

مقایسه اثر درمانی ایتراکونازول و کلوتریمازول در درمان واژینیت کاندیدیایی

طاهره نظری^{۱*}، مهتاب زینال زاده^۱، مهدیس حامدی^۲، گیتی ریاضی^۳، کریم اله حاجیان^۴، سیدعلی اصغر سفیدگر^۵
۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- پزشک عمومی ۳- متخصص زنان و زایمان ۴- استاد گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۵- استادیار گروه قارچ و انگل دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: به علت شیوع بالای واژینیت کاندیدیایی در جمعیت زنان و ناراحتی های ناشی از آن، انتخاب بهترین روش درمان که بر اساس نتایج بالینی و میکروسکوپی، کاهش میزان عود، کوتاهی دوره درمان و خوراکی بودن آن می باشد، حائز اهمیت است. هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای اثر درمانی ایتراکونازول خوراکی سه روزه و کلوتریمازول واژینال هفت روزه جهت تعیین بهترین روش درمانی می باشد.

مواد و روشها: مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۰ خانم مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان یحیی نژاد بابل در طی یک سال که از نظر بالینی و قارچ شناسی مبتلا به واژینیت کاندیدیایی بودند و بصورت تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند انجام شد. گروه کلوتریمازول واژینال که روزانه ۱۰۰ mg به مدت ۷ روز و گروه ایتراکونازول خوراکی که روزانه ۲۰۰ mg به مدت ۳ روز تحت درمان قرار گرفتند. بیماران یکبار حدود روز ۱۴ بعد از درمان و بار دیگر روز ۴۵ بعد از درمان تحت معاینه بالینی و کشت ترشحات واژینال قرار گرفتند. نتایج درمان و عود نیز در پرونده یادداشت گردید.

یافته ها: در گروه کلوتریمازول بهبود علائم بالینی در ۳۶ نفر (۷۲٪) و بهبود میکروسکوپی در ۳۰ نفر (۶۰٪) و در گروه ایتراکونازول بهبود علائم بالینی در ۳۹ نفر (۷۸٪) و بهبود میکروسکوپی در ۳۵ نفر (۷۰٪) مشاهده شد. ۲۹ نفر از بیماران جهت بررسی دوم مراجعه نکردند (۱۳ نفر از گروه کلوتریمازول و ۱۶ نفر از گروه ایتراکونازول) در گروه کلوتریمازول میزان عود بالینی ۴۱/۲٪، میزان عود میکروسکوپی ۶۱/۸٪ و در گروه ایتراکونازول میزان عود بالینی ۳۵/۱٪ و میزان عود میکروسکوپی ۴۸/۶٪ بود. در دو گروه این تفاوتها در درمان و عود بیماری از نظر آماری معنی دار نبود. عدم تحمل به مصرف دارو نیز در دو گروه درمانی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس مطالعه ما هر دو داروی کلوتریمازول واژینال و ایتراکونازول خوراکی در درمان واژینیت کاندیدیایی موثرند. بهبود علائم بالینی و میکروسکوپی و نیز عود علائم در گروه ایتراکونازول اندکی بهتر از کلوتریمازول بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود.

واژه های کلیدی: کاندیدیازیس، کلوتریمازول، ایتراکونازول، واژینیت.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شماره ۶، آذر- دی ۱۳۸۵، صفحه ۲۴-۲۰

مقدمه

عفونت شایع واژن می باشد. حدود ۷۵٪ زنان در طول زندگی خود

حداقل یکبار دچار کاندیدیاز ولووواژینال (VVC = Vulvov

واژینیت شایع ترین مشکل ژنیکولوژی و مسئول ۱۰ میلیون

ویزیت سرپایی در هر سال می باشد(۱). واژینیت کاندیدیایی دومین

است که رژیم های کوتاه مدت آن در درمان واژینیت موثرتر می باشد (۷و۸و۹).

بعضی از مطالعات، ایتراکونازول را در درمان واژینیت کاندیدیائی موثرتر از فلوکونازول دانسته اند و عوارض ناخواسته قابل توجهی برای آن ذکر نکرده اند (۷و۱۰). عوارض جانبی ناشی از ایتراکونازول بسیار جزئی بوده و شامل تهوع، سردرد، سرگیجه، نفخ و بیوست می باشد (۷و۱۱و۱۲). با توجه به شیوع این بیماری و مشکلات ناشی از آن بر آن شدیم که دو روش درمانی خوراکی ایتراکونازول سه روزه را با کلوتریمازول واژینال هفت روزه مقایسه نموده تا بهترین روش درمان VVC را با توجه به میزان بهبود علائم بالینی و میکروسکوپی و کاهش میزان عود تعیین نماییم.

مواد و روشها

مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی بر روی کلیه خانمهایی که با شکایت از ترشحات واژینال، خارش، سوزش، دیس پارونی و سوزش ادرار خارجی در طی یکسال به درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. این بیماران ابتدا تحت معاینه بالینی با اسپکولوم قرار گرفتند تا علائمی از قبیل اریتم، ادم یا ترشحات پنیری دیده شود، آنگاه اسمیر مستقیم این ترشحات تحت رنگ آمیزی گرم قرار گرفت و کشت ترشحات در محیط کشت سابارو دکستروز آگار یا BHI انجام شد تا در صورت اثبات واژینیت کاندیدیایی و رد سایر علل واژینیت وارد مطالعه شوند.

بیمارانی که مبتلا به بیماریهای زمینه ای، باکره، حامله و شیرده بودند از مطالعه خارج شدند. به این ترتیب ۱۰۰ بیمار به صورت تصادفی و متوالی وارد یکی از دو روش درمانی شدند. ۵۰ بیمار تحت درمان با کلوتریمازول واژینال بصورت ۱۰۰mg روزانه به مدت ۷ روز از شرکت پارس دارو و ۵۰ بیمار تحت درمان با ایتراکونازول خوراکی بصورت ۲۰۰mg روزانه به مدت ۳ روز از شرکت روز دارو قرار گرفتند. سپس یکبار ۱۴ روز پس از شروع درمان و بار دیگر ۴۵ روز پس از شروع درمان، معاینات بالینی و کشت مجدداً انجام شد. نتیجه درمان و نتیجه عود در پرونده یادداشت گردید. اطلاعات پس از جمع آوری توسط نرم افزار SPSS و با آزمون Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

(Vaginal Candidiasis) و تقریباً ۴۵٪ زنان در هر سال دو نوبت یا بیشتر دچار عفونت VVC می شوند. از میان گونه های مختلف \square هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۸۲۲۳ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تامین شده است.

کاندیدا، کاندیدا آلبیکانس مسئول ۹۰-۸۵ درصد عفونتهای قارچی واژن است. با توجه به اینکه این بیماری باعث ناراحتی های فراوانی از جمله خارش، سوزش، ترشحات واژینال، دیس پارونی (Dyspareunia) و سوزش مجرای ادرار خارجی (Splash dysuria) می شود، درمان به موقع و موثر آن بسیار حائز اهمیت است. درمانهای مختلفی برای واژینیت کاندیدیایی وجود دارد ولی باید به گونه ای باشد که سریعاً علائم بالینی را بر طرف نماید و پاسخ میکروسکوپی خوبی داشته و میزان عود آن کم باشد. از طرف دیگر هرچه درمان کوتاهتر و آسانتر باشد، پذیرش آن برای بیمار راحت تر است (۲). مطالعات مختلفی اثرات درمانی داروهای موثر در درمان واژینیت کاندیدیایی را با هم مقایسه نموده اند از جمله Gupta و همکاران و Spack در مطالعات خود موثر بودن ایتراکونازول در درمان واژینیت کاندیدیایی را نشان دادند. دکتر نیرومنش و همکاران طی کارآزمایی بالینی ایتراکونازول را با کلوتریمازول مقایسه نموده و ایتراکونازول را به علت دوره درمانی کوتاه مدت و خوراکی بودن در درمان ولوواژینیت کاندیدیایی توصیه نمودند (۳و۴و۵). داروهای موضعی آژول مانند کلوتریمازول رایج ترین درمانهای موجود برای VVC می باشند (۲). بیشتر این ترکیبات بصورت موضعی و با دوره درمان ۷-۱ روزه مورد استفاده قرار می گیرند. بعضی از مطالعات، دیس پارونی را به دنبال مصرف موضعی کلوتریمازول گزارش کردند (۶). گروه جدیدی از آژولهای ضد قارچ، تریازولها می باشند که از انواع خوراکی آن فلوکونازول و ایتراکونازول را می توان نام برد. به نظر می رسد این داروهای خوراکی به علت اثرات برتر و دوره های کوتاهتر درمان و خوراکی بودن به عنوان درمانهای انتخابی واژینیت کاندیدیایی مصرف شوند (۷). ایتراکونازول یک آژول صناعی با طیف گسترده بوده که از طریق مهار سیتوکروم p450 تولید گوسترول را مهار کرد و به صورت تزریقی یا خوراکی مصرف می شود و از طریق ادرار نیز دفع می گردد. این دارو طیف فعالیت وسیعی بر علیه قارچها داشته و به نظر می رسد بر علیه کاندیدا فعالتر باشد و ثابت شده

یافته ها

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۵۰ بیمار تحت درمان با ایتراکونازول و ۵۰ بیمار تحت درمان کلوتریمازول قرار گرفتند. شایع ترین شکایت بالینی بیماران خارش بود. با بررسی مجدد بیماران از نظر علائم بالینی، معاینه بالینی و کشت ترشحات واژینال در ۳۹ نفر (۷۸٪) از بیماران که تحت درمان با ایتراکونازول و ۳۶ نفر (۷۲٪) از بیماران که تحت درمان با کلوتریمازول بودند در روز ۱۴ بعد از درمان، شکایت بالینی نداشتند. در معاینات بالینی در گروه درمانی اول ۳۹ نفر و در بیماران گروه درمانی دوم ۳۶ نفر مورد پاتولوژیک مشاهده نگردید و در کشت ترشحات نیز، ۳۵ نفر (۷۰٪) از گروه درمانی اول و ۳۰ نفر (۶۰٪) از گروه درمانی دوم نتیجه کشت منفی بود (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع و درصد فراوانی نتایج درمان در روز ۱۴ بعد از

درمان دو گروه درمانی مورد مطالعه

پارامتر	گروه	
	ایتراکونازول تعداد(٪)	کلوتریمازول تعداد(٪)
علائم بالینی	ندارد	(۷۸)۲۴
	دارد	(۲۲)۱۱
معاینه بالینی	مثبت	(۷۸)۳۹
	منفی	(۲۲)۱۱
کشت	منفی	(۷۰)۳۰
	مثبت	(۳۰)۱۵

ایتراکونازول ۳۷/۸٪ در مقابل ۴۱/۲٪ از گروه کلوتریمازول و میزان عود میکروسکوپی در گروه ایتراکونازول ۴۸/۶٪ در مقابل ۶۱/۸٪ گروه کلوتریمازول بوده است. نتایج بررسی عود در جدول ۲ نشان داده شده است.

در پایان درمان هیچگونه اثرات جانبی ناشی از مصرف داروها در بیماران مشاهده نگردید. بیماران هر دو گروه درمان دارویی را به خوبی تحمل کردند ولی عده ای از بیماران درمان با کلوتریمازول را به علت طولانی بودن دوره درمان به اتمام نرساندند که البته این بیماران از مطالعه حذف گشته و موارد جدید جایگزین شدند.

جدول ۲. توزیع و درصد فراوانی نتایج درمان در روز ۴۵ بعد از درمان دو گروه درمانی مورد مطالعه

پارامتر	گروه	
	ایتراکونازول تعداد(٪)	کلوتریمازول تعداد(٪)
علائم بالینی	ندارد	(۶۴/۹)۲۴
	دارد	(۳۵/۱)۱۳
معاینه بالینی	مثبت	(۶۲/۲)۲۳
	منفی	(۳۷/۸)۱۴
کشت	منفی	(۵۱/۴)۱۹
	مثبت	(۴۸/۶)۱۸

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، هر دو رژیم درمانی یعنی ایتراکونازول و کلوتریمازول موجب بهبود علائم در بیش از ۷۰ درصد بیماران شد. ولی بهبود علائم در گروه ایتراکونازول اندکی بیش از گروه کلوتریمازول بوده است که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبوده است. بررسی های فارچ شناسی و نیز بهبود میکروسکوپی با ایتراکونازول ۱۰٪ بیشتر از کلوتریمازول بوده که از نظر آماری تفاوت

در بررسی مجدد بیماران در روز ۴۵ پس از درمان، ۲۹ نفر از بیماران جهت بررسی مراجعه نکردند که ۱۳ نفر از گروه ایتراکونازول و ۱۶ نفر از گروه کلوتریمازول بودند. میزان عود بالینی در گروه

از دلایل آن کم بودن تعداد نمونه ها باشد. هم چنین این مسئله را باید در نظر داشت که ایتراکونازول یک داروی وارداتی و بسیار گران تر از کلوتریمازول است و شاید کاربرد آن مقرون به صرفه نباشد، ولی بیماران به راحتی آن را تحمل می کنند و با توجه به کوتاهی دوره درمان و خوراکی بودن آن، بیماران دوره درمانی را کامل کرده که این مسئله در درمان واژینیت کاندیدیایی حائز اهمیت است. در مطالعه ما نیز تعدادی از بیماران که تحت درمان با کلوتریمازول قرار داشتند به علت طولانی بودن دوره درمانی، درمان را رها کردند که البته این بیماران وارد مطالعه نشدند و موارد جدید جایگزین گردیدند بر اساس نتایج حاصل از مطالعه ما به نظر می رسد ایتراکونازول می تواند یک داروی ایده آل در درمان واژینیت کاندیدیایی محسوب گردد.

با این حال مطالعات جامع تر با تعداد نمونه های بیشتر جهت تعیین بهترین روش درمان توصیه می شود با توجه به اینکه در بعضی تحقیقات از جمله مطالعه Uransak نشان داده شده است که رژیم درمانی تک دوز ایتراکونازول اثراتی مشابه با رژیم سه روزه آن در درمان واژینیت کاندیدیایی دارد (۱۵). تحقیقات دیگری در این رابطه لازم است انجام شود، چرا که هرچه دوره درمان کوتاهتر باشد مصرف آن توسط بیمار راحت تر و دوره درمان نیز کامل خواهد شد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله زحمات آقای دکتر سفیدگر و خانم تقوایی تشکر و قدردانی می شود.

معنی دار نبود. در بررسی عود بیماری نیز، میزان عود واژینیت کاندیدیایی چه از نظر بالینی و چه میکروسکوپی در گروه کلوتریمازول بیشتر از ایتراکونازول بوده است که البته این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار نبود.

مطالعه ای که Hiroshige و همکاران بر روی مقایسه سه روش درمانی کلوتریمازول ۶ روزه، فلوکونازول تک دوز و ایتراکونازول سه روزه انجام دادند. اثر بخشی هر سه روش درمانی را مشابه یافتند، با اینحال اثر ایتراکونازول اندکی بهتر از دو داروی دیگر بود (۱۲). Gupta و همکاران نیز موثر بودن ایتراکونازول در درمان و ریشه کنی کاندیدا آلبیکانس را نشان دادند (۳). Sing son Aldary اثر درمانی ایتراکونازول را موثر تر از فلوکونازول دانست (۱۰). Vechera نیز ایتراکونازول را در درمان واژینیت کاندیدیایی موثر تر از فلوکونازول دانست (۱۳). نیرومنش و همکاران نیز در یک کار آزمایشی بالینی هر دو داروی ایتراکونازول و کلوتریمازول را موثر دانستند و به علت کوتاه بودن دوره مصرف خوراکی ایتراکونازول این دارو را توصیه نمودند (۴). Depunzio و همکاران اثر درمانی فلوکونازول تک دوز را با ایتراکونازول ۳ روزه مشابه هم دانستند (۱۴).

با مروری بر مطالعات انجام شده در ایران و جهان بر روی اثرات درمانی ایتراکونازول و میزان اثر بخشی آن، می توان تاثیر این دارو را مشابه با داروهایی از جمله کلوتریمازول و حتی موثر تر از آن دانست که کاملا مشابه نتایج حاصل از مطالعه ما می باشد. البته در بررسی حاضر این نتیجه از نظر آماری معنی دار نبود که شاید یکی

References

1. Keneth JR, Ross S. Kistners gynecology & women's health, 7th ed, USA, Mosby 1999; pp: 477-8.
2. Jonathan S. Berek Novak's gynecology, 13th ed, USA, Lippincott Williams& Wilkins 2002; pp: 453-8.
3. Gupta AK, Bluhm R. Itraconazole (sporanox) for vulvovaginal candidiasis. Skin Therapy Lett 2002; 7(Suppl 1): 1-3.
4. Spacek J, Buchta V. Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidiasis: comparison of a 1-day and a 3-day regimens. Mycoses 2005; 48(3): 165-71.
5. Niroomanesh S, Davari Tanha F. Comparison of the efficacy of clotrimazole vaginal cream and itraconazole tablets in patients with vulvovaginal candidiasis. Physiology and Pharmacology J 2000; 1(4): 57-61.

6. Formtling RA. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbial Rev* 1988; 1(2): 187-217.
7. Stein GE, Mummaw N. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(1): 89-92.
8. Pierard GE, Arrese JE. Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1(2): 287-304.
9. Anthony J, Bertram G. *Kutzung & Terrors pharmacology*, 16th ed, England, Appleton & Lange 2002; pp: 419-22.
10. Singson Alday AP, Ortega AR. A single blind comparative study between itraconazole and fluconazole in one-day treatment of vulvo-vaginal candidiasis. *Philipp J Obstet Gynecol* 1998; 22(4): 119-21.
11. Pandya NA, Atra AA, Riley U, Pinkerton CR. Role of itraconazole in haematology/oncology. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 258-60.
12. Mikamo H, Kawazoe K, Sato Y, Hayasaki Y, Tamaya T. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. *Chemotherapy* 1998; 44 (5): 364-8.
13. Vachera Dobrevski R. Comparative study of itraconazole and fluconazole therapy in vaginal candidiasis. *Akush Ginekol (Sofia)* 2004; 43(1): 20-3.
14. De Punzio C, Garutti P, Mollica G, Nappi C, Piccoli R, Genazzani AR. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazol 200 mg per day 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106(2): 193-7.
15. Urunsak M, Ilkit M, Evruke C, Urunsak I. Clinical and mycological efficacy of single day oral treatment with itraconazole (400mg) in acute vulvovaginal candidiasis. *Mycoses* 2004; 47(9-10): 422-7.

Archive of SID

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، دفتر گروه زنان و زایمان، تلفن: ۶-۲۲۳۳۵۹۴-۱۱۱.

Nazaritahere@yahoo.com

Archive of SID