности — 3 мкг/мл, т.е. то количество итраконазола, которое можно выявить в 1 мл.

Флуконазол — белые кристаллы, легко растворимые в воде. В результате предварительного разведения получен раствор, содержащий 200 мкг/мл флуконазола. На основании результатов ВЭЖХ (табл. 2) был построен калибровочный график (рис. 2) и определен предел чувствительности флуконазола — 2 мкг/мл.

Результаты исследования

При исследовании влагалищной жидкости 10 пациенток, принимавших итраконазол, искомым препарат в исследуемом материале не обнаружен.

В качестве примера приводим данные анализа влагалищной жидкости больной П..., 35 лет, принимавшей итраконазол. После центрифугирования при 4000 об/мин получена прозрачная надосадочная жидкость. При потоке ПФ 150 мкл/мин рабочее давление порядка 7,0, время удерживания около 10, пик хвостатый. К 30 мл ПФ было добавлено 10 мл АЦН, с целью уменьшить время удерживания, скорость потока 100.

В результате использования такой ПФ пик итраконазола получился более узким, время удерживания около 6, пик хвостатый. При ВЭЖХ биоматрицы в тех же условиях наблюдается несимметричный пик на времени удерживания около 2 мин. Это, скорее всего, несорбируемые на колонке примеси или естественные вещества, находящиеся в биологических объектах. Других пиков на хроматограмме не обнаружено.

В результате хроматографического исследования биоматериала больной П. пика итраконазола, который ожидался на времени удерживания около 6 мин, не отмечено. После того, как в исследуемый образец был добавлен стандартный раствор итраконазола (рис. 4), его пик обнаружился, как и ожидалось, на времени удерживания около 6 мин.

Рисунок 3. Хроматограмма биоматериала больной П. (терапия «Орунгалом»)

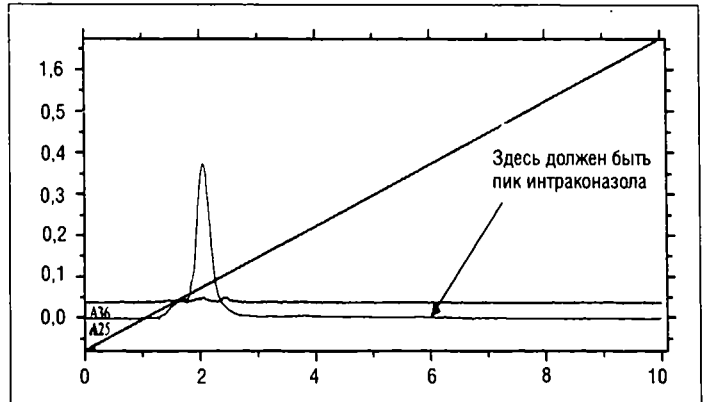


Рисунок 4. Хроматограмма биоматериала больной П. после добавления в биоматериал стандартного вещества

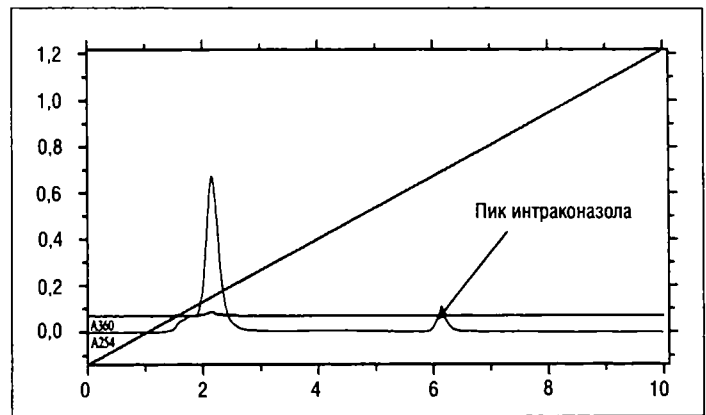
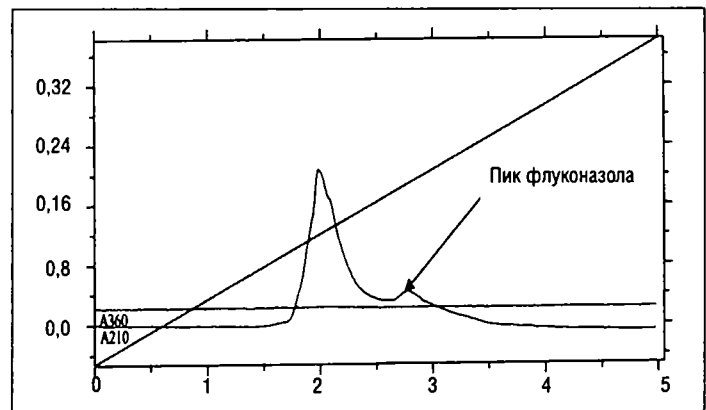


Рисунок 5. Хроматограмма биоматериала больной А. (терапия «Дифлюканом»)



Напротив, во влагалищной жидкости пациенток (10 чел.), использующих в качестве антимикотической терапии флуконазол, препарат был обнаружен в концентрации ($M+\sigma$) $2,46 \pm 0,21$ мкг/мл.

Приведем пример. На исследование поступил биоматериал больной А..., 21 года, которая приняла препарат Дифлюкан 150 мг однократно (рис. 5). Объект массой 0,07915 г был растворен в 1 мл подвижной фазы, после чего профильтрован через бумажный фильтр и использован для анализа.

На хроматограмме обнаружены следы флуконазола, высота пика составила 0,03, время удерживания около 5,46, что соответствует времени удерживания пика стандартного образца флуконазола.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в биологическом материале флуконазол обнаруживается в количестве 2,5 мкг/мл.

Обсуждение

Полученные данные о фармакокинетических свойствах препаратов позволяют частично объяснить их эффективность при лечении различных форм вульвовагинального кандидоза.

Отсутствие в вагинальном содержимом итраконазола, вследствие его липофильности и накопления в тканях, препятствует дальнейшей инвазии возбудителя с поверхностных в более глубокие слои эпителия, т.е. хронизации процесса. Его эффективность при остром течении кандидоза, когда грибы в основном локализируются во влагалищном содержимом, — снижена.

Флуконазол, как гидрофильный препарат, свободно проникает во влагалищный секрет и оказывает фунгицидное действие.

Таким образом, установленные фармакокинетические особенности, очевидно, связаны с тем, что флуконазол, как гидрофильный препарат, свободно проникает во влагалищный секрет, в то время как итраконазол, вследствие его липофильности, задерживается в тканях. Следовательно, при установленной чувствительности возбудителя вульвовагинального кандидоза, можно ожидать высокой эффективности монотерапии флуконазолом. Итраконазол, накапливаясь в тканях, препятствует инвазии грибов с поверхностных в более глубокие слои эпителия, но его фунгицидный эффект на «просветные» формы не может реализоваться, что требует дополнительного использования антимикотических препаратов местного действия.

Литература

1. Герасимова Н. М., Воронова О. А., Жулимова Н. Л. Эффективность препарата Гинофорт в терапии вульвовагинитов. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3:71-72.
2. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз. М.: Триада-Х, 2001; 472 с.
3. Сергеев Ю. В., Сергеев А. Ю. Системная фармакотерапия микозов сегодня. *Consilium medicum*. 2004; 6 (1):62-69.
4. Ткаченко Л. В., Углова Н. Д., Жукова С. И. Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *РМЖ*. 2003; 11(16):926-928.

Клинико-иммунологическое обоснование иммунотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией

В. Ф. Долгушина, Л. Ф. Телешева, А. Н. Ахматова, О. С. Абрамовских, И. В. Бойко

Кафедра акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск.

Clinico-immunological substantiation immunotropic therapy of chronic cervicitis associated with HPV infection

V. F. Dolgushina, L. F. Telesheva, A. N. Ahmatova, O. S. Abramovshikh, I. V. Boiko

The Chelyabinsk State Medical Academy of federal agency on public health services and social development

Резюме

Проведено обследование 48 женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности комплексной терапии женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией с использованием иммунокорригирующего препарата «Ликопид». В соответствии с поставленной целью все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 23 пациентки, которые получали только базисную терапию, во вторую группу вошли 25 женщин, у которых помимо базисной терапии была проведена иммунокоррекция препаратом «Ликопид». Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно-биологическом исследованиях не были выявлены изменения в шейке матки.