

بررسی ایتراکونازول خوراکی در درمان کاندیدیاز واژن

دکتر علی مؤمنی^۱، دکتر شهلا شادزی^۲، دکتر مصطفی چادگان‌پور^۳

دکتر علی اصیلیان^۳ و دکتر رسول خرسندی^۴

خلاصه

کاندیدیاز واژن (vaginal candidiasis) از جمله شایعترین علل واژینیت می‌باشد. در درمان این بیماری داروهای مختلفی پیشنهاد شده که یکی از جدیدترین این داروها، ایتراکونازول (Itraconazole) خوراکی است. جهت ارزیابی اثر ضد قارچی این دارو در درمان کاندیدیاز واژن، مطالعه بر روی تعدادی از بیماران بطور تصادفی انجام گرفت. ۵۰ بیمار مبتلا به کاندیدیاز واژن که بیماری آنها از نظر آزمایش مستقیم و کشت قارچی تأیید شده بود، با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم ایتراکونازول خوراکی، تنها بمدت یک روز تحت درمان قرار گرفتند. در کل ۳۲ بیماری‌گیری شدند و ۱۸ مورد (۳۶ درصد) بعلت عدم مراجعه از مطالعه حذف گردیدند. در ۵۳/۱ درصد از بیماران بهبود کامل، ۴۳/۸ درصد بهبود نسبی و ۳/۱ درصد عدم بهبود مشاهده گردید. مصرف خوراکی ایتراکونازول در بیماران مذکور هیچگونه عوارض جانبی به همراه نداشت و آزمایشهای تکمیلی انجام شده قبل از تجویز و ۱۴ روز بعد از قطع دارو در حد طبیعی بود. در مجموع با در نظر گرفتن محدودیتهای روش شناختی این مطالعه، می‌توان نتیجه گرفت که مصرف خوراکی ایتراکونازول با دوز پیشنهادی در درمان کاندیدیاز واژن احتمالاً می‌تواند مؤثر واقع گردد.

واژه‌های کلیدی: ایتراکونازول، کاندیدیازیس واژن

مقدمه

حتی سببی سمی کاندیدیایی نیز رخ می‌دهد و در افراد با نقص ایمنی از جمله شایعترین عفونتهای فرصت طلب می‌باشد (۱۰). کاندیدا ساکن طبیعی دستگاه گوارشی، مخاط دهان و واژن محسوب می‌گردد. انسان اغلب در بدو تولد در هنگام عبور از

کاندیدیازیس عفونتی است که در اثر گونه‌های مختلف قارچ مخمری کاندیدا به ویژه *Candida albicans* ایجاد می‌شود. گرفتاری سطحی پوست و مخاط از جمله شایعترین انواع این عفونت می‌باشد. لیکن در مواردی آندوکاردیت، منتوزیت و یا

۱- استادیار گروه پوست ۲- استادیار گروه قارچ شناسی ۳- دانشیار گروه پوست و ۴- دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اصفهان

در نهایت رضایت بیمار نسبت به انجام آزمایشات بعدی و مصرف دارو.

آزمایش مستقیم بوسیله پتاس ۴۰-۱۰ درصد انجام گردید و نمونه‌ها بر روی محیط سابرو دکستروز آگار همراه با کلرامفنیکل (SC) و سیکلوهگزامید (SCC) برای جداسازی کاندیدا کشت داده شد. جهت شناسایی گونه‌های کاندیدا از تست تولید کلامیدوکونیدی و تولید لوله زایا استفاده گردید (۱۰).

بیماران با مشخصات زیر در این بررسی شرکت داده نشدند:

- ۱- زنان حامله و شیرده
- ۲- بیماران مبتلا به التهاب دهانه رحم (سروریت) غیرکاندیدیایی
- ۳- بیماران مبتلا به عفونتهای مزمن و دیابت
- ۴- بیماران مبتلا به کاندیدیاز مزمن مخاطی جلدی
- ۵- بیماران مبتلا به سوء تغذیه
- ۶- بیماران دریافت کننده دارو جهت درمان کاندیدیاز در طی دو هفته قبل از مراجعه.

پس از انتخاب بیماران واجد شرایط از آنان معاینه فیزیکی کامل بعمل می‌آمد و پرسشنامه تکمیل می‌گردید. سپس نمونه خون بیماران جهت آزمایشهای SGOT, SGPT, CBC گرفته می‌شد. سایر آزمایشهای انجام شده از بیماران مشتمل بر آزمایش مستقیم و کشت مطابق روش فوق بود.

بیماران با یک دوز ۴۰۰ میلی‌گرمی ایتراکونازول بمدت یک روز (۲ کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی صبح و ۲ کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی عصر) تحت درمان قرار گرفتند. در طی روزهای هفتم و چهاردهم مجدداً از ترشحات واژن آزمایش مستقیم و کشت بعمل آمد و همچنین در روز چهاردهم آزمایشهای تکمیلی فوق تکرار گردید و نتایج حاصله ثبت و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

از کل ۵۰ بیمار تحت درمان، ۱۸ نفر از آنان برای پیگیری مراجعه نکردند و یا دارو را بطور کامل مصرف ننمودند و یا به انجام آزمایشهای مجدد رضایت ندادند. این گروه از مطالعه حذف و بررسی تنها با ۳۲ نفر باقی مانده تکمیل شد. در مجموع ۱۷ بیمار (۵۳/۱٪) بهبودی کامل، ۱۴ بیمار (۴۳/۸٪) بهبودی نسبی و یک بیمار (۳/۱٪) عدم پاسخ به درمان نشان دادند (جدول ۱).

خارش و سوزش در بیماران بسرعت رو به بهبود رفت، بطوری که ۹۴٪ بیماران (۳۰ بیمار) ۴ روز پس از مصرف دارو

ناحیه واژن آتراکسب می‌نماید. عواملی چون دیابت، حاملگی، نقص ایمنی، مصرف قرصهای ضد حاملگی، داروهای مهار کننده ایمنی، تغییرات هورمونی، زخمهای موضعی، مصرف آنتی بیوتیکهای خوراکی، تغییرات pH، ترشحات واژن و ... از جمله مواردی می‌باشند که قادرند کاندیدای بی‌آزار را به فرم بیماریزا مبدل سازند (۶،۹).

یکی از شایعترین عفونتهای ناشی از این فارچ، گرفتاری و عفونت فرجی مهلی Vulvovaginitis می‌باشد. بطوری که در طی یک بررسی در ۴۷۸ بیمار مبتلا به واژینیت، عامل بیماری در ۱۳٪ بیماران، کاندیدا بوده است (۷،۱۱).

واژینیت ناشی از کاندیدا غالباً با ترشحات سفید رنگ، خارش و قرمزی واژن همراه می‌باشد. این عفونت گاه با سیستیت و اورتریت همراه است، گاه کاندیدا ناحیه تناسلی و کشاله رانها را نیز گرفتار می‌کند (۱۰).

امروزه ترکیبات جدید امیدوارولها بعنوان مهمترین داروهای ضد فارچی در درمان بکار می‌روند. جدیدترین ترکیب این گروه ایتراکونازول است که بطور خوراکی مصرف می‌شود (۵).

طیف اثر این دارو وسیع می‌باشد و این مسأله در مطالعات وسیعی که در این زمینه در نقاط مختلف دنیا بعمل آمده ثابت شده است (۱۲).

در مطالعات انجام شده فعالیت ایتراکونازول در بیش از ۶۵۰۰ سوبه وابسته به بیش از ۲۶۰ گونه فارچی مورد ارزیابی قرار گرفته است. اغلب فارجهای پاتوژن انسانی و تعداد زیادی از ساپروفیت‌ها مشتمل بر مخمرها و گونه‌های مختلف آسپرژیلوس و پنی سیلیوم نسبت به ایتراکونازول بسیار حساس بوده‌اند (۱۳).

این دارو در درمان کاندیدیاز واژن با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم، در یک دوز مؤثر واقع شده است (۲،۵،۱۱). برای اثبات این فرضیه و ارزیابی میزان اثر بخشی این دارو بر روی سوبه‌های کاندیدا و با در نظر گرفتن شرایط خاص بهداشتی ایران، تحقیق حاضر در اصفهان انجام گرفت.

روش کار

بررسی به روش مطالعه بالینی باز (open study) انجام شد. در طی این بررسی ۵۰ بیمار مبتلا به کاندیدیاز واژن بطور تصادفی با استفاده از دوز یک روزه ایتراکونازول تحت درمان قرار گرفتند. معیار انتخاب بیماران عبارت بود از: وجود شواهد بالینی دال بر کاندیدیاز واژن (ترشح، خارش و احتمالاً سوزش)، مثبت بودن آزمایش مستقیم و کشت از نظر وجود کاندیدا از ترشحات واژن و

میلی گرم بمدت سه روز) در کاندیدیاز حاد واژن بکار برده و در مقایسه و ارزیابی نتایج، بیش از ۸۰ درصد بیماران بهبود نشان داده‌اند (۱۴). در انگلیس امکان درمان یک روزه برای کاندیدیاز واژن در آزمایشهای مختلف بالینی ارزیابی شده و تجویز یک دوز آن به مقدار ۴۰۰ میلی گرم فقط در یک روز، در ۸۰ درصد بیماران مفید گزارش شده است (۱۴). در فرانسه در طی یک بررسی بر روی ۸۵ بیمار مبتلا به کاندیدیاز واژن ۹۱ درصد بهبود با دوز یک روزه ۴۰۰ میلی گرم ایتراکونازول مشاهده شده است (۹). نتایج مشابه نیز از هلند گزارش شده است (۱). در مطالعه حاضر با بررسی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به کاندیدیاز واژن که ۳۲ نفر تا پایان درمان پیگیری و ۱۸ نفر به علت محدودیتهای ذکر شده، حذف گردیدند با دوز مشابه فرانسه ۵۳/۱ درصد بهبود کامل و ۴۳/۸ درصد بهبود نسبی مشاهده گردید. بنظر می‌رسد این اختلاف درصد بهبود، به علل مختلف از جمله سویه‌های کاندیدا، شرایط بهداشتی، مقاومت بیماران و تعداد محدود بیماران تحت بررسی ما باشد.

در این مطالعه، علائم سوزش و خارش در ۸۹/۲ درصد از بیماران بطور کلی از بین رفته و در ۱۰/۸ درصد کاهش نسبی نشان داده است. علائم لوکوره در ۵۳/۱ درصد از بیماران از بین رفته، در ۳۷/۵ درصد کاهش یافته و در ۹/۲ درصد نیز تغییری نشان نداده است که در مقایسه با مطالعات سایر کشورها، نتایج مشابهی را نشان می‌دهد.

از ترشحات بیماران مورد بررسی، ۷۱/۵ درصد *Candida albicans* و ۲۸/۵ درصد *Candida sp* مجزا گردید. دارو بر روی گونه‌های مختلف به یک نسبت مؤثر بود و تفاوت قابل ملاحظه‌ای در درمان مشاهده نشد.

آزمایشهای پاراکلینیکی انجام شده نیز تغییرات عمده‌ای را نشان ندادند. بنظر می‌رسد دارو سالم بوده و عارضه مهمی در بر نداشته باشد.

دارو علاوه بر داشتن طیف وسیع ضد قارچی، اثر فارماکوکینتیک جالب و برجسته‌ای نیز در زمینه توزیع بافتی دارد (۱۲). این خاصیت اخیر به کوتاه شدن مدت درمان و اثرات بیشتر و طولانی مدت دارو منجر می‌شود. دارو بطور وسیعی در بافتهای انسانی توزیع و جذب می‌گردد. بنابراین سطح غلظت بافتی آن پس از مصرف، چندین برابر پلاسما خواهد بود (۳، ۸، ۱۵).

با در نظر گرفتن شیوع نسبتاً بالای واژینیت ناشی از کاندیدا و لزوم درمان آن، بنظر می‌رسد اثر مطلوب درمانی ایتراکونازول

هیچ گونه شکایتی مبنی بر خارش نداشتند. ترشحات واژن نیز در مدت ۷ روز در ۱۹ بیمار (۵۹/۳٪) از بین رفت و پس از ۱۴ روز فقط ۸ بیمار (۲۵٪) از ترشحات واژن شاکی بودند نتایج کشت انجام شده در بیماران تحت بررسی *Candida albicans* ۷۱/۵٪ و *Candida sp* ۲۸/۵٪ را نشان داد.

تمامی بیماران دارو را بخوبی تحمل نمودند و تنها ۲ بیمار (۶/۲٪) از تهوع و یک بیمار (۳/۱٪) سردرد شاکی بودند. آزمایشهای پاراکلینیکی انجام شده در روز چهاردهم پس از مصرف دارو هیچگونه تغییر عمده‌ای را نسبت به روز اول نشان نداد.

جدول ۱: نتایج درمانی بیماران پس از مصرف ایتراکونازول

پاسخ به درمان	تعداد بیماران	آزمایشهای قارچ شناسی	
		درصد	مستقیم کشت
بهبود کامل	۱۷	۵۳/۱	-
بهبود نسبی	۱۴	۴۳/۸	±
عدم بهبود	۱	۳/۱	+
جمع کل	۳۲	۱۰۰	

بهبود کامل = از بین رفتن کامل علائم بالینی و منفی بودن آزمایشهای مستقیم و کشت از ترشحات واژن.

بهبود نسبی = از بین رفتن کامل علائم بالینی و مثبت شدن آزمایش مستقیم و کشت از ترشحات و یا منفی بودن آزمایشات و بجای ماندن علائم بالینی.

عدم بهبود = ابقاء یا تشدید علائم بالینی و مثبت شدن آزمایش مستقیم و کشت از ترشحات واژن.

بحث

کاندیدیاز بدون شک یکی از مهمترین و شایعترین بیماریهای قارچی فرصت طلب در انسان می‌باشد. واکنش میزبان در برابر بیماری از یک خارش و التهاب مختصر تا اشکال مزمن و یا ضایعات گرانولوماتوز متفاوت است (۱۰). از میان داروهای گروه ایمیدازول که در درمان عفونتهای قارچی مورد استفاده قرار می‌گیرد، ایتراکونازول دارویی کم خطر بوده و عوارض جانبی کمتری نیز برای آن گزارش شده است (۴). با این حال توصیه می‌شود در موارد مصرف بیش از یکماه آن، آنزیمهای کبدی کنترل شوند. این دارو در درمان کاندیدیاز واژن در اغلب نقاط دنیا بکار رفته و نتایج رضایت‌بخش بوده است. در بلژیک این دارو را در سه برنامه درمانی مختلف (۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز بمدت یک روز، ۲۰۰ میلی گرم روزانه بمدت ۲ روز و ۲۰۰

قاطعانه در مورد تأثیر دارو اظهار نظر نمود. با توجه به نتایج فوق پیشنهاد می‌گردد که جهت حصول اطمینان کامل از اثر بخشی این دارو، مطالعه در سطح وسیعتری انجام و پیگیری گردد.

حائز اهمیت باشد و مصرف ۴۰۰ میلی‌گرم آن فقط در یک روز به احتمال قوی برای درمان اکثر بیماران کافی خواهد بود. مع ذلک بعلت تعداد محدود بیماران و کنار گذاشتن تعدادی از بیماران بعلت عدم مراجعه و سایر محدودیتهای روش شناختی، نمی‌توان

Summary

The Effect of Itraconazole on Treatment of Vaginal Candidiasis

A. Momeni, MD ; SH. Shadzi, PhD ; M. Chadeganipour, Ph D; A. Asilian, MD ; R. Khorsandi, Pharm D

1. Faculty Member, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran

Candidiasis is one of the commonest causes of vaginitis. Different treatments have been suggested for this disease. Oral Itraconazole is one of the newest medications. To evaluate the antifungal activity of this drug in vaginal candidiasis, this study was performed on a random sample of patients. Fifty patients with vaginal candidiasis confirmed by direct examination and culture, were treated by a single dose of 400 mg of oral Itraconazole. Only 32 could be followed and 18 patients (36%) were omitted from the study because of attrition. Complete recovery was observed in 53.1%, partial recovery in 43.8% and no recovery in 3.1%. No side effects appeared and complementary laboratory examinations were normal both before and 14 days after discontinuing the treatment. Taking into consideration the methodological limitations of this study, it can be concluded that the suggested single dose treatment can probably be effective in the treatment of vaginal candidiasis.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2(2): 71-75

Key Words: Itraconazole, Vaginal candidiasis

References

1. Beyes GP, Voorhoeve den, Hartog HY: One day and two days follow up after oral treatment of acute vaginal candidiasis with Itraconazole. *Mycoses* 1992; 35: 99-101.
2. Blatchford NR: Treatment of oral candidiasis with Itraconazole: a review. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(3): 565-567.
3. Cavwenbergh G, Beute K, Stoffels P: Focus on Itraconazole. *Int J of Dermatol* 1991; 57: 4-16.
4. De Doncker P, Cav wenbery G: Management of fungal skin infections with 15 days Itraconazole treatment: a worldwide review. *Br J Clin Pract* 1990; 44(9): 118-122.
5. Drouher E: Treatment of systemic and superficial candidiasis with Itraconazole. Alanya, symposium on candida and candidomycosis, Alanya, Turkey, 1989: 117-119.
6. Fleury FJ: Adult vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 407-438.
7. Gardner HL, Barnes ML: Vaginitis in women, diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137-194.
8. Heykants J, Michiel M, Meuldermans W: The pharmacokinetics of Itraconazole in animals and man. *Mycoses* 1989; 32: 67-87.
9. Oriel JD, Patridge BM, Demmy M, et al: Genital yeast infections. *Br Med J* 1972; 17: 761-764.
10. Rippon JW: Medical Mycology. 3rd ed. Philadelphia, WB. Saunders Co, 1988; pp 430-435.
11. Van Coevorden RS, Koster MA: One day treatment of acute vaginal candidiasis with

- Itraconazole. France, Proceeding of the third symposium on topics in mycology on Mycoses in AIDS Patients. November 1990; 20-23.
12. Van-Cutsem J: The in vitro antifungal spectrum of Itraconazole. *Mycoses* 1989; 32: 7-13.
 13. Van-Cutsem J: Oral and parenteral treatment with Itraconazole in various superficial and systemic experimental fungal infections. *Br J Clin Pract* 1990; 44(9): 32-40.
 14. Wander H, Vancustom J: Itraconazole in vaginal candidiasis. University of Ghent, B 9000 Ghent, 1989; 70-73.
 15. Wesel S: Itraconazole, a single-day oral treatment for acute vulvovaginal candidiasis. *Br J Clin Pract* 1990; 44(9): 77-80.