

## مقایسه درمان ولوواژینیت کاندیدایی با قرص فولوکونازول خوراکی و کلوتریمازول واژینال

محبوبه خورسندی\* دکتر میترا مدرس گیلانی\*\* دکتر علیرضا خسروی\*\*\*

### Recovery and recurrence of vaginal candidiasis after oral and intravaginal treatment

M. Khorsandi M. Modares Gilani A.R Khosravi

#### □ Abstract

**Background :** *Candida vaginitis is one of the most common causes of vaginal discharge. Longterm and unsystematic treatment results in incomplete treatment and recurrent disease.*

**Objective :** *To evaluate the degree of recovery and recurrence of disease after oral and intravaginal treatment.*

**Methods :** *The study was conducted on 65 women having vaginal candidiasis. The subjects were randomly divided into 2 groups in which 32 cases received a single oral dose 150 mg of fluconazole and 33 women 200 mg of intravaginal clotrimazole given daily for 3 consecutive days. Favorable clinical response of both groups was measured by Z-test.*

**Findings :** *No significant difference was observed in favorable clinical response of both groups after one-week treatment. The degree of recurrence of disease in fluconazole and clotrimazole group was 6.9% and 9.7% respectively in which Z-test provided no significant difference in manifestation of symptoms one week and one month after the treatment.*

**Conclusion :** *The findings indicated the similar effect of oral fluconazole therapy as well as clotrimazole vaginal tablets ; however , further research is recommended to investigate the recurrence of disease after oral fluconazole therapy.*

**Keywords :** *Vulvo Vaginit , Candidiasis , Fluconazole , Clotrimazole*

#### □ چکیده

**زمینه :** واژینیت کاندیدایی یکی از شایع ترین علل ترشح واژینال است که درمان غیرسیستمیک آن سبب عود مجدد بیماری می‌گردد.

**هدف :** این پژوهش به منظور مقایسه میزان بهبودی و عود ولوواژینیت کاندیدایی با روش خوراکی و واژینال انجام شد. **مواد و روش‌ها :** تحقیق به روش تجربی بر روی ۶۵ بیمار با علائم و سمپتوم ولوواژینیت کاندیدایی صورت گرفت. ابتدا به بیماری توسط آزمایش‌های قارچ‌شناسی محرز شده بود. بیماران به دو گروه درمانی تقسیم شدند و تحت درمان با فولوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی به صورت تک دوز و قرص کلوتریمازول واژینال ۲۰۰ میلی‌گرم به مدت سه روز قرار گرفتند.

**یافته‌ها :** میزان بهبودی در یک هفته پس از درمان با آزمون Z اختلاف معنی‌داری را در دو گروه درمانی نشان نداد. میزان عود در دو گروه درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۶/۹٪ و ۹/۷٪ بود که با آزمون آماری Z اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. از نظر علائم و سمپتوم در یک هفته و یک ماه پس از درمان اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری :** نتایج نشان داد که اثر درمانی دو دارو مشابه است ، هرچند که میزان عود با فولوکونازول به بررسی بیشتر نیاز دارد.

**کلید واژه‌ها :** ولوواژینیت - کاندیدا - فولوکونازول - کلوتریمازول

\* مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

\*\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران

## □ مقدمه :

واژینیت یکی از مسائل شایع در طب بالینی است. سالانه ۵ تا ۱۰ میلیون نفر به این عارضه مبتلا می‌شوند. (۴) در بین واژینیت‌ها، واژینیت کاندیدایی با شیوع تقریبی ۲۰ تا ۳۰ درصد یکی از شایع‌ترین علل ترشح واژینال است. (۶) ۷۵ درصد خانم‌ها حداقل یک بار به این عارضه مبتلا می‌شوند. (۳)

این بیماری اگرچه تهدیدکننده حیات نیست ولی سبب ایجاد عوارض در بیماران و اتلاف وقت و صرف هزینه‌های زیاد جهت درمان بیماران می‌شود. واژینیت کاندیدایی، به خصوص در نوع عودکننده، یک بیماری جسمی - روانی است که سبب ایجاد استرس‌هایی در بیماران می‌گردد. درمان رایج ولوواژنیت کاندیدایی پمادها و قرص‌های واژینال است که دوره درمانی طولانی و عوارض دارویی آنها باعث می‌شود بیمار به محض کاهش علائم و سمپتوم، درمان را به طور ناقص رها کند. مسترن (Mastern) و همکاران نشان دادند که ۴ درصد بیماران داروهای تجویز شده را مصرف نکرده و ۵۰ درصد بیماران درمان را به صورت ناقص رها کرده بودند. آنچه که در درمان ولوواژنیت کاندیدایی اهمیت دارد دوره کامل درمانی و مصرف کامل دارو است. (۲)

تحقیقات متعددی در مورد مقایسه روش‌های درمانی مختلف واژینیت کاندیدایی صورت گرفته است. برای مثال در تحقیقی که توسط آندرسون (Anderson) و همکاران در ۱۶ کشور انجام گرفت، ۳۶۹ بیمار بررسی شدند و اثر درمانی فولوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی با قرص کلوتریمازول ۲۰۰ میلی‌گرم سه روز مقایسه شد. ارزیابی کوتاه مدت (۵ تا ۱۶ روز پس از

درمان)، بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را از نظر از بین رفتن علائم نشان نداد. در ارزیابی طولانی مدت (۲۷ تا ۶۲ روز پس از درمان)، ۹۳ درصد افراد تحت درمان با فولوکونازول و ۸۴ درصد از گروه دوم از نظر قارچ‌شناسی و کلینیکی درمان شده بودند که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود. در افراد تحت درمان با فولوکونازول تسکین علائم به طور چشمگیری سریع‌تر از گروه تحت درمان با کلوتریمازول بود. (۱) با توجه به عدم تمایل اکثر بیماران به ادامه روش درمانی واژینال و عود مجدد بیماری این مطالعه به منظور مقایسه اثر درمانی فولوکونازول خوراکی و کلوتریمازول واژینال انجام شد.

## □ مواد و روش‌ها :

این تحقیق در سال ۱۳۷۳ بر روی زنان ۱۸ تا ۴۵ ساله مراجعه‌کننده به واحد تنظیم خانواده و زنان درمانگاه‌های خانی آباد نو، بیمارستان امام خمینی و شهرک ولی‌عصر (عج) انجام شد. این زنان سمپتوم‌هایی نظیر خارش، سوزش، ترشح و دیسپارونی را ذکر می‌کردند و در معاینه نیز علائم بیماری نظیر ترشح، اریتم واژن، ولویت اریتم کشاله ران را داشتند. ابتلا به بیماری با انجام آزمایش‌های قارچ‌شناسی نظیر لاتکس، لام مرطوب و کشت ثابت شد. همچنین بیماران از نظر ابتلا به واژینیت تریکومونایی با انجام تست لاتکس مورد بررسی قرار گرفتند و افراد مبتلا به این واژینیت از مطالعه حذف شدند.

شدت سمپتوم و علائم با توجه به نمره داده شده

درمانی، ۳۳ بیمار در گروه کلوتریمازول و ۳۲ بیمار در گروه درمانی فولوکونازول قرار گرفتند. از نظر علائم و سمپتوم در گروه‌های درمانی، شایع‌ترین شکایت بیمار مربوط به ترشح با شیوع ۶۰ درصد و خارش و درد شکمی به ترتیب با شیوع ۴۳ و ۴۹ درصد بود. شایع‌ترین علامت در معاینه شامل ترشح و اریتم واژن به ترتیب با شیوع ۶۰ و ۴۳ درصد بود.

میانگین شدت علائم یک هفته پس از درمان در گروه درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۲/۱ و ۲/۶ بود که با آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. میانگین شدت سمپتوم یک هفته پس از درمان در گروه درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۲/۳ و ۲/۹ بود که با آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. میانگین شدت سمپتوم یک ماه پس از درمان در گروه فولوکونازول و کلوتریمازول ۲/۴ و در گروه کلوتریمازول ۲/۵ بود که با آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (نمودار شماره ۱).

میانگین شدت علائم یک ماه پس از درمان در گروه فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۱/۵۵ و ۲/۱۶ درصد بود که با آزمون  $\chi^2$  اختلاف معنی‌داری بین دو گروه درمانی مشاهده نشد (نمودار شماره ۲).

میانگین زمان تسکین علائم در روش درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۴ و ۳ روز بود که روش درمان فولوکونازول نسبت به گروه درمانی کلوتریمازول اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ).

نتایج آزمایشگاهی مثبت یک هفته پس از درمان در گروه درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب

مشخص شد. فقدان علائم و سمپتوم نمره صفر، موارد متوسط نمره یک و موارد شدید نمره ۲ داده شد. جمع این نمره‌ها نمره کلی علائم و سمپتوم را تشکیل داد و در دو گروه درمانی مورد مقایسه قرار گرفت. ۳۳ نفر تحت درمان با قرص کلوتریمازول ۲۰۰ میلی‌گرم سه روزه و ۳۲ نفر تحت درمان با قرص فولوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی تک دوز قرار گرفتند. در ضمن زنان شیرده و مواردی که سابقه بیماری کبدی، کلیوی و حساسیت شدید به ترکیب‌های دارویی آزول را ذکر کردند، در مرحله مقدماتی از مطالعه حذف شدند. دو گروه از نظر عوامل مداخله‌گری نظیر دیابت، مصرف طولانی مدت کورتن، آنتی‌بیوتیک و قرص‌های پیشگیری خوراکی؛ وزن و سن همسان انتخاب شدند. پس از ارزیابی آزمایش‌های بیماران یک هفته و یک ماه پس از اتمام درمان، منفی بودن هر سه آزمایش قارچ‌شناسی مطلوب و عود بیماری یک ماه پس از درمان با معیار مثبت بودن حداقل یکی از آزمایش‌ها در نظر گرفته شد. همچنین در این تحقیق زمان تسکین علائم و عوارض دارویی توسط بیمار ثبت می‌شد. پاسخ کلینیکی با در نظر گرفتن کاهش شدت علائم و سمپتوم یک هفته و یک ماه پس از درمان، مطلوب در نظر گرفته شد و بدتر شدن علائم و سمپتوم یا عدم تغییر آن به عنوان پاسخ کلینیکی نامطلوب در نظر گرفته شد. جهت آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS، برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر و در مورد متغیرهای کمی از آزمون  $\chi^2$  استفاده شد.

#### □ یافته‌ها :

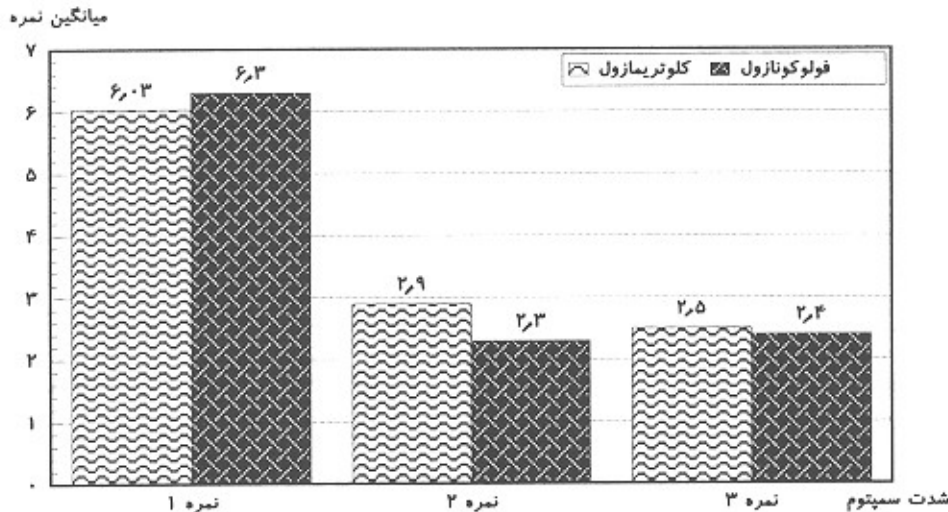
پس از انجام نمونه‌گیری به مدت ۵ ماه در سه مرکز

گروه‌های درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به ترتیب ۶/۹ و ۹/۷ درصد بود که آزمون نسبت‌ها اختلاف معنی‌داری را بین این دو گروه نشان نداد.

۶/۱ و ۶/۳ درصد بود که آزمون نسبت‌ها اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه درمانی به آزمون Z نشان نداد. نتایج آزمایشگاهی مثبت یک ماه پس از درمان در

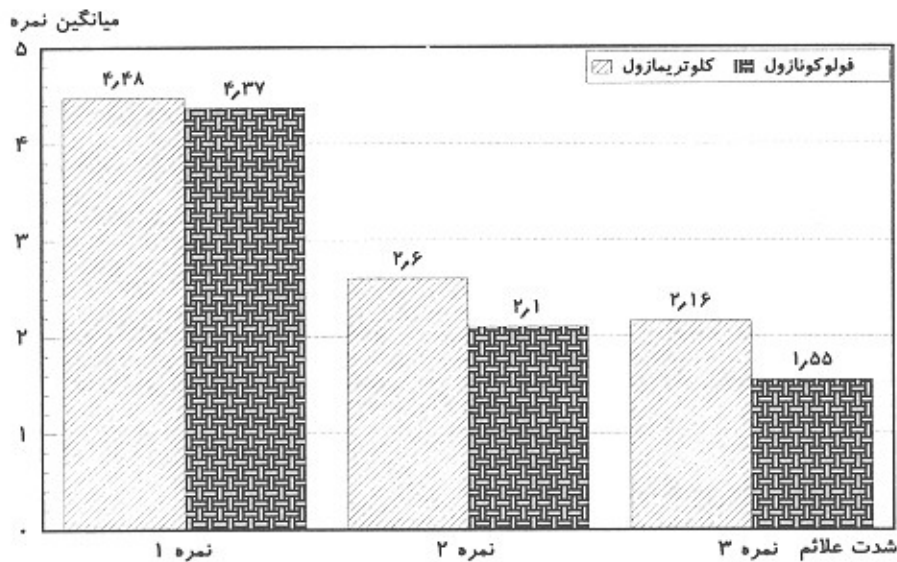
نمودار ۱:

توزیع فراوانی میانگین شدت سمپتوم در دو گروه درمانی (قبل از درمان ، یک هفته و یک ماه بعد)



نمودار ۲:

توزیع فراوانی میانگین شدت علائم در دو گروه درمانی (قبل از درمان ، یک هفته و یک ماه بعد)



## ⊗ بحث و نتیجه‌گیری :

مطالعه در هر دو گروه درمانی شدت علائم و سمپتوم یک هفته و یک ماه پس از درمان نسبت به قبل از درمان اختلاف چشمگیری را نشان داد. هر دو روش درمانی بر روی درمان ولوواژنیت درمانی مؤثر بودند و اثر درمانی فولوکونازول مشابه کلوتریمازول بود. هر چند که میزان عود در درمان با فولوکونازول نیاز به بررسی بیشتری دارد.

## ⊗ مراجع :

1. Brammer KW. A comparison of single dose oral Fluconazole With 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Br J Obster Gynecol* 1989 Feb ; 98 (2) : 226-32
2. Forssman Lars Milsomi. Treatment of recurrent vaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985 , Vol 52 , Part 2 : 959-60
3. Patel Hinas Peters et al. Istherea vole for fluconazole. in the tratment of vulvovaginal candidiasis. *Ann Pharmacother* 1992 March ; 26 (3) : 350-3
4. Quan M. Diagnosis and management of infectious vaginitis. *J Am Board Fam Pract* 1990 Jul Sep ; 3 (3) : 195-205
5. Stein GE et al. *DICP* 1997 , Jun ; 25 (6) : 282-5
6. Weisberg E. *Practical Procedures. Australian Family physician* 1991 March ; 20 (3) : 291-4

بررسی اثر درمان فولوکونازول در درمان ولوواژنیت کاندیدیایی به علت امکان مصرف تک دوز دارو و تأثیر احتمالی دارو بر کلونیزاسیون رکتوم حائز اهمیت است. استین (Stein) و همکاران در سال ۱۹۹۱ پس از مقایسه دو روش درمانی فولوکونازول و کلوتریمازول به این نتیجه رسیدند که میزان پاسخ کلینیکی ، عود و بهبودی در دو روش درمانی یکسان است. (۵)

آندرسون و همکاران نیز در سال ۱۹۸۹ روش درمانی فولوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرم تک روز را با کلوتریمازول سه روزه مقایسه کردند که میزان بهبودی و پاسخ کلینیکی مطلوب را در ارزیابی کوتاه مدت دو روش درمانی ، یکسان گزارش کردند. در این مطالعه میزان عود در دو روش درمانی اختلاف معنی‌داری را نشان نداد که مطابق با یافته استین است ولی با یافته‌های آندرسون مطابقت ندارد. البته زمان ارزیابی طولانی مدت در این تحقیق می‌تواند بر نتایج درمانی در دو گروه درمانی تأثیر داشته باشد. (۱) به هر حال مقایسه میزان عود ولوواژنیت کاندیدیایی در درمان با فولوکونازول و کلوتریمازول نیاز به بررسی بیشتر دارد و تعیین زمان مناسب جهت بررسی عود حائز اهمیت است. از طرفی به علت این که در این تحقیق میزان کلونیزاسیون رکتوم بررسی نشده است در تأثیر فولوکونازول بر روی کلونیزاسیون رکتوم که عامل مهم در عود بیماری است نمی‌توان نظری ارائه داد.

کوتزر (Kutzer) و همکاران در سال ۱۹۸۹ مشخص نمودند که درمان تک‌دوز فولوکونازول خوراکی در نیمی از بیماران با کلونیزاسیون رکتوم این عامل را حذف و میزان عود را نسبت به مواردی که این عامل حذف نشده است کاهش می‌دهد. (۳) در این