

УДК 618.15/.16-002.992.282-085

Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и доказательной медицины

А.В. Михайлов, О.В. Решетько, К.А. Луцевич

Саратовский государственный медицинский университет, Саратов, Россия

Около 75% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод острого вульвовагинального кандидоза. В период 1980-90 гг. количество случаев грибковых вагинитов почти удвоилось, с увеличением в процентном отношении кандидозов, вызванных не-*albicans* видами *Candida*. Несмотря на наличие большого числа антимикотиков, терапия данной инфекции не всегда бывает эффективной, что способствует росту устойчивых штаммов микроорганизмов, переходу заболевания в хронические и рецидивирующие формы. До настоящего времени практически отсутствуют данные о клинической

эквивалентности оригинальных и генерических противогрибковых препаратов. Проведение адекватных клинических исследований, направленных на изучение клинической и микробиологической эффективности антимикотиков, будет способствовать повышению качества проводимой терапии. В данной статье сделана попытка выделить современные тенденции в эпидемиологии и подходах к лечению вульвовагинального кандидоза с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, антифунгальная терапия, эффективность, безопасность.

Pharmacotherapy of Vulvovaginal Candidiasis According to Pharmacoepidemiology Data and Evidence-Based Medicine

A.V. Mikhailov, O.V. Reshetko, K.A. Lutsevitch

Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Approximately 75% of women experience at least one episode of acute vulvovaginal candidiasis during their life. In the 1980-90s, almost two-fold increase in fungal vaginitis was observed with increase in number of cases caused by non-*albicans* strains *Candida*. Despite the number of available antifungals, rate of treatment failure remains relatively high and lead to spread of the resistant strains and transformation of the disease to the chronic and recurrent forms. Currently, there are no data on clinical

equivalence of the original and generic antifungal agents. Adequate clinical trials focused on the clinical efficacy assessment and eradication rates in the treatment with the different antifungals may help to improve the quality of treatment. This paper is an attempt to identify current trends in epidemiology and treatment of vulvovaginal candidiasis according to evidence-based medicine.

Key words: vulvovaginal candidiasis, antifungal therapy, efficacy, safety.

Контактный адрес:
Ольга Вилоровна Решетько
Эл. почта: Reshetko@yandex.ru

Подобно другим заболеваниям, затрагивающим женскую репродуктивную систему, *вульвовагинальный кандидоз* (ВВК) в течение многих лет рассматривался как «неудобная инфекция», не являясь предметом серьезного научного исследования [1]. Однако новейшие достижения молекулярной эпидемиологии, иммунологии слизистой влагалища и антифунгальной терапии активизировали интерес к проведению исследований этой инфекции. Кроме того, в США хорошо документированы экономические затраты на лечение ВВК, при этом пациентки достаточно часто применяют антимикотики, отпускаемые без рецептов (*over-the-counter drugs*). По оценке Американской ассоциации потребителей товаров для здоровья (*Consumer Health Care Products Association – СНСРА*), в 2002 г. медикаментов для лечения ВВК было реализовано почти на 500 млн долларов США, причем почти половина этой суммы пришлось на покупку безрецептурных препаратов [1].

Приблизительно 75% женщин переносят в течение жизни хотя бы один эпизод острого ВВК [2]. Существует ограниченный объем информации об эпидемиологии ВВК, так как в большинстве стран соответствующая статистика не является обязательной. В США в 1990 г. зарегистрировано около 8 млн посещений женщинами акушера-гинеколога в связи с вагинитом [3]. Отмечается, что в 1980–90 гг. количество случаев грибковых вагинитов почти удвоилось, с увеличением в процентном отношении кандидозов, вызванных не-*albicans* видами *Candida*. Недавний опрос женщин в США показал, что 6,5% женщин старше 18 лет имели, по крайней мере, один эпизод предполагаемого грибкового вагинита в течение последних двух месяцев, 8% респондентов имели четыре или более эпизодов в течение года. Оценка стоимости медицинской помощи при грибковых вагинитах в течение года составила 58,4 млн долларов США, а стоимость медикаментов – 19,8 млн долларов США [4].

В российском интерактивном интернет-опросе женщин, больных кандидозом, из 2108 респондентов 36,2% сообщили о продолжительности ВВК менее 1 года, 44,2% – от 1 до 5 лет и 19,6% – более 5. Продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострений [5].

У девочек до наступления менархе заболевание встречается редко. Как правило, ВВК поражает женщин репродуктивного возраста, причем увеличение частоты кандидоза отмечается ближе к 20 годам с пиком заболевания в следующие 20 лет, снижаясь после менопаузы [6, 7]. Большинство клиницистов считают, что почти половина женщин к достижению ими 25 лет могут столкнуться хотя

бы с одним эпизодом ВВК. Вагинальная колонизация грибами рода *Candida* предрасполагает к развитию ВВК [8].

Факторами риска развития ВВК являются: длительный и/или бессистемный прием антибиотиков; беременность; использование оральных контрацептивов (особенно с высоким содержанием эстрогенов); применение кортикостероидов, цитостатиков, лучевой терапии; эндокринные заболевания (сахарный диабет, дисфункция яичников); развитие иммунодефицита (тяжелые инфекционные заболевания, травмы, операции). Анализ данных постмаркетинговых исследований применения у женщин антибиотиков свидетельствует о повышении риска развития ВВК при их использовании [9]. Предрасполагающими факторами к развитию заболевания могут быть ношение синтетической облегающей одежды, ожирение, несоблюдение гигиенических условий, жаркий климат, а также использование гигиенических прокладок и употребление йогуртов и продуктов с повышенным содержанием лактобацилл [10]. В то же время подчеркивается противоречивость полученных данных в отношении перечисленных факторов риска развития ВВК, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований [11].

Установлена прямая связь между сроком гестации и частотой возникновения ВВК, для которого во время беременности характерны бессимптомное течение и частые рецидивы. Если грибы рода *Candida* обнаруживаются во влагалище у 10–17% небеременных женщин, то ВВК у беременных встречается, по различным данным, в 30–40% случаев, достигая перед родами 44,4% [12]. Во время беременности антимикотики являются одними из наиболее часто выписываемых акушерами-гинекологами препаратов в Германии. В частности, на клотримазол приходится 39%, а на нистатин – 13% всех назначений [13]. Беременные и родильницы с ВВК могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных [14]. Прогнозировать возникновение или обострение ВВК в преддверии родов возможно у женщин, имевших эпизоды заболевания до беременности, перенесших различные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), и получавших по их поводу специфическую антимикробную терапию в первом и втором триместрах настоящей беременности [15]. За последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6%. Кандидозная инфекция у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении может быть представлена как врожденным кандидозом (результат трансплацентарного или восходяще-

Классификация кандидозного вагинита [25]

Показатель	Неосложненный ¹	Осложненный ²
Степень тяжести	Легкая, средняя	Тяжелая
Частота	Нечастый, спорадический	Рецидивирующий
Микроорганизм	<i>Candida albicans</i>	Не- <i>albicans</i> штаммы <i>Candida</i>
Макроорганизм:		
• функция иммунной системы	Нормальная	Нарушенная ³
• беременность	Нет	Да

Примечание: ¹ пациент должен иметь все указанные признаки;

² достаточно иметь любой из этих признаков;

³ сахарный диабет, иммуносупрессия.

го инфицирования плода), так и приобретенным – кандидозом кожи и слизистых, а также кандидемией с диссеминацией грибов *Candida* spp. в органы и ткани. Фактором риска развития врожденного кандидоза считают вульвовагинит у матери при беременности [15, 16]. Эпидемиологический анализ источников инфицирования новорожденных показал, что инфицирование младенцев происходило преимущественно материнскими штаммами *Candida* [17, 18]. Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза у новорожденных являются очень низкая масса тела при рождении (<1500 г) и гестационный возраст менее 32 нед, когда частота грибковых поражений составляет 2,0–4,5%, а летальность – от 25 до 50% [19]. Описан случай внутриутробной гибели плода на 21-й неделе беременности от кандидозного сепсиса [20].

Многие вопросы этиологии и патогенеза ВВК, в том числе причины его развития и формирования хронических и осложненных форм, **остаются спорными**. Наиболее частым возбудителем ВВК является *C. albicans*, выделяемая у 80–92% пациенток; за ним следует *C. glabrata* (5–10%), *C. tropicalis* (5–10%), *C. krusei* (1–3%), и другие виды *Candida* [21, 22]. В исследовании с участием 222 женщин, проведенном в Италии, у 42 пациенток с грибковым вагинитом были выделены *C. albicans* (44,2%), *C. glabrata* (28%) и *Saccharomyces cerevisiae* (16,2%) [23, 24].

В настоящее время наиболее современная классификация ВВК предложена D.A. Eschenbach [25] (таблица).

Являясь в медицинской практике банальным заболеванием, **ВВК требует лечения**, так как спонтанное излечение встречается относительно редко. В ряде плацебо-контролируемых клинических исследований показан довольно высокий положительный эффект плацебо после местного применения его в виде крема у пациенток с ВВК: 44–77% спустя неделю и 48–57% спустя месяц [26–30]. Это

может быть связано как со спонтанным излечением, так и с вариациями клинического течения заболевания, хотя не следует исключать вероятность наличия антифунгального действия наполнителя крема-плацебо. Кроме того, интравагинальные кремы дают смягчающий эффект при местном применении.

Проблемой является низкая комплаентность, так как только 1/3 женщин следуют назначениям врача. Согласно данным J.D. Sobel и соавт. [31] при режиме дозирования 1 раз в сутки рекомендации врача выполняют 74–99% пациенток, 2 раза в сутки – 57–70%, 3 раза в сутки – 50–52% и 4 раза в сутки – 40–42% пациенток. Улучшению терапии ВВК способствуют сексуальное воздержание, объяснение врачом природы инфекции и способов лечения, понимание пациенткой, что исчезновению симптомов заболевания должна сопутствовать микробиологическая санация [32].

Еще одним **важным вопросом рациональной фармакотерапии является доказательство идентичности оригинального препарата и препарата-генерика**, особенно, когда врачу приходится делать выбор при назначении препарата с конкретным торговым наименованием. Соответствие генерика оригинальному препарату доказывают, в первую очередь, на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности или *биоэквивалентности* (БЭ). В отношении антимикотиков почти отсутствуют независимые исследования по определению БЭ. В работе R. Pereira и соавт. [33] показана БЭ генерика флуконазола (Laboratorio Teuto Brasileiro, Бразилия) и оригинального препарата (Laboratorios Pfizer, Бразилия) в капсулах по 150 мг. Однако исследование микологической активности оригинального флуконазола – дифлюкана® (Pfizer, США) и генерических препаратов – медофлюкона® (Medochemie, Кипр), микосиста® (Gedeon Richter, Венгрия), флюкостата® (Мастерлек, Россия) и форкана® (Cipla, Индия) показало, что *in vitro* активность эквивалентной

единицы массы содержимого лекарственной формы у генериков в отношении разных видов грибов рода *Candida* в два раза ниже, чем у дифлюкана® [34]. Конечно, это вовсе не означает, что перечисленные генерики не биоэквивалентны оригинальному препарату, но все же заставляет задуматься, почему существуют такие большие различия в содержании активного и вспомогательных (а может и балластных) веществ между генериками и оригинальным препаратом. Активность *in vitro* в определенной степени коррелирует с активностью *in vivo*, что и подтверждено при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни, когда рецидивы кандидоза при использовании дифлюкана® и форкана® встречались реже, чем при применении медофлюкона® [35]. Таким образом, генерики, терапевтическая эффективность которых ниже таковой оригинального препарата, теряют свое ценовое преимущество перед ним, поскольку при использовании такого воспроизведенного лекарственного препарата приходится назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения или переходить на альтернативные медикаменты в случаях клинических неудач [36]. В ряде российских клиник были выполнены неконтролируемые несравнительные исследования по определению при ВВК эффективности и безопасности ряда генерических форм флуконазола – микосиста® [37], флюкостата® [38], дифлазона® [39] и медофлюкона® [40], итраконазола – румикоза® [41] и кетоконазола – ливарола® [42, 43], но при этом не ставилось целью доказательство их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам.

Все традиционно используемые подходы для фармакотерапии ВВК достаточно эффективны, и их выбор диктуется главным образом тяжестью грибковой инфекции и зависит от предпочтения пациентки и возможности оплатить лечение. Доказательность существующих вариантов лечения ВВК подтверждается многократными двойными слепыми рандомизированными исследованиями в соответствии с классификацией уровней доказательности данных [44].

Современные средства для лечения ВВК подразделяются на нижеследующие группы.

Азолы:

– *имидазолы*: клотримазол, кетоконазол, изоконазол, миконазол, бутконазол, омоконазол, сертаконазол, эконазол, тиоконазол, фентиконазол;

– *триазолы*: флуконазол, итраконазол, терконазол.

Полиены: нистатин, натамицин.

Пиримидиновые производные: флуцитозин (не зарегистрирован в России для терапии ВВК).

Другие препараты: циклопирокс (циклопироксоламин), повидон-йод, хлоргексидин, борная кислота.

Комбинированные препараты: неомицин/нистатин/полимиксин В, тернидазол/неомицин/нистатин/преднизолон, нифурател/нистатин, метронидазол/миконазол, метронидазол/хлорхиналдол.

Торговые наименования перечисленных препаратов, за исключением тиоконазола и терконазола, зарегистрированы в Российской Федерации. Клотримазол, флуконазол, итраконазол, нистатин, повидон-йод и хлоргексидин включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Первым безрецептурным препаратом для местного лечения ВВК, одобренным в 1990 г. Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA), стал клотримазол. В марте 1991 г. данный статус получил и другой антимикотик для интравагинального применения – миконазол [45, 46]. Подобно производным азола для местного применения флуконазол с 1995 г. является безрецептурным препаратом в Великобритании, а с 2005 г. – в России, где безрецептурному отпуску подлежат также клотримазол, миконазол, эконазол, циклопирокс и вагинальные формы повидон-йода и хлоргексидина. Следует отметить, что ни кетоконазол, ни итраконазол в настоящее время не получили одобрения FDA в качестве препаратов для лечения ВВК из-за, возможно, большого числа потенциальных лекарственных взаимодействий и токсичности.

Для повышения комплаентности были предприняты шаги к сокращению длительности применения антимикотиков при сохранении их клинической эффективности. При совершенствовании схем лечения с однократным применением антимикотика проблема состоит в том, чтобы обеспечить высокую степень эффективности и безопасности, присущую долговременным схемам терапии, что может быть решено за счет увеличения дозы. Изоконазол, оксиконазол, тиоконазол, омоконазол и сертаконазол позиционировались, главным образом, для одноразового интравагинального применения. Общим для всех этих производных имидазола является ограниченное системное всасывание при применении в больших дозах с усилением местных симптомов раздражения. Чтобы не повышать дозу активного вещества и не ставить под угрозу эффективность лечения, была разработана новая биоадгезивная матрица в виде крема пролонгированного действия для интравагинального применения с 2% бутконазолом. Клинические исследования показали, что лекарственная форма с замедленным

высвобождением бутоконазола продолжает действовать во влагалище в 2 раза дольше, чем обычный вагинальный крем, а всасывание препарата в системный кровоток меньше, чем у обычного крема [47]. Кроме того, бутоконазол в виде 2% вагинального крема пролонгированного действия обладает такой же эффективностью, как 7-дневный режим терапии вагинальным 2% кремом миконазола [47] или однократный пероральный прием флуконазола (150 мг) с более быстрым облегчением симптомов заболевания [48]. Еще одним производным имидазола для местного применения с расширенным спектром действия, для которого разработаны вагинальные таблетки (500 мг) и вагинальный крем (2% с местным высвобождением), является флутримазол, проходящий в настоящее время клинические испытания [49].

До появления системных триазолов для лечения рецидивов ВВК за рубежом активно использовали местный триазол – терконазол и системный имидазол – кетоконазол. Несмотря на эффективность, кетоконазол сейчас используется редко из-за риска гепатотоксичности и в связи с доступностью флуконазола. В США терконазол был одобрен FDA в качестве препарата для лечения ВВК, вызванного не-*albicans* штаммами [50]. Появившийся на фармацевтическом рынке в начале 1990-х гг. флуконазол характеризуется высокой биодоступностью (94%) и длительным периодом полувыведения (около 33 ч) [51], что позволяет назначать его однократно в дозе 150 мг. В этом случае концентрация флуконазола, превышающая его МПК₉₀ для *Candida* spp., достигается и содержится в слизистой влагалища и секрете в течение 72–96 ч [52]. Если флуконазол хорошо растворим в воде и может достигать высоких концентраций в жидкостях организма, то итраконазол является высоколипофильным соединением, создавая высокие концентрации в тканях. Несмотря на эти различия в физико-химических свойствах, оба препарата обнаруживаются в высоких концентрациях в вагинальных выделениях [53]. При однократном приеме итраконазола после приема пищи максимальная концентрация его в плазме достигается через 3–4 ч. При длительном приеме равновесная концентрация достигается в течение 1–2 нед. Терапевтическая концентрация итраконазола в тканях влагалища сохраняется в течение 2 дней после окончания 3-дневного курса лечения в дозе 200 мг в сутки и в течение 3 дней после однодневного курса (200 мг 2 раза в сутки).

Необходимость поставленного врачом диагноза ВВК и возможность его самолечения являются предметом обсуждения [54, 55]. Показано, что только треть женщин с самодиагностирован-

ным ВВК, которые приобретали антифунгальные безрецептурные препараты, действительно имели лабораторно подтвержденный диагноз [56]. Злоупотребление и/или недостаточное применение доступных на рынке антифунгальных препаратов затрудняет также и фармакоэпидемиологические исследования [7].

Преимуществом азолов для местного применения является установленная безопасность и возможность их безрецептурного использования. Применение антифунгальных безрецептурных препаратов, конечно, уменьшает расходы системы здравоохранения и страховых компаний на лечение ВВК [45]. Однако эти благоприятные эффекты для страховой медицины, когда расходы на медикаменты падают на потребителя, должны быть хорошо соотношены с потенциальной опасностью неправильно поставленного в процессе самолечения диагноза. Следовательно, врачи и провизоры (фармацевты) должны информировать пациенток о правильном использовании антифунгальных безрецептурных препаратов, а фармацевтическая промышленность, разрабатывая новые антимикотики, должна учитывать возможное развитие резистентности к азолам и связанное с этим хроническое инфицирование женщин [57]. Генерические препараты, отпускаемые без рецепта, эффективны, недороги и обычно намного дешевле азолов системного применения, отпускаемых по рецепту.

Появление на фармацевтическом рынке США безрецептурных препаратов для лечения ВВК способствовало уменьшению посещений пациентками акушера-гинеколога в период с 1985 по 2001 гг. [3, 57]. В первый год после появления этих препаратов в новом статусе наблюдалось значительное уменьшение количества выписанных рецептов, посещений врача и лабораторных расходов [45]. Однако при соответствующем уменьшении выписывания врачами препаратов для местного лечения ВВК не наблюдалось тенденции к уменьшению назначения общего количества рецептурных антифунгальных препаратов. В другом исследовании [58] анализ продаж в аптеках антимикотиков для лечения ВВК в одном из шведских графств за период с 1990 по 1999 гг. показал, что 93% всех продаж приходилось на безрецептурные препараты. Отмечался рост продаж антимикотиков до середины 90-х гг. и последующее их уменьшение к концу изучаемого периода. Такая вариабельность продаж не могла быть объяснена ни демографическими факторами (например, количеством женского населения), ни числом беременностей, ни маркетинговыми подходами в работе аптек (например, свободной продажей антифунгальных препаратов).

Н. J. Gurwitz и соавт. [45] поставили два важных вопроса при применении антифунгальных безрецептурных препаратов: первый – заменяет ли самолечение посещение врача и второй – осознают ли потребители свою ответственность в отношении самолечения? Важно отметить, что антифунгальные безрецептурные препараты рекомендуются для самолечения интравагинально только в том случае, если у пациентки ранее диагностировали ВВК и эти же симптомы возникли при рецидиве заболевания [59]. В ином случае, самостоятельно поставленный диагноз может привести к лечению антимикотиками негрибковых вагинальных инфекций, а также к возможности упустить распознавание гонококковой и хламидийной инфекций. Р. Nyirjesy и соавт. [60] опросили 105 женщин с хроническими вагинальными симптомами, отмечавшимися у них в течение 2 лет. Только 28% опрошенных женщин смогли точно поставить себе диагноз.

В настоящее время врачи чаще всего после осмотра и диагностирования ВВК назначают флуконазол, что не всегда может быть эффективно, так как неизвестно, применяла ли уже женщина местные безрецептурные препараты, а врача посетила только при неэффективности лечения. Для определения критериев соответствия заболевания ВВК специфическим рекомендациям для самолечения местными антифунгальными безрецептурными препаратами с возможным последующим назначением флуконазола необходимы эпидемиологические исследования [57]. Доступность в качестве безрецептурных препаратов клотримазола, миконазола и эконазола, несмотря на отсутствие у препаратов при местном назначении системных эффектов, способствующих их безопасному применению, создает другие проблемы.

В многоцентровом исследовании в США 382 молодых женщин, учащихся колледжей, не было найдено корреляции между предыдущим использованием азоловых антифунгальных безрецептурных препаратов и колонизацией влагалища штаммами *Candida*, резистентными к азолам [61]. Таким образом, первоначальные опасения по поводу широкой доступности безрецептурных интравагинальных азолов, благоприятствующей развитию резистентности *C. albicans* или увеличению доминантной роли менее чувствительных к азолам видов, таких как *C. glabrata*, не оправдываются. У большинства женщин (90–95%) со спорадическим неосложненным ВВК основной причиной инфекции является чувствительный к азолам вид *C. albicans* [7].

Местная терапия ВВК антимикотиками может считаться эффективной и безопасной, однако пациентки должны быть информированы и пони-

мать необходимость соблюдения режима терапии. Женщины должны быть также инструктированы врачом о необходимости сообщения им о любом вновь появившемся вагинальном раздражении, так как это может иметь место примерно у 6,6% женщин. Проведенный в России интернет-опрос женщин с ВВК показал, что вагинальные суппозитории или таблетки использовали 25% пациенток, спринцевания и промывания – 5%, смазывания тампонами с растворами (бура в глицерине и др.) – 2%, интравагинальные кремы – 3%, таблетки или капсулы перорально – 5,5%, различные местные средства – 19%, комбинации системных и местных средств – 30,5%, не лечились – 10% [5]. Таким образом, использование интравагинальных форм антимикотиков в настоящее время в России является наиболее востребованным методом терапии. С увеличением продолжительности заболевания (>5 лет) и менее заметно – частоты рецидивов доля использования вагинальных таблеток и суппозитория в монотерапии несколько снижалась, уступая место комбинации местных средств и пероральных антифунгальных препаратов [5].

Большинство женщин заболевают ВВК нечасто и легко излечиваются с помощью местной терапии, но предпочитая системное лечение. При сравнении местных азолов с системными последние оказываются эффективнее. Однократное применение антифунгального препарата приемлемо у женщин с неосложненной острой формой ВВК [29, 53]. Трехдневная терапия итраконазолом острой формы ВВК эффективна и при осложненном течении заболевания [41, 62]. J. Spacek и V. Vuchta [63] сравнили эффективность однодневной и трехдневной терапии итраконазолом у пациенток с острой и рецидивирующей формами заболевания ВВК, подтвердив равнозначность обоих режимов лечения. Однако сравнение лечения острой и рецидивирующей форм ВВК показало лучший эффект препарата при острой форме заболевания, подчеркивая его возможность лечить отдельные эпизоды, но не само заболевание. Через 1 месяц после завершения лечения итраконазолом терапевтическая эффективность (клиническая и микологическая эрадикация) составляла 97,1 и 76,9% соответственно у пациенток с острой и рецидивирующей формами ВВК.

Этиологическая неоднородность кандидоза, увеличение роли редких видов (*C. glabrata* и *C. krusei*), устойчивость штаммов к антифунгальной терапии нередко обуславливает рецидивирование ВВК. Приблизительно 5–10% пациенток страдают от рецидивирующей формы инфекции [54], определяемой как 4 микологически доказанных симптома-

тических эпизода или, по крайней мере, 3 эпизода, не имеющих отношения к антибиотикотерапии, в течение одного года [64, 65]. Обычно причина рецидивов у большинства женщин неизвестна [54] и такая форма ВВК трудно излечима, несмотря на проводимую антифунгальную терапию (пероральную или местную). В качестве факторов риска рецидивирования ВВК рассматриваются возрастающее число половых партнеров и рецептивный оральный секс [66]. Следует учитывать, что ВВК отличается возможностью распространения на другие органы и системы, вызывая глубокие изменения их функций с последующей генерализацией процесса.

Методы генотипирования показали, что до 86% рецидивов имеют эндогенное происхождение и не являются хронической инфекцией, а характеризуются рецидивными эпизодами, связанными с иммунологическими проблемами местного и системного характера [67, 68]. Хотя патогенез рецидивирующего ВВК полностью не изучен, однако имеются свидетельства нарушения у пациентов клеточно-опосредованного иммунитета [69, 70]. Полученные данные о связи между аллергией и рецидивирующим ВВК открывают новые возможности в лечении осложненных форм этого заболевания. Так, в открытом пилотном исследовании продемонстрировано альтернативное лечение рецидивирующих форм ВВК антагонистом лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, Аколад[®], Astra Zeneca), требующее дальнейшего подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях [71].

Исследование в Бельгии с участием 612 женщин, амбулаторно посещавших акушера-гинеколога, показало, что примерно у 20% пациенток была подтверждена грибковая колонизация, причем преобладание видов *C. albicans* и не-*albicans* было соответственно ниже и выше, чем в аналогичных исследованиях в Северной Америке [72], что может свидетельствовать о большей частоте не-*albicans* *Candida* инфекций в некоторых этнических группах и географических областях [23, 73]. В клинической картине ВВК, вызванного *C. albicans* и другими видами, не установлено каких-либо достоверных различий [74], хотя имеется ряд клинико-эпидемиологических и лабораторных характеристик ВВК, вызванного, в частности, *C. glabrata*: 1) лечение азолами в анамнезе; 2) поражение женщин старшего возраста; 3) наличие предрасполагающего состояния (диабет, ВИЧ-инфекция); 4) сопутствующая гинекологическая инфекция (например, бактериальный вагиноз); 5) менее манифестное течение, преобладание зуда над жжением и частое отсутствие выделений; 6) хронический характер; 7) отсутствие мицелиальных структур при микроскопии [7].

В современных условиях невозможно игнорировать неодинаковую чувствительность видов *Candida* к ряду антимикотиков, так как устойчивость *C. krusei*, *C. glabrata* и некоторых других видов – вполне закономерное явление. ВВК, вызванный резистентными не-*albicans* штаммами, вряд ли может быть вылечен с помощью традиционных схем. Бессистемное лечение, потенцирующее действительную микробную, причем множественную, устойчивость к антимикотикам, приводит к хроническому течению инфекции. Опасность может таить и широкое использование генериков флуконазола с неустановленной эффективностью и отсутствием данных по чувствительности к ним.

В выполненных в разных странах исследованиях не было обнаружено резистентности у выделенных *C. albicans* к флуконазолу [23, 75, 76], либо она определялась у небольшого процента (2,1–3,6%) выделенных из вагинального содержимого штаммов [77, 78]. Однако в исследовании, проведенном в Бельгии, наблюдалось достаточно частое выделение штаммов *C. albicans* (23%), резистентных к флуконазолу [72]. Эти противоречия могли быть следствием трудности интерпретации результатов, полученных с помощью различных методических подходов. У пациенток отмечалось уменьшение количества *C. albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу и восстановление нормальной экологии влагалища вслед за уменьшением продолжительности применения низкой дозы или прерывистого назначения флуконазола. Это указывает на клиническую важность схемы терапии ВВК азолами [57, 79]. Отмечена неэффективность лечения флуконазолом ВВК, вызванного не-*albicans* штаммами *Candida*, в 75% случаев за рубежом [74] и в 44% – в России [80]. Кроме того, выделены устойчивые к азолам штаммы *C. parapsilosis* [81]. Однако ретроспективный анализ историй болезни женщин с выделенной культурой *C. parapsilosis* показал возможность эффективного лечения азолами [82]. Существует мнение, что присутствие не-*albicans* штаммов *Candida* и других оппортунистических грибов является важным фактором, влияющим на выбор схемы терапии, и представляет основную трудность для будущей стратегии эмпирической терапии и профилактики грибковых вульвовагинитов [83].

Таким образом, **важность проблемы этиологической неоднородности кандидозной инфекции связана с устойчивостью некоторых видов *Candida* к антифунгальным средствам.** По мнению ряда авторов, чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* является плохим индикатором терапевтической эффективности последних, одна-

ко резистентность, определяемая высокими уровнями МПК, хорошо коррелирует с клинической неэффективностью этих препаратов.

Важным фактором для *Candida* spp. является то, что каждый вид *in vitro* имеет свой профиль чувствительности к антимикотикам, тем самым давая возможность с определенной степенью вероятности предполагать степень чувствительности как к флуконазолу, так и к итраконазолу, если вид *Candida* известен. Установлено, что *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. lusitaniae* чувствительны к триазолам. *C. glabrata* может быть чувствительна или резистентна в зависимости от дозы. Предполагается, что для *C. krusei* характерна природная резистентность к флуконазолу. R. Candido и соавт. [84] проанализировали 17 случаев ВВК, выделив 33 штамма *Candida*: из них *C. albicans* – 73% (n=24), *C. tropicalis* – 15% (n=5), *C. parapsilosis* – 6% (n=2) и *C. krusei* – 6% (n=2), как в вагинальных, так и в анальных мазках одновременно. Среди всех 24 выделенных штаммов *C. albicans* не выявлено резистентных к флуконазолу при определении чувствительности с помощью E-тестов, хотя 21 и 54% выделенных образцов были резистентны к кетоконазолу и итраконазолу соответственно. У выделенных *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* также отсутствовала резистентность к флуконазолу. Напротив, 100% выделенных штаммов *C. tropicalis* и *C. krusei* были резистентны к итраконазолу. Среди 9 выделенных не-*albicans* штаммов *Candida* только *C. krusei* показал резистентность к кетоконазолу.

Штаммы грибов, выделенных из влагалищного содержимого, были исследованы на чувствительность к различным азолам, нистатину, амфотерицину В и флуцитозину [77, 85, 86]. Оказалось, что чувствительность к сертаконазолу превосходила таковую к другим антимикотикам, свидетельствуя о большей активности сертаконазола, требующей верификации в клинической практике. A. Carrillo-Muñoz и соавт. [87] исследовали *in vitro* профиль чувствительности к циклопироксоламину, который превосходил таковой азолов местного действия, флуконазола и итраконазола в отношении большинства клинически важных грибов. Нистатин – хорошо проверенный временем препарат для терапии ВВК, вызванного *C. albicans*, но менее эффективный, чем новейшие азолы [88]: значения его МПК₉₀ для штаммов *C. glabrata*, выделенных из влагалища, в 2 раза превышали таковые по отношению к *C. albicans* [77, 85].

В практических рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) даны ключевые рекомендации по лечению ВВК [44]. Неосложненный вагинит отмечается у 90% паци-

енток и хорошо отвечает на короткий курс перорального или местного лечения, включая режимы терапии одной дозой (категория доказательств А-I). Напротив, осложненный вагинит, наблюдающийся примерно у 10% пациенток, требует антифунгальной терапии в течение 7 дней и более ежедневно местными средствами или флуконазолом в дозе 150 мг двукратно с перерывом в 72 часа (А-I). Лечение азолами ненадежно при кандидозах, вызванных не-*albicans* видами *Candida* (В-III). Инфекции, обусловленные *C. glabrata* и другими не-*albicans* штаммами, часто отвечают на местное лечение борной кислотой в дозе 600 мг в сутки в течение 14 дней (В-II) или на местное лечение флуцитозиним (В-II).

Рецидивирующий вагинит обычно вызывают чувствительные к азолам штаммы *C. albicans*. После выяснения причинных факторов (например, неконтролируемый сахарный диабет), после индукционной терапии в течение 2 нед местным или пероральным азолом лечение должно продолжаться в поддерживающем режиме в течение 6 месяцев. Подходящие поддерживающие режимы: флуконазол (по 150 мг 1 раз в неделю), кетоконазол (по 100 мг ежедневно), итраконазол (по 100 мг через день) или ежедневная местная терапия любым азолом (А-I). Однако здесь возникает проблема сроков завершения терапии, так как не полностью подвергшись эрадикации, тот же вид *Candida* часто вновь вызывает симптоматику заболевания [89].

В рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании еженедельный прием флуконазола (по 150 мг) в течение 6 месяцев после купирования рецидива двукратным применением флуконазола (по 150 мг) с интервалом в 72 часа, приводил к уменьшению частоты рецидивов ВВК более чем на 90% по сравнению с 36% при назначении плацебо [75]. Однако спустя 9 и 12 месяцев уменьшение частоты рецидивов составляло 73,2 и 42,9% соответственно. Эти данные согласуются с полученным ранее сходным результатом при лечении рецидивирующего ВВК другими антимикотиками пациенток с ВИЧ-инфекцией и без нее [90]. Авторы [75] не обнаружили *C. albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу, особенно не-*albicans* видов *Candida*, подчеркнув, однако, невозможность полного выздоровления пациенток с рецидивирующей формой ВВК. Для определения оптимальной терапии рецидивов ВВК, вызванных не-*albicans* видами *Candida*, необходимы контролируемые проспективные клинические исследования [77], так как стандартное применение системных триазолов в этих случаях не всегда оправдано [63, 78, 91]. Так, в случае применения флуконазола не

наблюдалось различий у пациенток с сахарным диабетом и в контрольной группе в степени эрадикации *C. albicans*, но не *C. glabrata* [92]. Последнее свидетельствует, что для постановки диагноза хронического рецидивирующего ВВК и правильного лечения, кроме наличия соответствующих клинических признаков, обязательным является лабораторное подтверждение этиологии заболевания [93]. Кроме того, при резистентности к стандартной антифунгальной терапии показано определение чувствительности выделенных штаммов грибов к антимикотикам.

Широкая доступность вагинальных форм антисептиков на фармацевтическом рынке и отсутствие резистентности к ним микроорганизмов позволяют использовать их в качестве альтернативы антифунгальным препаратам местного действия при лечении ВВК, в частности вызванного не-*albicans* видами *Candida* [94]. Однако следует учитывать, что эффект от местных антисептиков (например, борной кислоты) заканчивается почти сразу после их отмены [90]. Клиническое улучшение наблюдалось в 67% случаев у пациенток с вызванным *C. glabrata* вульвовагинитом и леченных борной кислотой. Если не помогала терапия азолами или борной кислотой, эффективной оказывалась в 90% случаев местная терапия флуцитозином [95]. Сообщается об успешном местном применении амфотерицина В [96] или комбинации флуцитозина и амфотерицина В [97] в случае трудно поддающегося лечению ВВК, вызванного не-*albicans* видами *Candida*.

Важным условием успеха является комбинированная терапия, направленная на всех выявленных в ходе обследования возбудителей генитальных инфекций. Так, при обследовании 240 женщин с хроническим рецидивирующим ВВК в возрасте от 14 до 48 лет отмечено, что моноинфекция *Candida* spp. наблюдалась только у 20% пациенток, а у остальных – различные варианты хронической кандидо-бактериальной, кандидо-протозойной или кандидо-бактериально-протозойной инфекции [73]. Достигающая 80% частота сочетания *Candida* spp. с другими возбудителями генитальных инфекций у женщин превышает показатели, установленные другими авторами [74]. Следует отметить, что при смешанных вариантах инфекции возникают значительно более выраженные нарушения содержания лактобацилл в вагинальном содержимом [73, 98], что вызывает необходимость в ходе комплексной терапии больных с полиэтиологическим хроническим вульвовагинитом биокоррекции с использованием эубиотиков. Однако результаты клинических исследований интравагинального или перорального применения пробиотиков для профилактики и/

или лечения вульвовагинита, вызванного приемом антибиотиков, не дали доказательств их эффективности [99, 100].

Особой проблемой является лечение ВВК во время беременности, когда на первый план выходят вопросы безопасности, в первую очередь в связи с необходимостью исключить отрицательное влияние препаратов на плод. Современные подходы к лечению ВВК у беременных остаются предметом дискуссии. По данным сравнительных исследований, при беременности отсутствует необходимость в продолжительных курсах лечения ВВК [101].

Амфотерицин В – полиеновый антибиотик, который многие годы являлся “золотым стандартом” в лечении инвазивных, угрожающих жизни беременной женщины микозов. Антибиотик проходит через плаценту, однако адекватных и строго контролируемых исследований его безопасности не проводилось. В многочисленных сообщениях о применении амфотерицина В на всех стадиях беременности данные о неблагоприятном влиянии на плод отсутствуют (категория «В»). Данных о проникновении полиенов в грудное молоко нет, вместе с тем неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не отмечено. Результаты применения липосомальных форм амфотерицина В при беременности немногочисленны. Амфотерицин В обладает высокой токсичностью и поэтому не должен использоваться для лечения ВВК не только у беременных, но и у гинекологических больных [17].

В связи с тем, что все представленные системные антимикотики из группы азолов отнесены к категории риска «С», их применение для лечения ВВК при беременности нецелесообразно [17]. Доказано, что кетоконазол угнетает синтез стероидов в половых железах и надпочечниках плода, может влиять на дифференцировку половых органов у человеческого зародыша, которая, как известно, осуществляется под влиянием локальных концентраций половых гормонов. Этот препарат для лечения ВВК у беременных не используется. Известны лишь единичные случаи применения кетоконазола для лечения синдрома Кушинга в последнем триместре беременности [17].

Немногочисленные исследования свидетельствуют, что флуконазол при применении в первом триместре беременности не увеличивает риск выкидыша и гипотрофии плода [102] и безопасен в низких дозах (150 мг 1 раз в сутки), хотя демонстрирует дозозависимые тератогенные эффекты [17, 103]. Имеются сообщения, что флуконазол в высоких дозах обладает как тератогенным, так и эмбриотоксическим действием. Вместе с тем мониторинг,

оценивающий безопасность флуконазола в лечении генитального кандидоза, не выявил никаких необычных аномалий плода среди 289 женщин, которые получали однократные или многократные дозы флуконазола (по 150 мг) за некоторое время до или во время беременности. Кроме того, проведена проспективная оценка исходов беременностей после применения флуконазола в первом триместре: сравнили 226 женщин, получавших этот препарат (в дозе 150 мг), с 452 женщинами, получавшими нетератогенные препараты. Никаких различий в частоте выкидышей, врожденных аномалий, низкой массы тела новорожденных найдено не было [17]. Несмотря на указанное, флуконазол все же отнесен к категории риска «С», так как крупномасштабные доказательные клинические исследования по безопасности его использования у беременных выполнены не были.

Сообщения об использовании итраконазола при беременности отсутствуют. Эмбриотоксичность и тератогенность итраконазола доказана в экспериментах на лабораторных животных [17, 104]. Итраконазол отнесен к категории риска «С», в связи с чем применение его для лечения ВВК у беременных не показано.

Проспективные и ретроспективные клинические исследования показали, что препараты для интравагинальной терапии имеют вполне приемлемую безопасность [17, 18, 104]. Использование клотримазола (категория «В») при лечении женщин, страдающих кандидозом влагалища в первом и втором триместрах беременности, показало, что подобная терапия является надежной профилактикой интранатального инфицирования плода при его прохождении по родовому каналу. А.Е. Czeizel и соавт. [105] оценили потенциальные тератогенные эффекты вагинального или местного применения клотримазола у большой популяции беременных, проанализировав данные, собранные службой фармаконадзора Венгрии за период с 1980 по 1992 гг. Использование клотримазола во время беременности, по-видимому, не ведет к увеличению риска тератогенности. С другой стороны, было сделано предположение о возможной связи применения данного антимикотика с уменьшением частоты крипторхизма у новорожденных. По аналогичной схеме анализа данных службы фармаконадзора была также установлена тератогенная безопасность и в отношении интравагинального применения эко-

назола (категория «С») во втором и третьем триместрах беременности [106]. В то же время отсутствуют адекватные и контролируемые клинические исследования местного применения во время беременности других антимикотиков: циклопирокса (категория «В») и кетоконазола (категория «С»).

Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) настоятельно рекомендуют только полиены – нистатин (категория «В») и натамицин (категория «С») для лечения ВВК в первом триместре беременности [101]. Интравагинальное применение натамицина (по 100 мг в виде вагинальных суппозиториях 1 раз в сутки в течение 6 дней) эффективно у значительного числа беременных. Нежелательные явления при приеме препарата отсутствовали у всех беременных. Эффективность лечения, оцененная в исследованиях многих авторов, составляет 86-92% (клинико-микологическая излеченность). Натамицин может быть использован как при беременности (начиная с первого триместра), так и в период лактации. Применение таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, показано только при наличии кандидоза кишечника [18]. Следует отметить, что лечение беременных рекомендуется проводить только после подтверждения диагноза, а не в зависимости от клинической картины [107].

Таким образом, несмотря на наличие значительного количества антимикотиков для лечения ВВК, терапия данной инфекции не всегда бывает эффективной, что способствует росту устойчивых штаммов микроорганизмов, переходу заболевания в хронические и рецидивирующие формы. Кроме того, этому способствует бесконтрольное применение безрецептурных препаратов, к которым относятся некоторые антимикотики. До настоящего времени практически отсутствуют данные о клинической эквивалентности оригинальных и генерических противогрибковых препаратов. Многие исследования, посвященные изучению эффективности препаратов, являются несравнительными и нерандомизированными, что ставит под сомнение достоверность результатов, полученных в их ходе. В связи с этим, проведение качественных клинических исследований, направленных на изучение клинической и микробиологической эффективности антимикотиков, могло бы способствовать повышению качества проводимой терапии и, как следствие, улучшению женского здоровья.

Литература

1. Marrazzo J. Vulvovaginal candidiasis. *Br J Med* 2003; 326:993-4.
2. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Sex Transm Inf* 1999; 75:225-7.
3. Lipsky M.S., Waters T., Sharp L.K. Impact of vaginal

- antifungal products on utilization of health care services: evidence from physician visits. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13:178-82.
4. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H., et al. *Candida* vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis* 2000; 27:230-5.
 5. Романовская Т.А. Современная практика и вопросы стандартизации терапии вульвовагинального кандидоза. *Гинекология* 2004; 6(1):14-7.
 6. Geiger A.M., Foxman B., Gillespie B.W. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students. *Am J Public Health* 1995; 85:1146-8.
 7. Sobel J.D., Faro S., Force R.W., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:203-11.
 8. De Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002; 2:1.
 9. Wilton L., Kollarova M., Heeley E., Shakir S. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England. *Drug Saf* 2003; 26:589-97.
 10. Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:644-53.
 11. Farage M.A., Stadler A. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:981-2.
 12. Орджоникидзе Н.В. Вульвовагинальный кандидоз в акушерской практике. *Гинекология* 2004; 6(4):189-91.
 13. Egen-Lappe V., Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:659-66.
 14. Blaschke-Hellmessen R. Vaginal transmission of *Candida* and its consequences. *Mycoses* 1998; 41(Suppl.2):31-6.
 15. Герасимова Н.М., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и соавт. Тактика врача при урогенитальном кандидозе у беременных и кандидозе кожи и слизистых у новорожденных детей (терапевтические и профилактические аспекты). *Вестн Дерматол Венерол* 2005; 3:68-73.
 16. Колбин А.С., Шабалов Н.П., Клишко Н.Н. Кандидоз у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7:189-96.
 17. King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S.W. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1151-60.
 18. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Применение натамицина в терапии смешанной вагинальной инфекции у женщин в I триместре беременности. *Пробл Мед Микол* 2003; 5(2):123-4.
 19. Буслаева Г.Н. Современные возможности терапии тяжелых микозов у детей раннего возраста. *Фарматека* 2005; 9:18-24.
 20. Engelhart C.M., Van der Vijver N.M., Nienhuis S.J., Hasaart T.H. *Candida* sepsis at midgestation: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:107-9.
 21. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. М.: Триада-Х; 2000. – 472 с.
 22. Mendling W., Seebacher C. Guideline vulvovaginal candidosis: Guideline of German Dermatological Society, the German-Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics. *Mycoses* 2003; 46:365-9.
 23. Arzeni D., Del Poeta M., Simonetti O., et al. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:447-50.
 24. Sobel J.D. Pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:514-9.
 25. Eschenbach D.A. Chronic vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351:851-2.
 26. Bro F. Single-dose 500 mg clotrimazole vaginal tablets compared with placebo in the treatment of *Candida* vaginitis. *J Fam Pract* 1990; 31:148-52.
 27. Del Palacio A., Sanz F., Garcia-Bravo M., et al. Single-dose treatment of vaginal candidosis: a randomised comparison of amorolfine (50 mg and 100 mg) and clotrimazole (500 mg) in patients with vulvovaginal candidosis. *Mycoses* 1991; 34:85-91.
 28. Gerhard I., Olhorst D., Eggert-Kruse W., et al. Topical one-day treatment with ketoconazole: a double blind randomized control study on vaginal candidosis. *Mycoses* 1989; 32:253-65.
 29. Stein G.E., Mummaw N. Placebo-controlled trial of itraconazole for treatment of acute vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:89-92.
 30. Thomason J.L., Gelbart S.M., Kellet A.V., et al. Terconazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *J Reprod Med* 1990; 35:992-4.
 31. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19.
 32. Nixon S.A. Vulvovaginitis: the role of patient compliance in treatment success. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1207-9.
 33. Pereira R., Fidelis S., Vanunci M.L., et al. Bioequivalence study of two fluconazole capsule formulations in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42:39-42.
 34. Васильева Н.В., Выборнова И.В., Елинов Н.П. Чувствительность *Candida* species к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro*. *Пробл Мед Микол* 2002; 2:43.
 35. Самсыгина Г.А. Эффективность различных препаратов флюконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни. *Детский Доктор* 2001; 3:40-1.
 36. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Антибактериальная терапия: оригинальные препараты или дженерики. *Ремедиум* 2006; 5:12-4.
 37. Ткаченко Л.В., Жукова С.И. Преимущества комбинированной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. *Гинекология* 2005; 7(2):121-3.

38. Байрамова Г.Р. Опыт терапии вульвовагинального кандидоза. Гинекология 2002; 4(2):84-5.
39. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Кандидозный вульвовагинит: взгляд на проблему. Гинекология 2005; 7(1):29-34.
40. Кисина В.И. Комбинированная терапия урогенитальных инфекций в амбулаторной практике. Гинекология 2005; 7(1):26-9.
41. Манухин И.Б., Захарова Т.П. Опыт клинического применения препарата «Румикоз» в лечении острого кандидозного вульвовагинита. Гинекология 2004; 6(1):19-22.
42. Пекарев О.Г., Киселева Т.В. Новые возможности терапии кандидозного вульвовагинита препаратом «Ливарол». Гинекология 2004; 6(4):191-4.
43. Шахова Н.М., Денисенко И.П. Оценка эффективности препарата «Ливарол» для лечения кандидозного вульвовагинита. Гинекология 2005; 7(1):34-7.
44. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38:161-89.
45. Gurwitz H.J., McLaughlin T.J., Fish L.S. The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of vaginal antifungal products. Health Serv Res 1995; 30:672-85.
46. Fong I.W. Clinical and cost considerations in the pharmacotherapy of vulvovaginal candidiasis. Pharmacoeconomics 1996; 9:497-505.
47. Weinstein L., Henzl M.R., Tsina I.W. Vaginal retention of 2% butoconazole nitrate cream: Comparison of a standard and sustained release preparation. Clin Ther 1994; 16:930-4.
48. Seidman L.S., Skokos C.K. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis. Infect Dis Obstet Gynecol 2005; 13:197-206.
49. Del Palacio A., Sanz F., Sanchez-Alor G., et al. Double-blind randomized dose-finding study in acute vulvovaginal candidosis. Comparison of flutrimazole site-release[®] cream (1, 2 and 4%) with placebo site-release[®] vaginal cream. Mycoses 2000; 43:355-65.
50. Sood G., Nyirjesy P., Weitz M.V., Chatwani A. Terconazole cream for non-*Candida albicans* fungal vaginitis: results of a retrospective analysis. Infect Dis Obstet Gynecol 2000; 8:240-3.
51. Mikamo H., Kawazoe K., Sato Y., et al. Comparative study on the effectiveness of antifungal agents in different regimens against vaginal candidiasis. Chemotherapy 1998; 44:364-8.
52. Houang E.T., Chappatte O., Byrne D., et al. Fluconazole levels in plasma and vaginal secretions of patients after a 150-milligram single oral dose and rate of eradication of infection in vaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:909-10.
53. Woolley P.D., Higgins S.P. Comparison of clotrimazole, fluconazole and itraconazole in vaginal candidiasis. Br J Clin Pract 1995; 49:65-6.
54. Mårdh P.-A., Rodrigues A., Genc M., et al. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis – a review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapy. Int J STD AIDS 2002; 13:522-39.
55. Sihvo S., Ahonen R., Mikander H., Hemminki E. Self-medication with vaginal antifungal drugs: physicians' experiences and women's utilization patterns. Fam Pract 2000; 17:145-9.
56. Ferris D.G., Nyirjesy P., Sobel J.D., et al. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis. Obstet Gynecol 2002; 99:419-25.
57. McCaig L.F., McNeil M.M. Trends in prescribing for vulvovaginal candidiasis in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Safe 2005; 14:113-20.
58. Mårdh P.-A., Wagstrom J., Landgren M., Holmen J. Usage of antifungal drugs for therapy of genital *Candida* infections, purchased as over-the-counter products or by prescription: 2. Factors that may have influenced the marked changes in sales volumes during the 1990s. Infect Dis Obstet Gynecol 2004; 12:99-108.
59. Czaika V., Tietz H.J., Schmalreck A., et al. Antifungal susceptibility testing in chronically recurrent vaginal candidosis as basis for effective therapy. Mycoses 2000; 43(Suppl.2):45-50.
60. Nyirjesy P., Weitz M.V., Grody M.H.T., Lorber B. Over-the-counter and alternative medicines in the treatment of chronic vaginal symptoms. Obstet Gynecol 1997; 90:50-3.
61. Mathema B., Cross E., Dun E., et al. Prevalence of vaginal colonization by drug-resistant *Candida* species in college-age women with previous exposure to over-the-counter azole antifungals. Clin Infect Dis 2001; 33:23-7.
62. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения. Фарматека 2005; 15:38-43.
63. Spacek J., Buchta V. Itraconazole in the treatment of acute and recurrent vulvovaginal candidosis: comparison of a 1-day and 3-day regimen. Mycoses 2004; 48:165-71.
64. Ringdahl E.N. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am Fam Physician 2000; 61:3306-12.
65. Sobel J.D. Vulvovaginitis in healthy women. Comp Ther 1999; 25:335-46.
66. Reed B.D., Gorenflo D.W., Gillespie B.W., et al. Sexual behavior and other risk factors for *Candida* vulvovaginitis. J Women's Health Gend Based Med 2000; 9:645-55.
67. Mårdh P.-A., Novikova N., Stukalova E. Colonization of extragenital sites by *Candida* in women with recurrent vulvovaginal candidosis. Br J Obstet Gynaecol 2003; 110:934-7.
68. Fidel P.L. Jr. Vaginal candidiasis: review and role of local mucosal immunity. AIDS Patient Care Studies 1998; 12:359-66.
69. Corrigan E.M., Clancy R.L., Dunkley M.L., et al. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Exp Immunol 1998; 111:574-8.
70. Carvalho L.P., Bacellar O., Neves N., et al. Downregulation of IFN-gama production in patients with recurrent vaginal candidiasis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:102-5.

71. White D.J., Vanthuyne A., Wood P.M., Ayres J.G. Zafirlukast for severe recurrent vulvovaginal candidiasis: an open label pilot study. *Sex Transm Infect* 2004; 80:219-22.
72. Bauters T.G., Dhont M.A., Temmerman M.I., Nelis H.J. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:569-74.
73. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., Савельева О.Г., Клишко Н.Н. Возбудители хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита и сочетанных форм генитальных инфекций у женщин. *Вестн Росс Ассоц Акуш-гинекол* 2001; 1:79-82.
74. Nyirjesy P., Seeney S.M., Grody M.H., et al. Chronic fungal vaginitis: the value of cultures. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:820-3.
75. Sobel J.D., Wiesenfeld H.C., Martens M., et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351:876-83.
76. Ribeiro M.A., Dietze R., Paula C.R., et al. Susceptibility profile of vaginal yeast isolates from Brazil. *Mycopathologia* 2000; 151:5-10.
77. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A., et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2155-62.
78. Sobel J.D., Zervos M., Reed B.D., et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:34-8.
79. Lopez J., Pernet C., Aho S., et al. Decrease in *Candida albicans* strains with reduced susceptibility to fluconazole following changes in prescribing policies. *J Hosp Infect* 2001; 48:122-8.
80. Кисина В.И., Степанова Ж.В., Мирзабекова М.А., Курчавов В.А. Зависимость клинической картины кандидозного вульвовагинита от видового состава грибов *Candida* и эффективность флуконазола при первичной и рецидивирующей кандидиинфекции. *Гинекология* 2000; 2(6):193-5.
81. Kwok Y.K., Tay Y.K., Goh C.L., et al. Epidemiology and *in vitro* activity of antimycotics against *Candida* vaginal/skin/nail infections in Singapore. *Int J Dermatol* 1998; 37:145-9.
82. Nyirjesy P., Alexander A.B., Weitz M.V. Vaginal *Candida parapsilosis*: pathogen or bystander? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13:37-41.
83. Jackson S.T., Mullings A.M., Rainford L., Miller A. The epidemiology of mycotic vulvovaginitis and the use of antifungal agents in suspected mycotic vulvovaginitis and its implications for clinical practice. *West Indian Med J* 2005; 54:192-5.
84. Candido R.C., Tolo M.R.T., Franceschini S.A., et al. *In vitro* activity of antimycotic agents determined by E-test method against vaginal *Candida* species. *Mycopathologia* 1999; 144:15-20.
85. Carrillo-Muñoz A.J., Quindos G., Tur C., et al. *In vitro* antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole, and itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:397-401.
86. Carrillo-Muñoz A.J., Brio S., Quindos G., et al. Sertaconazole: *in vitro* antifungal activity against vaginal and other superficial yeast isolates. *J Chemother* 2001; 13:555-62.
87. Carrillo-Muñoz A.J., Brio S., Alonso R., et al. Ciclopiroxolamine: *in vitro* antifungal activity against clinical yeast isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:375-9.
88. Vasquez J.A., Sobel J.D. Mucosal candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:793-820.
89. Sobel J.D. Treatment of vaginal *Candida* infections. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:1059-65.
90. Guaschino S., De Seta F., Sartore A., et al. Efficacy of maintenance therapy with topical boric acid in comparison with oral itraconazole in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:598-602.
91. Urünsak M., Ilkit M., Evrücke C., Urünsak I. Clinical and mycological efficacy of single-day oral treatment with itraconazole (400 mg) in acute vulvovaginal candidosis. *Mycoses* 2004; 47:422-7.
92. Goswami D., Goswami R., Banerjee U., et al. Pattern of *Candida* species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. *J Infect* 2006; 52:111-7.
93. Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога. *Пробл Мед Микол* 2004; 3:18-24.
94. Friese K., Neumann G., Siebert J. Topical antiseptics as an alternative in the treatment of acute vulvovaginal candidosis. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:194-7.
95. Sobel J.D., Chaim W., Nagappan V., Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1297-300.
96. Phillips A.J. Treatment of non-*albicans* *Candida* vaginitis with amphotericin B vaginal suppositories. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:2009-12.
97. White D.J., Habib A.R., Vanthuyne A., et al. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. *Sex Transm Infect* 2001; 77:212-3.
98. Spinillo A., Capuzzo E., Acciano S., et al. Effect of antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:14-7.
99. Sobel J.D. Does lactobacillus prevent post-antibiotic vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:443-4.
100. Pirota M.V., Garland S.M. Her choice: dealing with lactobacilli, vaginitis, and antibiotics. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:445-52.
101. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis in pregnancy. *The Cochrane Library* 2000; Issue 4:CD000225.
102. Mastroiacovo P. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1645-50.

103. Jick S.S. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacother* 1999; 19:221-2.
104. Ernest J.M. Topical antifungal agents and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 19:587-607.
105. Czeizel A.E., Toth M., Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10:437-40.
106. Czeizel A.E., Kazy Z., Vargha P. A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111:135-40.
107. Xu J., Sobel J.D. *Candida* vulvovaginitis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 6:445-9.