

Fentikonazol nőgyógyászati alkalmazása

Póka Róbert dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

A közlemény egy átfogó ismertetés a fentikonazol hatóanyag genitális nyálkahártya-candidiasisban (vulvovaginitis, vaginitis, fertőzések fluora) való alkalmazhatóságáról. A fentikonazol erős fungisztikus és fungicid hatással bír a dermatofitákra (a Trichophyton, a Microsporum és az Epidermophyton minden fajtájára), a Candida albicans-ra, valamint a bőr és a nyálkahártya gombás fertőzéseinek egyéb kórokozóiira. Ezen túlmenően a fentikonazol gátolja a Candida albicans savanyúproteináz-elválasztását is. In vivo tengerimalacok esetében a dermatofiták és a Candida okozta bőrgombásodás 7 nap alatt gyógyult. A feltételezett hatásmechanizmus a gombás fertőzéseknél a következő: gátolja az oxidáló enzimeket, aminek következménye a peroxidok felszaporodása és a gombasejtek pusztulása; közvetlen hatást gyakorol a sejtmembránra. Összehasonlító klinikai vizsgálatok szerint a már forgalomban lévő antifungális szerekhez képest a fentikonazol több kedvező tulajdonsággal bír.

Kulcsszavak: hüvelyi candidiasis, lokális kezelés, fentikonazol, preklinikai és klinikai vizsgálatok, alkalmazási előirat

The aim of this review is to provide fully comprehensive description of Gynoxin products that are marketed by Valeant Pharma Hungary Ltd. for use in Candida infection of the genital mucosa (vulvovaginitis, vaginitis, vaginal discharge caused by Candida species). Fenticonazole has strong fungistatic and fungicid effect on dermatophytes (Trichophyton, Microsporum and Epidermophyton species of all kinds), on Candida albicans as well as on other microbial pathogens of cutaneous and mucosal infections. Furthermore, fenticonazole suppresses production and activity of aspartate proteinases which plays a crucial role in mucosal adhesion of fungi. In hamsters, in vivo experiments showed that cutaneous fungal infections caused by dermatophytes or Candida species can be cured by fenticonazole treatment within 7 days. Gynoxin has also been shown to exert antibacterial effect on Gram positive microorganisms. The most significant mechanism of fenticonazole's action is suppression of oxidative enzymes leading to accumulation of peroxides and subsequent destruction of fungal cellular membranes. Fenticonazole has been shown to be effective against Trichomonas vaginalis infection both in vivo and in vitro. According to the results of clinical studies, fenticonazole has a number of advantages in comparison to other antifungal agents that can be used with the same indication.

Keywords: vaginal candidiasis, local treatment, fenticonazole, preclinical and clinical studies, instructions for use

Kémiai tulajdonságok

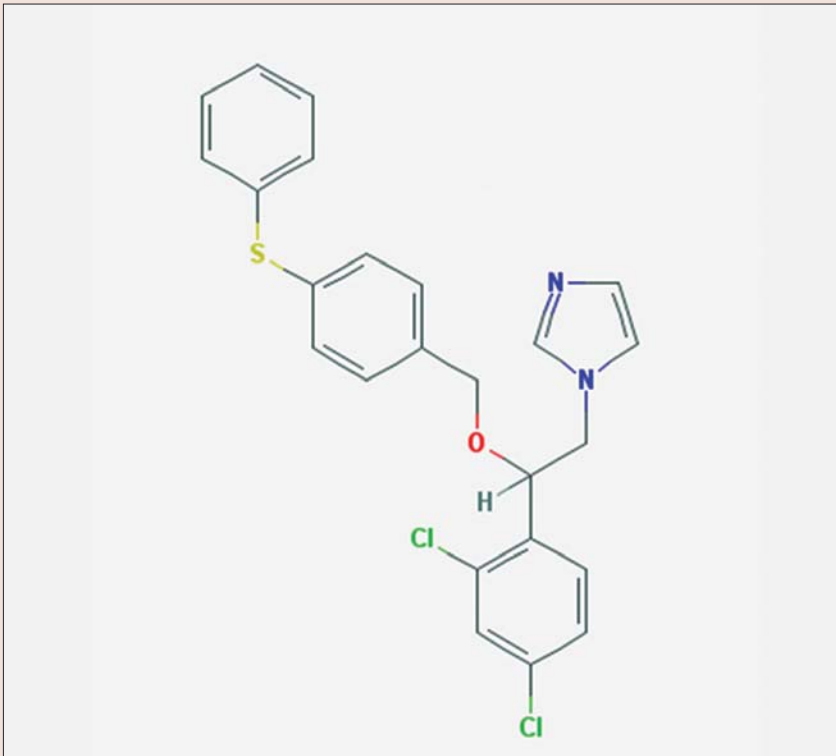
A fentikonazol egy széles spektrumú antimikotikum (1. ábra). A hatóanyag alapvegyülete az imidazol, ami egy heterociklusos aromás vegyület. A három

szén- és két nitrogénatom által alkotott gyűrű a természetben is előfordul, nukleinsavak és aminosavak alkotó elemét képezi. Az imidazol gyűrűt tartalmazó fungicid hatású származékok kifejlesztése 1969-ben kezdődött. Ezt

megelőzően már 1949-től ismertek voltak hatékony antifungális szerek (nystatin, griseofulvin), azonban hepatotoxicitásuk miatt fokozatosan háttérbe szorultak. Az imidazol származékok a citokróm-P450-hez kap-

Levelezési cím:

Dr. Póka Róbert, Debreceni Egyetem KK, ÁOK, pokar@med.unideb.hu



1. ábra: A fentikonazol molekula szerkezete

csolódva gátolják a gombák sejtmembránjának ergosterol szintézisét. A gyógyszerfejlesztés következő fázisát jelentette a triazol típusú orálisan aktív, de kevésbé hepatotoxikus szerek kifejlesztése.

Az 1981-ben felfedezett fentikonazol előnye vetélytársaival szemben az, hogy hatékonysága a hüvelyre jellemző savas közegben a legmagasabb (1, 2). A fentikonazol a többi imidazol származékkal ellentétben jelentős gátló hatást fejt ki a *Candida albicans* savanyú proteináz enzim termelésére, ezáltal gátolva a gomba hüvely nyálkahártyájához történő adhézióját (3).

Preklinikai vizsgálatok

A farmakokinetikai vizsgálatok mind állatkísérletekben, mind emberi alkalmazás során elhanyagolható mértékű bőrön keresztüli felszívódást mutattak (4). A preklinikai biztonságossági, krónikus toxicitási vizsgálatokban a 6 hónapig alkalmazott napi 40-80-160 mg/kg-os per os adagokat a patkányok és kutyák jól tolerálták, egyes esetekben enyhe vagy mérsékelt toxicitási tüne-

tek mutatkoztak (patkányoknál a máj tömegének növekedése volt megfigyelhető 160 mg/kg-os napi adag mellett, azonban ezt egyetlen esetben sem kísérté hisztopatológiai elváltozás, kutyák esetében 80 és 160 mg/kg-os napi adagok mellett az SGPT-érték átmeneti megemelkedését tapasztalták, amit a máj tömegének megnövekedése kísért).

A Gynoxin nem befolyásolja a férfi és a női nemi szervek működését, és nincs hatása a reprodukció első fázisára sem. Reprodukív toxicitási vizsgálatokban – más imidazolokhoz hasonlóan – embrió letalitást figyeltek meg olyan nagy per os adagok (20 mg/kg) alkalmazása során, amelyek 20-60-szor meghaladják a női hüvelyen keresztül felszívódó adagot. A Gynoxin nem mutatott teratogén tulajdonságokat patkányok és nyulak esetében. A Gynoxin készítmények nem bizonyultak mutagennek 6 mutagenitási vizsgálat során.

A Gynoxint a tengerimalacok és a nyulak kielégítő mértékben tolerálták. Törpemalacok esetében, amelyek bőrfenológiai és funkcionálisan is hasonló az emberi bőrhöz, és általában

jelentős mértékben érzékeny a különböző irritáló szerekre, kiváló eredményeket kaptak (4-6).

Az orálisan aktív gombaellenes szerrel szerzett több évtizedes klinikai tapasztalat sem múlta felül a lokálisan alkalmazható fentikonazol hasznosságát (7,8).

Dóziskereső vizsgálatok

Nőgyógyászati műtéteket megelőzően alkalmazott 200 mg, 600 mg és 1,000 mg lokális fentikonazol három dózisa után 12 órával csak az 1000 mg-os adagok után figyeltek meg dóziszfüggő koncentráció-emelkedést a hüvely nyálkahártya szöveteiben, a kisebb dózisoknál 3 és 12 órával az alkalmazás után stabil szöveti koncentrációt mértek (9). Bertulesi és munkatársai 24 egészséges önkéntesen végzett tolerabilitási vizsgálatában a 200 mg-os és 600 mg-os hüvelykapszulák kontakt szentizáló hatása ritkán (mindkét karon 1-1 eset) volt megfigyelhető és enyhe mértékű volt (10). Nyílt vizsgálatban a 3 dózisu 200 mg-os hüvelykapszula, az egydózisu 600 mg-os hüvelykapszula és az egydózisu 1000 mg-os hüvelykapszula mikológiai hatékonysága 75-85%-os volt a kezelést 7 nappal követő értékelés során (11).

Összehasonlító klinikai vizsgálatok

A fentikonazol és más antifungális szerek összehasonlítására számos klinikai vizsgálat történt.

Brewster és munkatársai kis eset-számú vizsgálatában a fentikonazol és a klotrimazol 7 napos helyi alkalmazása mindkét karon 95%-ban eliminálta a hüvelyi candidiasist, azonban a fentikonazol csoportban 4 esetben alakult ki relapszus 6 héten belül (12). Egy hasonló kettős vak randomizált vizsgálatban a fentikonazol hatásának kialakulása lényegesen gyorsabb volt, mint a mitrakonazolé (13). Studd és munkatársai 600 mg-os fentikonazol és 500 mg-os klotrimazol hüvelytabletta hatékonyságát hasonlították össze 50 betegre (14). Egy héttel a kezelés után mindkét csoportban 70% körüli tünet-

mentességet, 3 hét után pedig 60% körüli mikológiai hatásosságot észleltek. Ugyanilyen dózisok összehasonlítása során Wiest és munkatársai nagyobb esetszámú vizsgálatban 90%-os szimp-tomatikus és mikológiai hatékonyságot igazoltak mindkét csoportban (15). Az egydózisú 600 mg-os fentikonazol és a szintén egydózisú 500 mg-os clotrimazol még nagyobb esetszámú randomizált összehasonlítása során Lawrence és munkatársai megerősítették ezt az értéket, de az 1 hónappal későbbi utánkövetési vizsgálat során a fentikonazollal kezelt csoportban magasabb volt (84% vs. 69%) a gyógyultak aránya (16). A fentikonazol 200 mg-os és a mikonazol 400 mg-os napi adagjával végzett 3-napos kezelések összehasonlítása során Muñoz Reyes és munkatársai nem észleltek statisztikailag jelentős hatékonyságbeli különbséget, de a mikonazol csoportban jelentősen több irritatív mellékhatás fordult elő (17). A fentikonazol rövid kurzusú (3 naponta 600 mg-os hüvelykapszula 3 alkalommal) 2012-ben az egydózisú orális flukonazollal is összehasonlították (18). A vizsgálat eredménye alapján a fentikonazol gyorsabban szünteti meg a panaszokat (2 vs. 4 nap), de az 1 hónapos záróvizit alkalmával hasonló gyógyulási arányt (80% vs. 77,5%) eredményez.

Hatékonyság növelése probiotikumokkal

Kovachev és munkatársai 436 nőben vizsgálták a probiotikumok hatását a hüvelyi candidiasisban 15%-os gyakorisággal megfigyelhető azol-rezisztencia kialakulására (22). A randomizált vizsgálat mindkét karán 150 mg per os flukonazol és 600 mg hüvelyi fentikonazol alkalmaztak egy dózisban. A második karon az azol kezeléseket utáni 5. naptól 10 napon át *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*,

Streptococcus thermophilus, és *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* tartalmú vaginális probiotikumot alkalmaztak lokálisan. Az első csoportban 30% volt a relapszus gyakorisága és 80%-ban figyeltek meg perzisztáló panaszokat szemben a második karban megfigyelt 31%-kal. A probiotikumok adjuváns alkalmazása jelentősen növelte az azol-kezelések szimp-tomatikus és mikrobiológiai hatékonyságát, és jelentősen csökkentette a recidívák előfordulási gyakoriságát.

Hazai forgalomban lévő fentikonazol készítmények

A Gynoxin orvosi rendelvény nélkül is kiadható gyógyszer.

A Gynoxin 200 mg lágy hüvelykapszula 200 mg fentikonazol-nitrátot tartalmaz (megfelel 175,7 mg fentikonazolnak) hüvelykapszulánként (5). Javallata, ellenjavallatai, kizserelése és segédanyagai a 600 mg-os hüvelykapszuláéval azonosak. Alkalmazása során egy 200 mg-os kapszula helyezendő a hüvelybe este lefekvés előtt három napon keresztül. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, a kezelést 3 nappal később meg lehet ismételni. A hüvelykapszulát mélyen a hüvelybe (a fornixig) kell felhelyezni. A visszafertőződés elkerülése céljából a partnernél a makkot és a fitymát egyidejűleg Lomexin krémmel kell kezelni.

A Gynoxin 600 mg lágy hüvelykapszula 600 mg fentikonazol-nitrátot tartalmaz, ami fehér, homogén olajos szuszpenzió csaknem fehér vagy halvány sárga, átlátszatlan, ovális alakú lágy zselatin kapszulába van töltve (4). Alkalmazásának javallata a genitális nyálkahártya candidiasis (vulvovaginitis, vaginitis, fertőzőes fluor). Adagolása során egy 600 mg-os kapszula felhelyezése javasolt a hüvelybe este lefekvés előtt egy alkalommal. Ha a tünetek továbbra is fennállnak, a kezelést

3 nappal később meg lehet ismételni. A hüvelykapszulát mélyen a hüvelybe (a fornixig) kell felhelyezni. A visszafertőződés elkerülése céljából a partnernél a makkot és a fitymát egyidejűleg Lomexin krémmel kell kezelni. Ellenjavallatok: a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, valamint terhesség vagy szoptatás. Ha a készítmény sérülésekhez ér, illetve a kapszulának a hüvelybe történő felhelyezésekor enyhe égő érzés léphet fel, ami gyorsan megszűnik. A Gynoxin-készítmények helyi alkalmazása során, különösen, ha tartósan használják őket, túlérzékenység alakulhat ki a készítményekkel szemben. Ilyen esetben alkalmazásukat abba kell hagyni, és orvoshoz kell fordulni a megfelelő terápia megbeszélése céljából.

A Gynoxin 2% hüvelykrém 20 mg fentikonazol-nitrátot tartalmaz (megfelel 15,57 mg fentikonazolnak) 1 g hüvelykrém (6). A fehér, homogén krém javallatai és ellenjavallatai megegyeznek a Gynoxin hüvelykapszuláéval. Alkalmazása során kb. 5 g krémet az applikátor segítségével mélyen a hüvelybe kell juttatni. A készítményt a mosható és többször használható applikátor felhasználásával kell alkalmazni este lefekvéskor és – szükség esetén – reggel is. A visszafertőződés elkerülése céljából a partnernél a makkot és a fitymát egyidejűleg Lomexin krémmel kell kezelni. Ha a krém sérülésekhez ér, illetve a krémnek a hüvelybe történő behelyezésekor enyhe égő érzés léphet fel, ami gyorsan megszűnik. A készítmény helyi alkalmazása során, különösen, ha tartósan használják, túlérzékenység alakulhat ki a krémmel szemben. Ilyen esetben a készítmény alkalmazását abba kell hagyni, és orvoshoz kell fordulni a megfelelő terápia megbeszélése céljából.

Következtetések

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy

- a fentikonazol a többi imidazol származékkal ellentétben jelentős gátló hatást fejt ki a *Candida albicans* savanyú proteináz enzim termelésére, ezáltal gátolva a gomba hüvely nyálkahártyájához történő adhézióját;
- a fentikonazol *Candida albicans*

elleni fungicid hatékonysága más imidazol származékokkal eltérően 4-es PH-értéken, a hüvelynyálkahártyáéval megegyező közegben a legmagasabb;

- a fentikonazol széles hatásspektrummal bír: a fertőzést okozó *Candida* törzsek ellen már alacsony koncentrációban is hatékony;

- hatása gyorsan alakul ki és tartós, más antifungális szerekhez képest kevesebb relapsussal alkalmazható és
- jól tolerálható, használata egyszerű, könnyű és kényelmes, jobb compliance-t és magasabb gyógyulási arányt eredményez.

IRODALOM

1. Veronese M, Salvatera M, Barzaghi D. Fenticonazole: A new imidazole derivative with antibacterial and antifungal activity. In vitro Study. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1981; 31 (II) 12: 2133–2137.

2. Veronese A, Barzaghi D, Bertocini A, Cornelli U. Fenticonazole: A new antifungal imidazole derivative with in vitro and in vivo antimycotic activity. *Mykosen* 1984; 27(4): 194–202.

3. Periti P, Cohen J, Giannotti B, et al. Fenticonazole as antimicrobial chemotherapy of superficial fungal infection. *J Chemother* 1999; 11(3): 3–42.

4. Országos Gyógyszerészeti Intézet. Gynoxin 600 mg lágy hüvelykapszula alkalmazási előirat. 2009. február 25.

5. Országos Gyógyszerészeti Intézet. Gynoxin 200 mg lágy hüvelykapszula alkalmazási előirat. 2009. február 25.

6. Országos Gyógyszerészeti Intézet. Gynoxin 2% hüvelykrém alkalmazási előirat. 2009. február 25.

7. Veraldi S, Milani R. Topical Fenticonazole in Dermatology and Gynaecology Current Role in Therapy. *Drugs* 2008; 68 (15): 2183–2194.

8. Veraldi S, Cuka E, Nazzaro G. Fenticonazole for the treatment of *Candida albicans* infections. *Clinical Dermatology* 2014; 2(4): 161–165.

9. Gorlero F, Sartani A, Cordaro CI, et al. Fenticonazole tissue levels after the application of 3 different dosage forms of vaginal ovules. *International journal of clinical pharmacology, therapy, and toxicology* 1988; 26(10): 479–81.

10. Bertulesi C, Pigatto P, Bigardi A, et al. Evaluation of the contact-sensitizing and irritation potential of fenticonazole vaginal ovules. *Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental* 1990; 47(6): 1004–8.

11. Wiest W, Ruffmann R. Short-term treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole ovules: a three-dose schedule comparative trial. *The Journal of international medical research* 1987; 15(5): 319–25.

12. Brewster E, Preti PM, Ruffmann R, et al. Effect of fenticonazole in vaginal candidiasis: A clinical trial versus clotrimazole. *J Int Med Res* 1986; 14(6): 306–10.

13. Gastaldi A. Treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole and miconazole. *Curr Ther Res Clin Exp* 1985; 38(3): 489–93.

14. Studd JW, Dooley MM, Welch CC, et al. Comparative clinical trial of fenticonazole ovule (600 mg) versus clotrimazole vaginal tablet (500 mg) in the treatment of symptomatic vaginal candidiasis. *Current medical research and opinion* 1989; 11(8): 477–84.

15. Wiest W, Azzollini E, Ruffmann R. Comparison of single administration with an ovule of 600 mg fenticonazole versus a 500 mg clotrimazole vaginal pessary in the treatment of vaginal candidiasis. *The J Int Med Res* 1989; 17(4): 369–72.

16. Lawrence AG, Houang ET, Hiscock E, Wells MB, Colli E, Scatigna M. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. *Current Med Res and Opinion*

1990; 12(2): 114–119.

17. Muñoz Reyes JR, Villanueva Reynoso C, Ramos CJ, et al. Efficacy and tolerance of 200 mg of fenticonazole versus 400 mg of miconazole in the intravaginal treatment of mycotic vulvovaginitis. *Ginecología y obstetricia de México* 2002; (70): 59–65.

18. Murina F, Graziottin A, Felice R, et al. Short-course treatment of vulvovaginal candidiasis: comparative study of fluconazole and intravaginal fenticonazole. *Minerva ginecologica* 2012; 64(2): 89–94.

19. Manth SM, Rindt W, Schnitker J, et al. Fenticonazole in the treatment of vaginal *Trichomonas* infections. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 1989; 45(6): 1060–6.

20. Gorlero F, Macchiavello S, Pellegatta L, et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of two different dosages of fenticonazole vaginal ovules (600 mg and 1000 mg) in patients with vaginal trichomoniasis: A controlled, double-blind, randomized clinical trial versus placebo. *Curr Ther Res Clin Exp* 1994; 55(5): 510–518.

21. Naud P, Matos J, Hammes L, et al. Efficacy and tolerability of fenticonazole for bacterial vaginosis treatment - Double-blind study, randomized, prospective, compared to placebo. *Revista brasileira de medicina* 2003; 60(1–2): 67–70.

22. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics and antimicrobial proteins* 2014; 7(1): 38–44.

A közlemény megjelenését a Valeant Pharma Magyarország Kft. támogatta. A közlemény tartalma a szerző eredményeit és önálló álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Valeant Pharma Magyarország Kft. szakmai vagy egyéb tájékoztatásának vagy állásfoglalásának. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.