



پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس

مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال دوازدهم، شماره ۱، صفحه ۳۴ - ۳۹ (شهریور ۱۳۸۸)

مقایسه مصرف همزمان فلوکونازول و کلوتریمازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی راجعه در شهر بوشهر

طبیه غربی^{۱*}، مهستی گنجو^۲، فرحناز کمالی^۳، دکتر شهناز احمدی^۴، شهناز پولادی^۵، حکیمه واحدپرست^۶، دکتر نیلوفر معتمد^۷، طاهره غربی^۸

^۱ کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳ استادیار بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۴ کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۵ استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۶ کارشناس مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: فلوکونازول داروی ضدقارچ سیستمیک مؤثر و کلوتریمازول نیز داروی ضدقارچی موضعی علیه کاندیدا آلبیکانس می‌باشد و روش ترکیب درمانی واژینیت کاندیدایی به‌منظور مقایسه مصرف همزمان فلوکونازول و کلوتریمازول با دوز دنبال شونده آن در درمان واژینیت کاندیدایی راجعه در شهر بوشهر در سال ۸۵-۸۶ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: ۸۰ بیمار متأهل و با سن ۲۰-۴۵ سال و نیز دارای علائم بالینی واژینیت کاندیدایی مزمن انتخاب شدند. بیماران در دو گروه ۴۰ نفری درمان با تک دوز و دوز دنبال شونده فلوکونازول (دو تک دوز ۱۵۰ میلی‌گرمی به فاصله ۷۲ ساعت) و مصرف همزمان کلوتریمازول واژینیل ۱ درصد بهمدت یک هفته در مقابل درمان تک دوز دنبال شونده فلوکونازول قرار گرفتند. بیماران ۲ هفته و ۶ هفته پس از درمان مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هر دو روش درمانی در کاهش شکایات و علائم خارش، اریتم، ادم، خراشیدگی و شفاق دو هفته پس از درمان بسیار مؤثر بوده است ($P=0.000$) و علائم و نشانه‌های واژینیت کاندیدایی در ۶ هفته پس از درمان در گروه آزمون نیز کاهش یافته و اختلاف معنی دار با گروه شاهد داشت ($P<0.05$).

نتیجه‌گیری: ترکیب درمانی فلوکونازول با مصرف دوز دنبال شونده و کلوتریمازول واژینیل در کاهش عود علائم واژینیت کاندیدایی در ۶ هفته پس از پیگیری تأثیر بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: فلوکونازول، کلوتریمازول، واژینیت، کاندیدا

دریافت مقاله: ۸۷/۹/۵ - پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲۶

* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، دانشکده پرستاری و مامایی، تلفکس: ۲۵۲۸۴۹۸

Email : Tayebehgharibi1@yahoo.com

مقدمه

قرار می‌گیرد (۷). طی تحقیقی در آمریکا پژوهشگران معتقد شدند که درمان پیشگیرانه با فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی باعث غلظت درمانی دارو در پلاسمای خون و ترشحات واژینال به ترتیب ۱۶۸ ساعت و ۷۲ ساعت می‌گردد و در بهبود علائم ولو واژینیت کاندیدایی مؤثر بوده و نیز باعث ارتقاء کیفیت زندگی در آنها شده است (۸ و ۹).

در مطالعه مندلینگ (Mendling) که در آلمان انجام شده است فلوکونازول به صورت تک دوز ۱۵۰ میلی-گرمی و با کرم کلوتریمازول واژینال ۱ درصد به مدت ۷ روز، مقایسه شدند که بهبود علائم بین دو گروه تفاوتی نداشت (۷ و ۸).

از آنجایی که در درمان ولو واژینیت کاندیدایی مصرف کامل دارو حین دوره درمانی حائز اهمیت می‌باشد (۵ و ۶) و با توجه به عدم تمایل اکثر بیماران به ادامه طولانی مدت روش درمانی و به دنبال آن عود مجدد بیماری، این مطالعه به منظور مقایسه اثر درمانی مصرف همزمان فلوکونازول و کلوتریمازول با دوز دنبال شونده آن انجام شد در مطالعه قبل تأثیر تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی بررسی شد (۴) و پژوهش حاضر ادامه‌ای بر مطالعه قبل می‌باشد.

مواد و روش کار

این تحقیق یک کارآزمایی بالینی است که از مهرماه تا بهمن ماه ۱۳۸۴ در شهر بوشهر انجام شد. ابتدا خانم‌هایی که با شکایت واژینیت کاندیدایی عود شونده به کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) بوشهر مراجعه می‌کردند، انتخاب می‌شدند. افراد دارای مشخصات واژینیت قارچی از جمله خارش، سوزش،

ولو واژینیت در اغلب خانم‌هایی که مراقبت‌های طبی را دریافت می‌کنند، معمول می‌باشد و سالانه بیش از ۱۰ میلیون نفر به این عارضه مبتلا می‌شوند (۱ و ۲). تقریباً سه چهارم خانم‌ها حداقل یک حمله ولو واژینال کاندیدایی را در طول عمر خود تجربه نموده‌اند و ۵ درصد آن‌ها به‌طور مکرر دچار عود ولو واژینیت کاندیدایی شده‌اند (۳). برآورد شده است که از هر ۱۰ نفر خانم حداقل ۷ نفر یکبار در طول عمر خود به عفونت قارچی مبتلا شده‌اند و از هر ۱۰ نفر ۴ نفر دچار عود مکرر گردیده‌اند (۳-۵).

این بیماری اگرچه تهدید کننده 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 عود کننده، یک بیماری جسمی-روانی است که سبب ایجاد استرس‌هایی در بیماران می‌گردد.

درمان رایج ولو واژینیت کاندیدایی شامل پمادها و قرص‌های واژینال است که طول دوره درمان طولانی و عوارض دارویی آن‌ها باعث می‌شود بیمار به محض کاهش علائم و نشانه‌ها درمان را به‌طور ناقص رها کند. مسترن و همکاران نشان داده‌اند که ۴ درصد بیماران داروهای تجویز شده را مصرف نکرده و ۵ درصد بیماران درمان را به صورت ناقص رها کرده‌اند (۵-۷).

تحقیقات متعددی در مورد مقایسه روش‌های مختلف واژینیت کاندیدایی صورت گرفته است که داروی انتخابی جهت درمان فلوکونازول و کلوتریمازول است. فلوکونازول داروی ضدقارچی است که از سنتز ارگوسترونول قارچ ممانعت می‌کند که به صورت تک دوز خوارکی تجویز می‌شود. کلوتریمازول آزول ضدقارچی بوده که جهت درمان موضعی مورد استفاده

۷۲ ساعت بعد و مصرف همزمان کلوتریمازول واژینال ۱ درصد نیز هر شب به مدت یک هفته تجویز می شد. گروه شاهد که مصرف تک دوز فلوكونازول ۱۵۰ میلی گرمی و دوز دنبال شونده ۱۵۰ میلی گرمی در ۷۲ ساعت بعد دریافت می کردند، از پژوهش قبل اخذ شده و با گروه آزمون مقایسه شدند. به کلیه بیماران توصیه شد قبل از مصرف دارو آزمایش خون انجام دهند.

درمان به صورت رفع علائم و نشانه ها تعریف گردید. پیگیری اولیه دو هفته پس از درمان صورت می گرفت. مجدداً معاینات و بررسی ترشح و نمونه گیری از ترشحات به روش توضیح داده شده، انجام می شد و مجددآ آزمایش خون انجام گرفت. پیگیری دوم ۶ هفته پس از درمان انجام گرفت و مجددآ طبق روش توضیح داده شده، بررسی شدند.

جهت تجزیه و تحلیل آماری، نتایج از آزمون های آماری تی تست، من ویتنی یو (Man Whitney-U) و مجدور کای استفاده گردید در همه آزمون ها سطح معنی دار اختلاف ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

دو گروه از نظر سن (میانگین سنی ۲۹/۹۲ در گروه آزمون و ۳۰/۹۵ در گروه شاهد)، زمان آخرین زایمان (میانگین آخرین زایمان ۵/۲۰ سال قبل در گروه آزمون و در گروه شاهد ۵/۴ سال قبل)، میزان تحصیلات و سطح بهداشت عمومی مورد بررسی قرار گرفتند و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین آنها به دست نیامد. از لحاظ علائم و نشانه ها (خارش، اریتم، ادم، خراشیدگی، و شقاق) بین دو گروه، در دو هفته بعد از درمان تفاوت مشاهده نگردید؛ ولی شدت علائم و نشانه ها در ۶ هفته پس از درمان بین دو گروه آزمون و شاهد تفاوت معنی داری داشت (جدول ۱).

ترشحات غلیظ پنیری شکل، قرمزی ولو/واژن و اسمیر آزمایشگاهی مرطوب بودند.

در تحقیق قبلی که توسط پژوهشگر انجام شده است (۴)، تأثیر تک دوز فلوكونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق نیز که در ادامه تحقیق قبل می باشد، نمونه ترشحات واژن توسط سوپ استریل از دیواره جانبی گرفته و کشت از ترشحات در محیط سابورودکسترور آگار صورت می گرفت.

در ابتدا تاریخچه بیماری، وضعیت سلامتی و شکایات بیمار ثبت می گردید و افراد حامله، دیابتی، مصرف کنندگان آنتی بیوتیک از دو هفته قبل، خانم هایی که در دوره شیردهی هستند، مصرف کنندگان داروهای ضد قارچی خوراکی یا وریدی از ۴ هفته قبل، مصرف کنندگان کتراسپیتو خوراکی از مطالعه خارج می گردیدند و سپس معاینه دستگاه تناسلی و نمره بندی واژینیت نیز انجام می شد چنانچه در پژوهش قبل ذکر گردیده است، نحوة نمره بندی بر اساس علائم، نشانه های خارش، خراشیدگی، ادم، اریتم و شقاق بود که شدت آنها به صورت خفیف، متوسط، شدید با نمرات ۱ تا ۳ ارزیابی می شد.

ترشحات از نظر مقدار و مشخصات کنترل می گردید، نمونه ترشحات از قسمت جانبی دیواره واژن توسط سوپ کتانی استریل مرطوب شده با سرم فیزیولوژی گرفته و جهت انجام کشت مجدداً به لوله استریل حاوی ۰/۵ سی سی نرمال سالین منتقل می شد.

بعد از تشخیص واژینیت کاندیدایی افراد از نظر سن، سطح فرهنگی، زمان آخرین زایمان، رفتارهای بهداشتی همگون شده و به صورت تصادفی در دو گروه درمانی قرار گرفتند. سپس در گروه آزمون (۴۰ نفر) فلوكونازول به صورت تک دوز ۱۵۰ میلی گرم و مصرف مجدد تک دوز فلوكونازول ۱۵۰ میلی گرمی (دوز دنبال شونده) در

جدول ۱: شدت علائم و نشانه‌ها پس از درمان بین دو گروه آزمون و شاهد

P.Value	n = ۴۰	*آزمون	زمان بررسی	علائم و نشانه‌ها
NS	۲/۹ (۰/۱۸)	۳/۰ (۰/۱۹)	بدو ورود	خارش
NS	۰/۸ (۰/۱۴)	۰/۹ (۰/۱۳)	هفته دوم	
P<۰/۰۵	۱/۱ (۰/۱۹)	۰/۹ (۰/۱۵)	هفته ششم	
NS	۲/۳ (۰/۱۲)	۲/۴ (۰/۱۴)	بدو ورود	اریتم
NS	۱/۰ (۰/۱۳)	۰/۸ (۰/۱۲)	هفته دوم	
P<۰/۰۵	۱/۱ (۰/۱۴)	۰/۸ (۰/۱۳)	هفته ششم	
NS	۱/۳ (۰/۱۳)	۱/۲ (۰/۱۹)	بدو ورود	ادم
NS	۰/۲ (۰/۱۱)	۰/۱ (۰/۱۸)	هفته دوم	
P<۰/۰۵	۰/۳ (۰/۱۴)	۰/۲ (۰/۱۴)	هفته ششم	
NS	۱/۳ (۰/۱۱)	۱/۴ (۰/۱۵)	بدو ورود	خراشیدگی
NS	۰/۳ (۰/۱۵)	۰/۳ (۰/۱۴)	هفته دوم	
P<۰/۰۵	۰/۳ (۰/۲۱)	۰/۲ (۰/۱۲)	هفته ششم	
NS	۰/۶ (۰/۱۲)	۰/۵ (۰/۱۴)	بدو ورود	شقاق
NS	۰/۲ (۰/۱۶)	۰/۱ (۰/۱۳)	هفته دوم	
P<۰/۰۵	۰/۳ (۰/۲۶)	۰/۱ (۰/۱۴)	هفته ششم	

*میانگین (خطای معیار)

شونده فلوکونازول بر روی پاراکلینیک تأثیر بیشتری دارد، ولی بر روی علائم و نشانه‌ها اثر آن همانند تک دوز بوده است. بنابراین هر چند تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان علائم واژینیت کاندیدایی از تأثیر یکسانی برخوردارند، ولی روش درمانی دنبال شونده فلوکونازول در کاهش عود واژینیت کاندیدایی در ۶ هفته پس از پیگیری از تأثیر بیشتری برخوردار بوده است (۴).

در پژوهش حاضر نشان داده شد که درمان واژینیت کاندیدایی راجعه با مصرف همزمان دوز دنبال شونده فلوکونازول و کلوتریمازول مؤثر بوده و باعث کاهش علائم و نشانه‌های بالینی و پیشگیری از عود می‌گردد. ترکیب درمانی (مصرف همزمان کلوتریمازول واژینال و فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی با دوز دنبال شونده آن) علاوه

میانگین و جمع امتیازات کسب شده نمره واژینیت در هفته دوم در گروه آزمون ۱۵۴۸ و در گروه شاهد ۱۵۵۹/۵ (بنا به آزمون من ویتنی یو) بود که تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. به علت عدم وجود عوارض جانبی در دو گروه بررسی عوارض احتمالی انجام نشد.

بحث

تحقیق قبل که مبنی بر مقایسه تأثیر تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی راجعه انجام شد، نشان داد که درمان واژینیت کاندیدایی راجعه با فلوکونازول تک دوز مؤثر بوده است و در کاهش علائم و نشانه‌های بالینی و پیشگیری از عود تأثیر داشته است. دوز دنبال

در خانمهایی که علائم مزمن واژینال دارند انجام کشت قارچی مفید است؛ زیرا در تشخیص ولو واژینیت کاندیدایی تعیین گونه‌های عفونت کاندیدا مؤثر می‌باشد (۱۲).

در تحقیق حاضر اثر درمانی مصرف همزمان کرم کلوتریمازول واژینال و فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی با دوز دنبال شونده آن بر روی ترشحات واژینال در گروه آزمون بالاتر از گروه شاهد بود و بررسی ترشحات واژن از طریق مشاهده میکروسکوپی روش مناسبی جهت تشخیص و بررسی تأثیر درمان می‌باشد. بنابراین پیگیری ۶۰ روزه از ترشحات واژینال توصیه می‌شود.

عارضه جانی در بیماران مشاهده نشد. همچنین طی آزمایشات خون در بدبو ورود و در هفته دوم تفاوت معنی دار مشاهده نشد. مندلینگ در آلمان می‌نویسد؛ رژیم درمانی دوز دنبال شونده ترکیب درمانی فلوکونازول و کلوتریمازول روش ایمن بوده و بخوبی تحمل شدند و هیچ بیماری بهعلت عوارض جانی و عواقب مضر دارو را قطع نکرد (۷ و ۱۳). همچنین نوکولو (Nwokolo) در ایرلند و دیگر محققین می-نویسند، درمان با فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی بهصورت تک دوز خیلی مؤثر است؛ بنابراین عوارض جانبی خفیف تا متوسط مشاهده شده است این عوارض شامل سردرد، راش و تهوع می‌باشد (۱۴ و ۱۵).

همان‌طور که در پژوهش قبل مطرح شد، در مورد علائم و نشانه‌ها به‌نظر می‌رسد عامل اولیه خارش بوده که به‌دبآل آن منجر به عوارض خراشیدگی، اریتم، ادم و شفاق می‌شود و جهت رفع خارش پماد هیدروکورتیزون پیشنهاد شده بود؛ ولی در این تحقیق با رفع خارش در گروه آزمون تا هفته ششم، به‌نظر می‌رسد بیانگر تأثیر زیاد روش ترکیب درمانی و عدم

بر تأثیر روی پاراکلینیک علائم و نشانه‌ها را نیز بهبود داد. فراهباس (Ferahbas) در مقایسه سه رژیم درمانی کاندیدیاز واژینال، در ۱۴ بیمار که دارای علائم و نشانه‌های بالینی و قارچی کاندیدیاز واژینال بودند، به‌طور تصادفی گروه اول با داروی تربی نافین (Terbinafine)، گروه دوم با ایتراکونازول و گروه سوم با فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی بهصورت تک دوز تحت درمان قرار گرفتند و سپس طی ارزیابی در ۴ هفته بعد از درمان نتیجه گرفتند که درمان کاندیدیاز واژینال با ایتراکونازول خوراکی یا فلوکونازول خوراکی مؤثر خواهد بود و می‌بایست روش انتخابی در نظر قرار گیرد (۱۱).

مندلینگ در تحقیق انجام شده اظهار می‌کند ترکیب درمانی با کرم کلوتریمازول واژینال ۱۰ درصد و فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی خوراکی بر بهبود بالینی و ریشه کنی قارچ کاندیدا آلیکانس مؤثر می‌باشد و تنها ۵۰ درصد از این ۸۸ بیمار، ۸ هفته پس از درمان عود علائم داشتند (۷).

پرازرتازاوات (Prasertsawat)، جهت درمان کاندیدیاز ولو واژینال مصرف تک دوز فلوکونازول ۱۵۰ میلی‌گرمی را پیشنهاد می‌کند و علی‌رغم این‌که از نظر اقتصادی هزینه مصرف آن بیشتر از کلوتریمازول واژینال (شیاف واژینال ۲ بار در روز به‌مدت ۳ روز) می‌باشد، بهعلت میزان بهبود قارچی سریع ظرف یک- هفته و ادامه بهبود تا ۴ هفته پس از درمان، همچنین وجود حداقل عوارض جانبی در مصرف کنندگان تک دوز فلوکونازول خوراکی، کاربرد آن ارجحیت دارد (۱۲).

به‌طور کلی تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد از زنان بدون علامت با قارچ کلونیزه شده‌اند. بنابراین کشت قارچ، به‌طور معمول می‌تواند گونه‌های قارچ را تعیین نماید.

تحقیقات علوم پزشکی بوشهر، مسئول محترم و کلیه پرسنل کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) تشکر بنمایند.
همچنین مراتب سپاس خود را از گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی بوشهر اعلام می‌دارند و از همکاری خانم عفت زاهدی‌راد دانشجوی کارشناسی پیوسته مامایی کمال تشکر را دارند.

نیاز به پماد هیدروکوتیزون می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان برخود لازم می‌دانند از زحمات و همکاری کلیه پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی بوشهر بخصوص معاونت پژوهشی آقای دکتر امینی، خانم دکتر شهرناز احمدی، اعضاء کمیته پژوهشی، مسئول آزمایشگاه

References:

- Owen MK, Clenney TL. management of vaginitis, Am Fam Physician J 2004; 70: 1-10.
- Mardh PA, Wagstrom J , Landgren M, et al. Usage of untifungal drugs for Therapy of genital candida infection 2004; 12: 91-7.
- Palacio AD , Sanz F, Alor GS. Comparison of Flutrimazol Site-Release cream with placebo site- release cream. mycoest J 2000; 43: 355-65.
- کمالی ف، غریبی ط، نعیمی ب. مقایسه تاثیر تک دوز فلوکونازول با دوز دنبال شونده آن در درمان و عود واژینیت کاندیدایی راجعه، مجله طب جنوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر، سال ششم (شماره ۱)، ۱۳۸۲: ۲۵-۳۰.
- Mazneikova V. Vaginal candidiasis-treatment protocols using miconazole and fluconazole. Akush ginekol (sofilia) 2003; 42: 30-4.
- خورسندی م، مدرس گیلانی م، خسروی ع. مقایسه درمان ولو واژینیت کاندیدایی با قرص فلوکونازول خوارکی و کلوتریمازول واژینال، مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین شماره ۱۴، ۱۳۷۹، ص ۲۵-۹.
- Mendling W, Krauss C, fladung B. Comparing efficacy and tolerability of typical combination therapy with clotrimazole and single dose fluconazole in vulvovaginal mycoses .mycoses J 2004; 47: 136-42.
- Sobel JD, Fluconazole for treatment ofcandidiasis: 15 years experience. Expert Rev Anti Infect Ther 2004; 2: 357-66.
- Sobel JD. Treatment of complicated candida comparison of single and swquential dose of fluconazole. Am J obstet Gynecol 2001; 185: 363-9.
- Sobel JD. Management of recurrent vulvovaginitis candidiasis. Curr infect Dis Rep 2006; 8: 481-6.
- Ferahbas A, Koc AN, Uksal U, et al. Terbinafine versus itraconazole and fluconazole in the treatment of vulvovaginal candidiasis 2006; 13: 332-6.
- Prasertsawat P, Bourlet A. Comparative study of fluconazole and clotrimazole for the treatment of vulvovaginal candidiasis sex transm Dis 1995; 2: 228-30.
- Nyirjesy P. Chronic Vulvoginal Candidiasis Am Fam Physician 2001;63:697-702.
- Nwokolo NC, Boag FC. Chronic Candidiasis. Drug Aging 2000; 16: 335-9.
- Ringdahl EN. Treatment or recurrent Vulvovaginal candidiasis. Am Fam Physician 2000; 61: 3306-12.