

## مقایسه اثر درمانی کلوتریمازول با فلوکونازول در ولوآزینیت کاندیدیایی

ناهید شهبازیان<sup>\*</sup>، مهین نجفیان<sup>\*</sup>، علیرضا رجبزاده<sup>\*\*</sup>

### چکیده

**هدف:** تخمین زده می‌شود ۷۵ درصد زنان حداقل یک بار عفونت ولوآزینیت کاندیدیایی را در طول عمر خود تجربه می‌کنند. کاندیدا آلبیکانس مسئول ۸۵ تا ۹۰ درصد عفونت‌های قارچی واژن می‌باشد. درمان با داروهای موضعی آژولها شایعترین روش درمان در ولوآزینیت کاندیدیایی می‌باشد که ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران ظرف ۲-۳ روز پاسخ مناسبی می‌دهند ولی درمان ضدقارچ خوراکی با فلوکونازول (۱۵۰ میلی گرم یک نوبت) نیز درمان تأیید شده‌ای می‌باشد اما در این بیماران زمان بیشتری جهت بهبود علائم نیاز می‌باشد. با توجه به عوارض جانبی ناشایع و خفیف این دارو و مصرف راحت‌تر آن هدف از این مطالعه بررسی اثر فلوکونازول خوراکی در درمان ولوآزینیت کاندیدیایی در مقایسه با آژولهای موضعی می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه ۱۹۲ بیمار با تشخیص ولوآزینیت کاندیدیایی بطور تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند. تشخیص ولوآزینیت کاندیدیایی در این بیماران براساس علائم بالینی تبییک، pH طبیعی ترشحات واژن و یافته‌های میکروسکوپی شامل دیدن میسلیم یا مخمرهای جوانه زده پس از اضافه کردن هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد داده می‌شد. گروه اول تحت درمان فلوکونازول خوراکی با تک دوز ۱۵۰ میلی گرم و گروه دوم تحت درمان کلوتریمازول واژینال به مدت یک هفته قرار گرفتند. ارزیابی بیماران بصورت پیگیری هر دو روز یکبار صورت می‌گرفت و میزان اثربخشی دو گروه درمانی با آزمون Chi-squar مقایسه گردید.

**یافته‌ها:** ۹۷ بیمار در گروه درمانی کلوتریمازول و ۹۵ بیمار در گروه فلوکونازول قرار داشتند. متوسط سن بیماران  $30 \pm 5/23$  سال بود. پاسخ به درمان در گروه کلوتریمازول ۹۷ درصد و شکست درمان ۳ درصد بوده است. و ۷۲ درصد بیماران ظرف مدت ۱ الی ۳ روز و ۲۸ درصد پس از ۳ روز پاسخ دادند. در گروه فلوکونازول پاسخ به درمان ۸۶ درصد و شکست درمان ۱۴ درصد بوده است ولی ۹۴ درصد بیماران ظرف ۳ روز اول و ۶ درصد بیماران پس از ۳ روز پاسخ دادند.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان می‌دهد که پاسخ درمانی کلوتریمازول بیشتر از فلوکونازول می‌باشد ( $P \sim 0/005$ ) ولی برخلاف سایر مطالعات زمان پاسخ در گروه فلوکونازول سریعتر از کلوتریمازول می‌باشد ( $P \sim 0/001$ ). بنابراین توصیه می‌شود با توجه به پاسخ قابل توجه (در ۸۶ درصد بیماران) و با توجه به سرعت اثر بیشتر و مزایای دیگر فلوکونازول و معایب روش استفاده از داروهای واژینال، بیماران با ولوآزینیت کاندیدیایی ابتدا تحت درمان با فلوکونازول خوراکی قرار گرفته و در صورت عدم پاسخ از داروهای موضعی استفاده گردد.

**کلید واژه‌گان:** واژینیت، کاندیدیازیس، فلوکونازول، کلوتریمازول.

### مقدمه

واژن می‌باشد (۳) و سایر انواع کاندیدا مثل کاندیدا گلابراتا و کاندیدا تروپیکالیس عامل بقیه موارد عفونت ولوآزینیت کاندیدیایی هستند و تمایل به مقاومت دارویی دارند. (۳) علائم ولوآزینیت کاندیدیایی

تخمین زده می‌شود که ۷۵ درصد زنان حداقل یک بار و ۴۵ درصد زنان دو بار یا بیشتر حمله ولوآزینیت کاندیدیایی را در طول زندگی خود تجربه می‌کنند (۱ و ۲). کاندیدا آلبیکانس مسئول ۸۵ تا ۹۰ درصد عفونت‌های قارچی

\* استادیار گروه زنان و زایمان، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\* دستیار بخش عفونی

۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۰/۱۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۴/۱۰/۱۸ اعلام قبولی: ۱۳۸۵/۲/۱۷

معادل آزولهای موضعی در درمان ولوواژینیت کاندیدیایی دارد ولی در این بیماران علائم ظرف ۲-۳ روز از بین می‌رود (۹) و این موضوع باید به بیماران یادآوری شود که نیازی به دوز اضافه‌تر نمی‌باشد. عوارض جانبی ناشایع و خفیف بوده و بصورت عدم تحمل گوارشی و سردرد و ضایعات پوستی می‌باشد. در مطالعه‌ای (multicenter European noncomparative trial, دوز واحد ۱۵۰ میلی‌گرم در ۱۸۱ بیمار استفاده شد (۹). پیگیری کوتاه مدت آن بیماران نشان داد که ۹۷ درصد کاملاً درمان شدند یا بطور مشخص بهبود یافتند که این میزان شبیه گروه درمان شده با روشهای موضعی بوده است. در یک مطالعه بزرگتر ۹۵۲ بیمار با ۱۵۰ میلی‌گرم فلوکونازول خوراکی بصورت دوز واحد دریافت کردند و ۹۵ درصد درمان شدند یا علائم بهبود یافت. این محققان گزارش کردند که بیمارانی که قبلاً رژیمهای موضعی استفاده کرده بودند، ۸۸ درصد ترجیح می‌دادند که درمان خوراکی شوند و فقط ۱۰ درصد رژیمهای اینتراواژینال را ترجیح می‌دادند (۱۰). لذا با توجه به عوارض کم و راحتی مصرف فلوکونازول هدف از این مطالعه بررسی مقایسه‌ای اثربخشی آزولهای موضعی با فلوکونازول خوراکی در درمان ولوواژینیت کاندیدیایی در درمان بیماران مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان رازی می‌باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه بیماران متاهل مراجعه کننده به درمانگاه زنان براساس علائم بالینی و شک به وجود ولوواژینیت کاندیدیایی مورد معاینه قرار می‌گرفتند. بیماران دیابتیک، حامله و زنانی که اخیراً آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند از مطالعه حذف شدند. بقیه بیماران در هنگام مراجعه با اسپکولوم استریل معاینه شده و جهت تایید تشخیص با سواب استریل از ترشحات واژن نمونه‌گیری انجام می‌شد و سپس نمونه‌ها جهت تعیین pH ترشحات واژن و تست KOH برای دیدن میسلیم‌ها به آزمایشگاه فرستاده می‌شد. پس از گرفتن نمونه بیماران بطور تصادفی به ۲ گروه

شامل خارش و سوزش ولو همراه ترشحات پنیری شکل واژن می‌باشد. ترشحات گاهی می‌توانند حالت آبکی داشته باشند. مقاربت دردناک و سوزش ادرار به علت تماس ادرار با ولو ملتهب از علائم دیگر می‌باشد. در معاینه معمولاً قرمزی و ادم لابیایا و پوست ولو مشاهده می‌شود. واژن معمولاً اریتماتوز با ترشحات سفید رنگ چسبنده دیده می‌شود و سرویکس معمولاً نرمال است. خارش وسیع و التهاب با تهاجم جزئی به سلولهای اپیتلیال مطرح کننده این است که نوکسینهای خارج سلولی یا آنزیمهای مترشحه از قارچ ممکن است ایجادکننده علائم تحریکی در ولوواژینیت کاندیدیایی باشند. کاندیدا یک قارچ دی‌مورفیک است و به دو فرم بلاستوسپور (که ایجاد کلونیزاسیون بدون علامت در واژن می‌کند) و میسلیا (که باعث تهاجم بافتی و فرم علامت‌دار ولوواژینیت کاندیدیایی می‌شود) دیده می‌شود. بیماران با ولوواژینیت علامت‌دار معمولاً افزایش غلظت در میکروارگانسیم بیش از  $10^4$  در میلی لیتر داشته در حالیکه در بیماران بدون علامت این غلظت کمتر از  $10^3$  در میلی لیتر می‌باشد (۴). فاکتورهای مستعدکننده برای ایجاد ولوواژینیت کاندیدیایی شامل مصرف آنتی‌بیوتیک، حاملگی، دیابت، درمان با استروژن، ایمونوساپرشن و چاقی می‌باشد (۶ و ۵). تشخیص این بیماری براساس علائم بالینی، pH طبیعی واژن و دیدن میسلیم با مخمرهای جوانه زده پس از اضافه کردن هیدروکسید پتاسیم ۱۰ درصد روی ترشحات واژن زیر میکروسکوپ می‌باشد (۷-۸). استفاده از داروهای موضعی آزول به مدت یک هفته شایعترین روش درمانی در ولوواژینیت کاندیدیایی می‌باشد که با این روش در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد پاسخ مناسبی ظرف ۲ تا ۳ روز دیده می‌شود. اخیراً تمایل به استفاده از آزولهای موضعی با غلظت بالاتر و زمان مصرف کوتاهتر (۱ تا ۳ روز) وجود دارد. این ترکیبات غلظت بالایی از دارو را برای چند روز در واژن ایجاد می‌کنند (۳). درمان ضد قارچ خوراکی توسط فلوکونازول با میزان ۱۵۰ میلی‌گرم در یک نوبت، اثری

بوده است. گروهی که تحت درمان فلوکونازول خوراکی قرار گرفتند در ۸۶ درصد موارد پاسخ به درمان داشته و لذا شکست درمان در ۱۴ درصد موارد بوده است. این تفاوت پاسخ‌دهی از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ( $P \sim 0/005$ ). از نظر زمان پاسخ به درمان در گروه درمانی کلوتریمازول واژینال ۷۲ درصد بیماران ظرف ۱ تا ۳ روز و ۲۸ درصد بیماران پس از ۳ روز به درمان جواب دادند، در حالیکه در گروه درمانی فلوکونازول ۹۴ درصد بیماران ظرف ۳ روز اول و فقط ۶ درصد بیماران پس از ۳ روز پاسخ داده بودند. زمان پاسخ‌دهی به درمان در دو گروه فوق از نظر آماری اختلاف معنی‌داری دارد ( $p \sim 0/001$ ).

#### بحث

ولوواژینیت کاندیدیایی شایعترین عفونت در خانمها می‌باشد بطوریکه تقریباً ۷۵ درصد خانمها حداقل یکبار و ۴۵ درصد دو بار یا بیشتر این عفونت را در طول عمر خود تجربه می‌کنند. (۱ و ۲) همچنین در ۳۹ درصد خانمهایی که با علائم ولوواژینیت مراجعه می‌کنند عفونت کاندیدیایی وجود دارد. درمان در عفونتهای حاد باعث ازبین رفتن علائم در ۸۰ تا ۹۰ درصد بیماران می‌شود ولی عود مسئله شایعی است (۱۱). برای شروع درمان می‌توان یکی از درمانهای واژینال مثل کلوتریمازول به شکل کرم یا قرص واژینال، کرم میکونازول برای ۳ تا ۷ روز، قرصهای واژینال نیستاتین برای ۱۴ روز و قرصهای خوراکی فلوکونازول بصورت دوز واحد ۱۵۰ میلی‌گرم استفاده کرد، که در مورد روشهای واژینال ذکر شده هیچکدام ارجحیتی به دیگری ندارند. علاوه بر این رژیمها استفاده از بوریک اسید نتایج خوبی بهمراه داشته است. همچنین به بیماران پیشنهاد می‌شود از ماست استفاده کنند. ماست دارای لاکتوباسیلهای اسیدوفیلوس است که از عفونت مکرر پیشگیری می‌کند. در یک مطالعه استفاده از روزی ۸ OZ ماست توانسته است باعث کاهش کلونیزیشن کاندیدیای راجعه شود (۱۲). فلوکونازول یک تری‌آزول

تقسیم شده و یک گروه تحت درمان کلوتریمازول واژینال شبانه به مدت یک هفته و گروه دیگر تحت درمان فلوکونازول خوراکی بصورت تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرم قرار می‌گرفتند. ارزیابی پاسخ به درمان بیماران بصورت پیگیری هر دو روز یک بار تا یک هفته صورت می‌گرفت. معیار پاسخ به درمان بهبود کلینیکی بصورت نداشتن خارش و سوزش و ترشح و ندیدن ترشح کاندیدیایی و از بین رفتن ولویت در معاینه واژینال بیمار بود. در مواردی که بررسی آزمایشگاهی از نظر وجود میسلیوم منفی گزارش می‌شد آن بیماران از مطالعه حذف می‌شدند. میزان اثربخشی دو گروه درمانی با آزمون Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

#### یافته‌ها

در این مطالعه مجموعاً ۱۹۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۹۷ بیمار در گروه درمانی با کلوتریمازول واژینال و ۹۵ بیمار در گروه درمانی با فلوکونازول خوراکی قرار گرفتند. محدوده سنی بیماران از ۱۷ تا ۴۵ سال و میانگین سنی بیماران  $30 \pm 5/23$  سال بود. روش جلوگیری در ۷۶ درصد موارد روش منقطع، ۱۲/۵ درصد قرص ضدبارداری و ۱۱/۵ درصد IUD بوده است. از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در روش‌های جلوگیری از بارداری در دو گروه دیده نشد. از نظر علائم ۹۷/۹ درصد بیماران با خارش، ۷۴ درصد با سوزش واژینال، ۴۲ درصد با سوزش ادرار، ۲۱ درصد با ترشح واژینال و ۴/۶ درصد با تکرر ادرار مراجعه کرده بودند. در معاینه واژن، در ۸۵ درصد موارد اریتم مخاط واژن و در ۸۳ درصد موارد ترشحات غلیظ پنیری شکل دیده می‌شد. معاینه سرویکس در ۷۰ درصد موارد نرمال، ۲۱ درصد اورژن<sup>۱</sup> و در ۹ درصد موارد اولسراتیو بود. گروهی که تحت درمان با کلوتریمازول واژینال قرار گرفتند در ۹۷ درصد موارد به درمان جواب داده و لذا شکست درمان ۳ درصد موارد

درمان جواب داده‌اند، در صورتیکه در روش واژینال فقط ۷۲ درصد ظرف ۳ روز اول پاسخ داده بودند که این تفاوت پاسخ‌دهی از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. بنابراین اگرچه میزان پاسخ به فلوکونازول در مطالعه ما کمتر از سایر مطالعات بوده است (۹ و ۱۰) ولی سرعت پاسخدهی و بهبود علائم بطور مشخص نسبت به گروه تحت درمان با کلوتریمازول بیشتر بوده است. لذا نتیجه گرفته می‌شود که با توجه به میزان پاسخ قابل توجه (در ۸۶ درصد بیماران) و با توجه به سرعت اثر بیشتر و مزایای ذکر شده در مورد فلوکونازول و معایب روش استفاده از داروهای واژینال (عدم تمایل بیماران به استفاده از روش واژینال در ۸۸ درصد بیماران) (۱۰) توصیه می‌شود که بیماران با ولوواژینیت کاندیدیایی ابتدا تحت درمان فلوکونازول با دوز واحد قرار گرفته و در صورت عدم پاسخ از داروهای موضعی استفاده کنند.

خوراکی است که رل مهمی در درمان کاندیدا دارد. از مشخصات آن نیمه عمر طولانی و عدم وجود عوارض جانبی سیستمیک جدی، قیمت ارزان و استفاده راحت می‌باشد. به همین دلیل توسط بسیاری از بیماران بر روشهای درمانی دیگر ترجیح داده می‌شود. یکی دیگر از محاسن این درمان استفاده راحت توسط خانمهای مجرد می‌باشد که بدلیل عدم امکان استفاده درست از روشهای واژینال معمولاً دچار عودهای مکرر کاندیدا می‌شوند. نتیجه مطالعه ما نشان می‌دهد که در گروهی که تحت درمان با کلوتریمازول واژینال بوده‌اند، در ۹۷ درصد موارد و در گروه تحت درمان با فلوکونازول خوراکی در ۸۶ درصد موارد پاسخ به درمان وجود داشته است که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. همچنین گرچه در مطالعات قبلی زمان جوابدهی داروی فلوکونازول خوراکی نسبت به کلوتریمازول واژینال طولانی‌تر ذکر شده (۴) ولی در مطالعه ما ۹۴ درصد بیماران ظرف ۳ روز اول به

## منابع

- 1-Hurley R, Delouvois J. Candida vaginitis. Postgrad Med J 1979; 55: 645-7.
- 2-Hurley R. Recurrent Candida infection. Clin Obstet Gynecol 1981; 8: 208-13.
- 3-Soper D. Genitourinary infections and sexually transmitted disease. In: Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2002: 453-68
- 4-Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 203-11.
- 5-Oriel JD, Waterworth PM. Effect of minocycline and tetracycline on the vaginal yeast flora. J Clin Pathol 1975; 28: 403.
- 6-Odds FC. Candida and candidiasis. Baltimore: University Park; 1979: 104-10.
- 7-Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach DA, et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. N Engl J Med 1980; 303: 601-7.
- 8-Kent HL. Epidemiology of vaginitis. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1168-76.
- 9-Brammer KW. Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 364-7.
- 10-Phillips RJ, Watson SA, McKay FF. An open multicenter study of the efficacy and safety of a single dose of fluconazol 150mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. Br J Clin Pract 1990; 44: 219-22.
- 11-Sweet R. Gibs R. Infectious vulvovaginitis. In: Infectious disease of the female genital tract . 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002 P. 337-54.

12-Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of yogurt containing lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis. Ann Intern Med 1992; 116: 353-7.

Archive of SID