

© А.Л. Попова

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития РФ,

г. Киров, Россия

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Аннотация. В статье изложены данные об эффективности лечения вульвовагинального кандидоза в третьем триместре беременности препаратами сертаконазол и миконазола нитрат + метронидазол, а также представлены методы фармакоэкономического анализа эффективности терапии. Обследовано 145 женщин, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 48 женщин, получавших в качестве терапии сертаконазол 300 мг однократно, во вторую – 47 беременных, принимавших миконазола нитрат + метронидазол 750 мг + 200 мг в течение 7 дней интравагинально, 3 группа – контрольная, включала в себя 50 женщин без клинических проявлений вульвовагинального кандидоза. Фармакоэкономический анализ эффективности показал, что согласно рассчитанному затратно-эффективному коэффициенту, клиническая эффективность терапии комбинированным препаратом миконазол нитрат + метронидазол и препаратом сертоконазол является сравнимой, однако по экономической эффективности сертоконазол превосходит миконазол нитрат + метронидазол. Таким образом, сертаконазол является препаратом выбора при лечении вульвовагинального кандидоза у беременных в третьем триместре.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, беременность, фармакоэкономический анализ, сертаконазол, миконазола нитрат + метронидазол.

© A.L. Popova

Kirov State Medical Academy

Kirov, Russia

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

Abstract. The article presents the data on the effectiveness of treatment of vulvovaginal candidiasis in the third trimester of pregnancy using such drugs as sertaconazole and miconazole nitrate + metronidazole, and discusses the methods of pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of this therapy. We surveyed 145 women divided into 3 groups. The first group consisted of 48 women treated with sertaconazole in the dose of 300 mg once, the second group included 47 pregnant women taking miconazole nitrate + metronidazole in the dose of 750 mg + 200 mg for 7 days intravaginally, group 3 – the control one consisted of 50 women having no clinical symptoms of vulvovaginal candidiasis. The pharmacoeconomic analysis of effectiveness shows that according to the calculated cost factor, the clinical efficacy of the combination drug therapy with miconazole nitrate + metronidazole and drug sertaconazole is comparable, however, the economic efficiency of sertaconazole exceeds miconazole nitrate + metronidazole. Thus, sertaconazole is the drug of choice for treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women in the third trimester.

Keywords: vulvovaginal candidiasis, pregnancy, pharmaco-economic analysis, Sertaconazole, Miconazole nitrate + Metronidazole.

Введение. Беременность – одно из физиологических состояний женщины, когда формируется особый гормональный фон, способствующий росту и развитию условно-патогенной микрофлоры, а именно – грибов рода *Candida* [2, 7, 10]. Частота выделения дрожжеподобных грибов увеличивается в 2 раза, доказывая широкую распространенность вульвовагинального кандидоза (ВВК) во время беременности [7]. Чаще всего этиологическим фактором ВВК выступает *Candida albicans*, но в последнее время, в связи с ростом резистентности к антимикотическим препаратам, все чаще упоминают о *nonalbicans* видах [2, 3, 11]. Всего их насчитывают более 180 [1, 3, 6, 8], но на первый план выходят *C.glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C.parapsilosis* [4]. ВВК, вызванный *nonalbicans* видами, считается осложненным (по классификации CDC 2010) [9].

Лечение ВВК при беременности необходимо на любом сроке гестации, т. к. последствия инфекционного процесса могут быть крайне разнообразными от преждевременных родов [2, 3, 4, 10, 12] до развития диссеминированных инфекционных процессов с поражением внутренних органов как у плода, так и у новорожденного [7].

На современном фармакологическом рынке существует множество системных и местных антимикотических лекарственных препаратов с различными схемами лечения, но далеко не все они могут применяться при беременности, ввиду их токсического действия на плод [5, 7]. Поиски «идеального» препарата для лечения ВВК при беременности до сих пор продолжаются. Несмотря на огромный ассортимент антифунгальных препаратов, проблема разработки новых схем лечения наиболее актуальна в связи с растущим числом рецидивов ВВК, в том числе и при беременности [1, 4, 5, 6, 8]. Препарат для лечения ВВК должен обладать широким спектром действия, быть безопасным, хорошо совместимым с препаратами других

фармакологических групп, длительно действовать, быть экономически доступным и выгодным, а также обеспечивать комплаентность терапии.

Целью исследования явилось изучение фармакоэкономической эффективности препаратов сертраконазол и миконазола нитрат + метронидазол у беременных женщин с ВВК в третьем триместре гестации путем открытого сравнительного рандомизированного исследования.

Материалы и методы. В соответствии с целью работы в исследование было включено 145 пациенток. Средний возраст женщин во всех группах был сопоставим, составляя $28,36 \pm 4,39$ лет (от 19 до 40 лет). Все обследованные пациентки находились на диспансерном наблюдении по беременности в консультативно-диагностическом отделении КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр». Формирование клинических групп производилось путем открытого сравнительного рандомизированного исследования с учетом критериев включения и исключения. Критерием исключения являлись небеременные женщины, первый и второй триместры беременности, повышенная чувствительность к сертраконазолу, метронидазолу или миконазолу, а также участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней. До включения в клинические испытания пациентки оформляли письменное добровольное информационное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования предполагал 2 визита. При первом визите всем женщинам проводили гинекологический осмотр, общеклинические обследования, микроскопическое и культуральное исследование содержимого заднего свода влагалища для определения флоры с последующей идентификацией вида грибов *Candida*. По результатам осмотра были сформированы 3 группы женщин, которые были сопоставимы по социально-биологическим показателям, репродуктивной и менструальным функциям. Первая и вторая группы ($n = 48$ и $n = 47$ соответственно) с клиническими проявлениями ВВК и группа сравнения в количестве 50 здоровых беременных женщин. 1 группа

женщин получала сертаконазол 300 мг однократно интравагинально, 2 группа беременных получала миконазола нитрат + метронидазол 750 мг + 200 мг интравагинально на 7 дней.

Через 7 дней после лечения (2 визит) проводилось повторное обследование с оценкой клинических проявлений, микроскопическим и бактериологическим исследованием, а также проведением фармакоэкономического анализа. Эффективность терапии оценивали на основании клинических проявлений, жалоб пациентки и результатов лабораторных исследований через 7 дней после лечения.

Результаты и их обсуждение. При первичном осмотре большинство женщин (75,8 %) не предъявляли жалоб, и проявления грибкового кольпита выявлены нами при осмотре на зеркалах. До и после терапии в группах беременных с ВВК мы оценивали жалобы для оценки эффективности лечения (табл. 1).

Таблица 1

Жалобы пациенток с вульвовагинальным кандидозом в III триместре беременности до и после проводимой терапии

Жалобы	1 группа (n = 48)				2 группа (n = 47)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зуд во влагалище	10	20,83	3*	6,25	10	21,28	2*	4,26
Жжение во влагалище	10	20,83	2*	4,17	10	21,28	1*	2,13
Зуд в области наружных половых органов	10	20,83	1*	2,08	10	21,28	1*	2,13
Жжение в области наружных половых органов	10	20,83	1*	2,08	10	21,28	1*	2,13
Патологические выделения	5	10,42	0*	0	5	10,64	0*	0
Дизурия	4	8,33	0*	0	3	6,38	0*	0
Диспареуния	1	2,08	0	0	1	2,13	0	0
Головная боль	0	0	0	0	0	0	1	2,13
Боли в животе	0	0	0	0	0	0	1	2,13

Примечание: * – $p \leq 0,05$ – различия внутри группы.

Терапия считалась эффективной при полном исчезновении всех симптомов заболевания, во всех остальных случаях лечение считалось неэффективным. В 1 группе (n = 48), женщины которой получали сертаконазол, после лечения предъявляли жалобы на зуд во влагалище 3 (6,25 %) пациентки, на жжение во влагалище – 2 (4,7 %), на зуд и жжение в области наружных половых органов по 1 (2,08 %) беременной. Во 2 группе (n = 47), женщины которой получали миконазола нитрат + метронидазол, 2 (4,26 %) пациентки предъявляли жалобы на зуд во влагалище, по 1 (2,13 %) женщине соответственно на жжение во влагалище, зуд и жжение в области наружных половых органов, головную боль и боли в животе. Жалобы встречались у пациенток каждой группы без статистически достоверной разницы.

При микроскопии влагалищного мазка до лечения у всех пациенток с клиническими проявлениями ВВК определялись грибы рода *Candida*. У контрольной группы беременных женщин микроскопия соответствовала первой и второй степени чистоты, споры и мицелий грибов рода *Candida* не обнаружены.

По результатам бактериологического посева основной причиной острого ВВК в проведенном исследовании была *C. albicans* (60,3 % в 1 группе и 70 % во 2 группе) в высоко значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл), *C. nonalbicans* в 1 группе высевалась в 39,7 % и во 2 группе в 30 % случаев соответственно.

После лечения в 1 группе *C. albicans* в низком титре 10^2 КОЕ/мл и 10^3 КОЕ/мл выявлена у 13 беременных (27,1 %), что соответствует переходу острого процесса в кандидоносительство. В высоком титре ($\geq 10^4$ КОЕ/мл) *C. albicans* выделена у 16 беременных (33,3 %), но произошло общее снижение титра, что также указывает на эффективное действие сертаконазола на *C. albicans*. Во 2 группе кандидоносительство (титр $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл) обнаружено у 14 пациенток (29,8 %) и у 4 женщин в высоком титре

($\geq 10^4$ КОЕ/мл), что показывает хорошее действие миконазола нитрата на *C.albicans*. *C.nonalbicans* в 1 группе после лечения высевалась в 9 случаях (18,7 %) в клинически значимом титре, однако также произошло снижение титра во всех случаях. Во 2 группе *C.nonalbicans* обнаружены в 1 случае (2,1 %), однако, учитывая видовой состав грибов *C.nonalbicans*, достоверных различий между группами не выявлено.

Таким образом, клиническая и лабораторная эффективность через неделю после лечения была одинаковой в 1 и 2 группах и составила 85,4 % в 1 группе и 85,1 % во 2 группе.

По окончании лечения нами был проведен фармакоэкономический анализ эффективности использованных препаратов, который складывается из расчета затрат на медикаменты, анализа эффективности лечения и вычисления затратно-эффективного коэффициента (K_{eff}), который рассчитывается по формуле:

$$K_{eff} = \frac{DC + IC}{Ef} ,$$

где DC – прямые медицинские затраты (усредненная стоимость препарата на курс лечения);

IC – непрямые медицинские затраты (затраты на оказание услуг и перемещение пациента);

Ef – эффективность лечения (количество пациентов, у которых лекарственный препарат оказал эффективное действие).

Таблица 2

Суммарный затратно-эффективный коэффициент (K_{eff})

Показатель	1 группа (n = 48)	2 группа (n = 47)
Прямые медицинские затраты, руб. на человека	430	721*
Прямые немедицинские затраты, руб. на человека	48,5	49,6
Общие затраты, руб. на человека	478,5	770,6*
Эффективность	41	42
Суммарный затратно-эффективный коэффициент (K_{eff})	560,2	862,3*

Примечание: * – $p \leq 0,05$

Согласно результатам фармакоэкономического анализа исследуемых нами препаратов, прямые медицинские затраты, т.е. затраты на приобретение лекарственного средства, для 1 группы составили 20 640 рублей, для 2 группы 33 887 рублей. Прямые немедицинские затраты, т.е. затраты на общеклиническое обследование, расходы на транспорт для обеих группы соответственно равны и составили 2 330 рублей. Общие затраты, включающие сумму прямых медицинских и немедицинских затрат, для первой группы составили 22 970 рублей, для второй группы – 36 217 рублей. Эффективность, т.е. количество излеченных пациентов для 1 группы ($n = 48$) составила 41 женщину, для 2 группы ($n = 47$) – 42 беременных (табл. 2).

Выводы

Таким образом, проанализировав данные терапии ВВК у беременных женщин третьего триместра гестации, клиническая эффективность антимикотических препаратов сертаконазол и миконазола нитрат + метронидазол сопоставимы, однако на основании проведенного нами исследования установлено, что фармакоэкономическая эффективность сертаконазола достоверно выше, чем миконазола-нитрат + метронидазол, учитывая суммарный затратно-эффективный коэффициент (K_{eff}). Согласно K_{eff} , терапия сертаконазолом является клинически и экономически обоснованной, соответственно сертаконазол является препаратом выбора при лечении беременных с острым ВВК.

Примечание: исследование осуществлено без финансовой поддержки и какой-либо заинтересованности со стороны фармацевтических компаний.

Список литературы:

1. *Габдуллина Л.Р., Воробьева Е.П., Сатетдинова О.Ю.* Преимущества комбинированной терапии хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 42–45.
2. *Егорова А.Т., Базина М.И., Савицкая Е.А.* Опыт лечения кандидозного вульвовагинита у беременных Залаином // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 35–38.
3. *Иванова Е.И.* и др. Изучение ассоциаций грибов рода *Candida* с некоторыми условно-патогенными микроорганизмами у лиц с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта // Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 3 (79). – С. 196–198.
4. *Кузнецова И.В.* Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз: оптимальные схемы лечения больных с сочетанной инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 3. – С. 42–46.
5. *Кузьмин В.Н.* Практические аспекты лечения неспецифических и кандидозных вульвовагинитов у женщин во время беременности // Гинекология. – 2009. – Т. 11. – С. 3–6.
6. *Макаров И.О., Шешукова Н.А.* Вагинальный кандидоз. Возможности лекарственной терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 16–19.
7. *Олиниченко С.А.* Опыт лечения урогенитального кандидоза // Акушерство и гинекология. – 2011. – № (1). – С. 68–69.
8. *Серов В.Н.* Проблема вульвовагинального кандидоза в гинекологической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2014. – № 6. – С. 418–422.
9. *Сильвестрова Г.А., Симоновская Х.Ю.* Стандарты диагностики и лечения вагинального кандидоза: актуальные рекомендации CDC // Status Praesens. – 2013. – № 2 (13). – С. 41–46.
10. *Федорова Ж.П., Минуллина Н.К.* Роль условно-патогенной микрофлоры и микробных ассоциаций в инфицировании родовых путей // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 1. – С. 112–116.
11. *Hettiarachchi N., Ashbee H.R., Wilson J.D.* Prevalence and management of non-albicans vaginal // Sex Transm Infect. – 2010. – Vol. 2, № 86. – P. 99–100.
12. *Workowski K.A., Berman S.* Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010 // MMWR Recomm Rep. – 2010. – Vol. 59 RR (12). – P. 56–62.

References

1. Gabdullina L.R., Vorob`eva, E.P., Satetdinova O.U. Preimushchestva kombinirovannoy terapii chronicheskogo recidiviruushchego kandidoznogo vulvovaginita [Advantages of the combination therapy of chronic recurrent vulvovaginal candidiasis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy medicini*, 2012, vol. 5, no. 1, pp. 42–45 (in Russian).
2. Egorova A.T., Bazina M.I., Savickaya E.A. Opit lechenia kandidoznogo vulvovaginita u beremennich Zalainom [Experience of the treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant women with Zalain drug]. *Rossiiskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2010, no. 4, pp. 35–38 (in Russian).
3. Ivanova E.I. i dr. Izuchenie asociatsiy gribov roda Kandida s nekotorigi uslovno-patogennimi mikroorganizmami u lic s funkcional`nimi narusheniyami zheludochno-kishechnogo trakta [Study of associations of fungi of Candida genus with some conditionally pathogenic microorganisms in persons with functional disorders of the gastrointestinal tract]. *Bulleten` vostochno-sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*, 2011, no. 3(79), pp. 196–198 (in Russian).
4. Kusnetcova I.V. Bacterial`niy vaginoz I vulvovaginal`niy kandidoz: optimal`nie shemi lecheniya bol`nih s sochetannoy infekciey [Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: optimal treatment regimen of patients with combined infection]. *Rossiiskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2013, no. 3, pp. 42–46 (in Russian).
5. Kus`min V.N. Prakticheskie aspekti lecheniya nespecificheskih i kandidoznih vulvovaginitov u zhenshchin vo vremya beremennosti [Practical aspects of treatment of nonspecific and candidal vulvovaginitis in women during pregnancy]. *Ginekologiya*, 2009, vol. 11, pp. 3–6 (in Russian).
6. Makarov I.O., Sheshukova N.A. Vaginal`niy kandidoz. Vozmozhnosti lekarstvennoy terapii [Vaginal candidiasis. Possibilities of drug therapy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 16–19 (in Russian).
7. Olinichenko S.A. Opit lecheniya urogenital`nogo kandidoza [Experience of treatment of urogenital candidiasis]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2011, no. 7(1), pp. 68–69 (in Russian).
8. Serov V.N. Problema vulvovaginal`nogo kandidoza v ginekologicheskoy praktike [Problem of vulvovaginal candidiasis in gynecological practice]. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*, 2014, no. 6, pp. 418–422 (in Russian).
9. Sil`vestrova G.A., Simonovskaya H.U. Standarti diagnostiki i lecheniya vaginal`nogo kandidoza: actual`nie rekomendacii CDC [Standards of the diagnosis and treatment of vaginal candidiasis: topical CDC recommendations]. *Status Praesens*, 2013, no. 2(13), pp. 41–46 (in Russian).
10. Fedorova Zh.P., Minullina N.K. Rol` uslovno-patogennoy mikroflori i mikrobnih asociatsiy v inficirovanii rodovih putey [Role of conditionally pathogenic microflora and microbial associations in infection of maternal

passages]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*, 2011, vol. 92, no. 1, pp. 112–116 (in Russian).

11. Hettiarachchi, N., Ashbee H.R., Wilson J.D. Prevalence and management of non-albicans vaginal candidiasis. *Sex Transm Infect*, 2010, vol. 2(86), pp. 99–100.

12. Workowski, K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010, vol. 59 RR (12), pp. 56–62.

Попова Алена Леонидовна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии Кировской ГМА, врач акушер-гинеколог КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр» (тел.: 8 (8332) 555-215, e-mail: e-mail: asperin-86@mail.ru).

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 610998. г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Popova Alena Leonidovna – postgraduate of the department of obstetrics and gynecology, Kirov State Medical Academy, obstetrician-gynecologist "Kirov regional clinical perinatal center" (tel. 8 (8332) 555-215, e-mail: asperin-86@mail.ru).

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training “Kirov State Medical Academy” of the Ministry of Health Service of the Russian Federation, 112, K. Marks Street, Kirov, 610998, Russia.