

## Микогал (омоконазол): перспективы применения при урогенитальном кандидозе

Д. Н. Рассказов, Ю. В. Сергеев

Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва

## Omoconazole: Experience and Perspectives in Therapy of Genitourinary Candidosis

D. N. Rasskazov, Y. V. Sergeev

Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow

### Аннотация

Урогенитальный кандидоз остается во многом нерешенной проблемой. Хроническое течение, частые рецидивы и недостаточная эффективность распространенных методов терапии обуславливают внедрение новых противогрибковых препаратов. Одним из них является омоконазол, выпускаемый в виде вагинальных форм разных дозировок серии «микогал». Омоконазол характеризуется высокой активностью в отношении разных *Candida spp.* и ряда бактерий. Применение разных форм омоконазола делает возможным не только лечение свежих форм и однократных эпизодов кандидного вульвовагинита, но и противорецидивную терапию при хроническом течении заболевания, а также терапию осложненных форм и смешанных инфекций.

### Ключевые слова

Урогенитальные инфекции, кандидоз, омоконазол, местная терапия, противогрибковые препараты.

Урогенитальный кандидоз остается во многом нерешенной проблемой в гинекологии. Внимание к данной проблеме не ослабевает в публикациях последних лет [1, 2, 3]. Активное изучение патогенеза инфекции, факторов резистентности и иммунитета до настоящего времени не смогло предоставить врачам надежного средства, которое позволило бы предотвращать рецидивы, характерные для заболевания. Лечение и острого, и хронического вульвовагинального кандидоза (ВВК) остается преимущественно этиотропным [4]. Сегодня гинекологи и их пациенты с ВВК используют почти все противогрибковые препараты и антисептики, выпускающиеся в формах для системного и местного применения. Из последних в России наиболее популярны препараты клотримазола и нистатина, с меньшей частотой используются другие полиеновые антибиотики или имидазольные производ-

### Summary

Genitourinary candidosis and *Candida vulvovaginitis* is still an unsolved problem. Chronic course, frequent relapses and suboptimal efficacy of common treatment options in current use lead to introduction of novel antifungal agents to gynecological practice. One of relatively new topical formulations in Russia is omoconazole, produced as series of vaginal pessaries with increasing dosages. Omoconazole is characterized as highly active in vitro against many *Candida spp.* and several clinically relevant bacteria. Availability of different topical forms of omoconazole makes possible effective treatment of both episodic and chronically relapsing cases of *Candida vulvovaginitis*, together with complicated type of the disease with mixed causative agents.

### Keywords

Genitourinary infections, vaginal candidosis, omoconazole, topical therapy, antifungal agents.

ные, а триазолы для местного использования вообще не получили распространения.

Хроническое течение кандидного вульвовагинита и неудачи его терапии иногда пытаются объяснить развитием устойчивости возбудителей, *Candida spp.* Однако эти вопросы почти не разрабатывались. Представление о ВВК как об инфекции, не передающейся половым путем, а следствии периодической реактивации одного и того же штамма *Candida* [5], исключают возможность передачи устойчивых штаммов от одного человека к другому. Речь может идти только о развитии устойчивости в ходе многолетней терапии ВВК. Определяя критерии истинной и ложной резистентности [6], А. Ю. Сергеев и другие отечественные авторы допускают такой сценарий, хотя стандарты определения чувствительности in vitro для многих препаратов не определены. При этом наибольшая вероятность ис-

тинной резистентности *Candida spp.* может ожидать для наиболее часто и длительно используемых антимикотиков. В этой связи перспективным является внедрение новых местных противогрибковых средств в терапию ВВК. Одним из них является омоконазол.

### Строение и механизм действия омоконазола

Омоконазол — относительно новый для отечественных врачей антимикотик. Это вещество из группы азолов, производное имидазола. Местная форма в виде омоконазола нитрата микронизированного зарегистрирована в России в 2001 г. и в настоящее время внедрена в клиническую практику. Вещество по химическому строению представляет (1-{2-[2-(4[хлорофенокси)этокси]-2-(2,4-дихлорофенил)-1-метил-(Z)-винил]1H-имидазол нитрат (Рис. 1). Эмпирическая формула  $C_{20}H_{17}Cl_3N_2O_2$ .

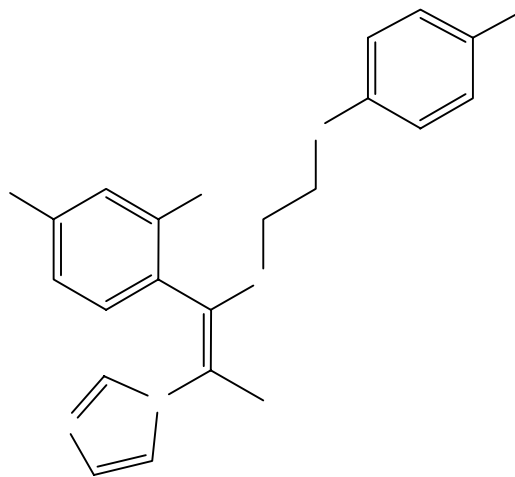


Рисунок 1. Строение омоконазола

Механизм действия омоконазола типичен для всей азольной группы — подавление синтеза эргостерина. Эргостерин обеспечивает целостность и текучесть мембраны грибов, обеспечивая ее барьерную функцию и деятельность ассоциированных с мембраной ферментов. Снижение удельного веса эргостерина приводит к фунгистатическому эффекту, поскольку эргостерин требуется как для построения мембран дочерней клетки, так и для работы связанных с мембраной материнских ферментов (например, хитин-синтазы), которые образуют материал новых клеток. Значительная нехватка эргостерина или его разрушение при непосредственной связи с противогрибковыми препаратами приводят к фунгицидному эффекту из-за дестабилизации мембраны, нарушения градиента ионов и, в конечном счете, образования пор в мембране и потери компонентов цитоплазмы. Омоконазол взаимодействует с ферментом С14-альфа-деметилазой ланостерина (у дрожжей кодируется геном ERG11). Повышенная экспрессия и амплификация данного гена может обуславливать резистентность к другим азолам [7], чего для омоконазола не описано.

Японскими исследователями установлено, что омоконазол вызывает ультраструктурные изменения

*C. albicans*. С помощью электронной микроскопии были обнаружено формирование кластеров клеток возбудителя, утолщение клеточной стенки и накопление электронно-плотных везикул в ней. Кроме того, в цитоплазме формировались мембранные образования наподобие пластинчатого комплекса. Указанные изменения наблюдались уже при фунгистатических концентрациях препарата (0,4–4 мкг/мл). При повышении концентраций до 40 мкг/мл изменения характеризовались разрушением органелл клетки [8].

Сравнение омоконазола с 6 другими известными производными имидазола, применяющимися в виде вагинальных форм, показало, что наряду с эконазолом омоконазол является наиболее активным веществом, действующим на *Candida spp.* и превосходит большинство остальных препаратов [9].

Кроме того, было показано, что активность омоконазола становится фунгицидной при повышении рН среды до 5,5 и выше [10]. Повышение рН (снижение кислотности) влагалища типично для ВВК, развивающегося на фоне снижения активности лактобацилл, в норме поддерживающих ее на уровне не более 4,5 [4]. Это может повышать потенциал использования вагинальных форм препарата.

Омоконазол характеризуется противогрибковыми и антибактериальными свойствами, проявляя активность в отношении *Candida spp.*, других грибов и бактерий. Исследования активности препарата *in vitro* показали, что омоконазол действует на большинство клинических штаммов дерматофитов и *Candida spp.* Показатели МПК для *Candida spp.* составляли 0,16–2,5 мкг/мл, отличаясь в лучшую сторону от других антимикотиков, с которыми проводилось сравнение [11]. В другом исследовании было установлено, что препарат действует на многих возбудителей поверхностных и глубоких микозов, также превосходя антимикотики сравнения [12]. Омоконазол активен также и в отношении грамположительных бактерий.

Изучение фармакокинетики препарата показало, что он в течение длительного времени сохраняется в вагинальном секрете [13].

### Применение препарата «микогал» в терапии ВВК

Омоконазол применяется как средство местной терапии острых и хронических форм вульвовагинального кандидоза, в том числе смешанных кандидо-бактериальных инфекций. В России зарегистрированы вагинальные суппозитории с омоконазолом «Микогал» для местного лечения вульвовагинального кандидоза (производитель — «Биогал», Венгрия). Они содержат 150, 300 и 900 мг омоконазола в одной дозе, в упаковках, содержащих соответственно 6, 3 или 1 суппозитория.

Вагинальные суппозитории назначают 1 раз в сутки по 1 свече на ночь. Омоконазол не рекомендуется использовать в первом триместре беременности (категория В).

«Микогал» сравнительно недавно поступил в клиническое обращение, поэтому опыт исследования его эффективности при ВВК ограничен [14].

Однако ряд преимуществ омоконазола, выявленные в исследованиях *in vitro*, а также наличие серии вагинальных форм с разными дозировками определяют успешность клинического использования препарата и его перспективы в терапии вагинитов кандидной и смешанной этиологии.

В целом, препараты серии «Микогал» могут использоваться и как препараты выбора, в качестве базисной терапии ВВК, так и при так называемом «осложненном» вульвовагинальном кандидозе, в лечении которого другими препаратами встречаются трудности разного характера.

Как базисный препарат «Микогал» может быть использован курсами в 6 дней (по 150 мг в день) или 3 дня (по 300 мг в день с использованием 150 мг или специальных 300 мг суппозитория). Преимущества и особые показания к терапии 6-дневными или 3-дневными курсами при неосложненном ВВК не установлены, но в целом от более продолжительных курсов ожидают более стойкого эффекта.

В зарубежных руководствах для ведения хронических форм ВВК рекомендуется удваивать продолжительность терапии местными средствами или использовать разные режимы повторного назначения системных препаратов. Мы полагаем, что нельзя полностью копировать эти рекомендации и предлагать их для широкого внедрения в России, как это делают некоторые авторы. Критерии, используемые для определения «препаратов выбора» при ВВК за рубежом, зачастую являются односторонними, не учитывая всех возможностей фармакотерапии. В разных странах используются разные антимикотики и их лекарственные формы, и может быть накоплен разный опыт их использования. Сегодня богатый терапевтический арсенал и выбор современных противогрибковых средств дает врачу большие возможности. Примером является «микогал» — препарат, содержащий другое, не использовавшееся ранее производное имидазола, в разных дозировках.

При хронических и рецидивирующих формах ВВК можно назначить 300 мг суппозитории в течение 6 дней, тем самым, удваивая дозировку препарата вместо предлагаемого за рубежом увеличения продолжительности курса.

С помощью 900 мг суппозитория «микогал» может быть реализована предложенная в последние годы схема местной пульс-терапии рецидивирующего ВВК по А. Ю. Сергееву (2000) [15]. Вагинальные суппозитории «микогал» с дозой 900 мг омоконазола хорошо подходят для терапии ВВК по данной схеме. Наш опыт использования препарата при хронических

форм ВВК свидетельствует о том, что применение 900 мг суппозитория в течение нескольких недель по 1 в неделю позволяет достичь довольно продолжительной ремиссии. Этого мы не можем сказать о других применявшихся нами в терапии ВВК имидазольных антимикотиках, в частности — 500 мг клотримазоле («антифунгол») и 600 мг изоконазоле («гино-травоген»).

В то же время, рекомендуя больным рецидивирующими формами ВВК использование 900 мг суппозитория «микогал» 1 раз в несколько месяцев, мы отмечали то, что данная тактика позволяла контролировать появление рецидивов. Использование различных режимов противорецидивной терапии возможно и с 300 мг формами (например, по 2 раза в неделю или через день).

Преимущества «микогала» как местной формы при хроническом рецидивирующем и персистирующем ВВК заключаются также в быстром купировании симптомов заболевания, жжения и зуда. Это допускает сочетание препарата с системными антимикотиками. Возможны различные варианты комбинированной терапии ВВК разными дозировками суппозитория «микогал». Внедрение таких схем может потребовать дальнейших исследований.

Определение «осложненного вульвовагинального кандидоза», даваемое зарубежными авторами, включает лечение азольными антимикотиками в анамнезе, более длительный анамнез заболевания, хронический характер [16]. В целом, этим критериям удовлетворяют особенности омоконазола, делаая возможным его назначение в указанных случаях. Новизна омоконазола делает низким риск столкновения с резистентными штаммами, что обеспечивает возможность лечения форм инфекции, вызванных устойчивыми к ранее применявшимся препаратам возбудителями или ассоциациями возбудителей.

Эффективно использование «микогала» при смешанных инфекциях с одновременным выделением *Candida spp.* и банальной микробной кокковой флоры. В этих случаях мы рекомендуем 150 мг и 300 мг формы препарата для использования в течение 6 дней.

Таким образом, использование гинекологических препаратов серии «микогал» эффективно и имеет большие перспективы в лечении как свежих, эпизодических форм ВВК, так и хронических, часто рецидивирующих и персистирующих вариантов инфекции. Можно считать, что с внедрением «микогала» в клиническую практику врачи получили новый препарат, эффективный в лечении и профилактике разных форм ВВК.

## Литература

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М.: 1997; 40 с.
2. Байрамова Г. Р. Кандидозный вульвовагинит. Гинекологические заболевания и вопросы репродукции. 1999; 1 (2): 15–21.

3. Кисина В. И. Первичный и рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: патогенез, терапия и профилактика. *Consilium medicum*. 2003; 5 (5): 185–9.
4. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Триада-Х. 2000, 440 с.

5. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2001; 2: 99–108.
6. Рассказов Д. Н., Романовская Т. А., Сергеев А. Ю., и др. Хронический вульвовагинальный кандидоз: проблема резистентности, иммунный статус и сенсibilизация к *Candida*. Тезисы IV Российской конференции «Современные проблемы антимикробной химиотерапии». М.: 2002, С. 67
7. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: «Медицина для всех»; 200 С.
8. Nishiyama Y., Itoyama T., Yamaguchi H. Ultrastructural alterations of *Candida albicans* induced by a new imidazole antimycotic omoconazole nitrate. *Microbiol Immunol* 1997; 41 (5):395–402.
9. Mosse M., Alric M. P., Berceaux M. et al. [Comparative study of the fungistatic activity in vitro of omoconazole and 6 other imidazoles against yeasts]. *Pathol Biol (Paris)* 1986; 34 (5 Pt 2):684–7.
10. Itoyama T., Aoki Y., Hiratani T. et al. [Various factors influencing in vitro antifungal activities of omoconazole nitrate (OMZ), a new imidazole antimycotic]. *Jpn J Antibiot* 1994; 47 (1):40–9.
11. Uchida K., Itoyama T., Yamaguchi H. [In vitro antifungal activity of omoconazole nitrate, a novel imidazole antimycotic drug, against clinical isolates from patients with cutaneous mycosis]. *Jpn J Antibiot* 1996; 49 (8):818–23.
12. Itoyama T., Aoki Y., Hiratani T. et al. [In vitro antifungal activity of omoconazole nitrate, a new imidazole antimycotic]. *Jpn J Antibiot* 1993; 46 (9):773–80.
13. Vekemans M., Combes T., Broekhuysen J. Persistence of omoconazole in human vaginal fluid. *Arzneimittelforschung* 1990; 40 (11):1263–4.
14. Рассказов Д. Н., Сергеев Ю. В., Кудрявцева Е. В., Романовская Т. А. Микогал: новый местный антимикотик для лечения кандидоза. Успехи медицинской микологии, 2003; Т. 2: 159–160.
15. Сергеев А. Ю. Клинико-иммунологические и этиологические особенности кандидоза и совершенствование методов его терапии. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 2000, 22 с.
16. Sobel J. D., Kapernick P. S., Zervos M. et al. Treatment of complicated *Candida vaginitis*: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2):363–9.