

NHS Public Access

Авторський рукопис

Sex Transm Dis. Авторський рукопис; доступно в PMC 1 грудня 2020р.

Опубліковано в остаточній редакційній формі як:

Sex Transm Dis. 2019 грудень; 46(12): 810–812. doi:10.1097/OLQ.0000000000001063.

Використання лікарями інтравагінальної підтримуючої терапії борною кислотою для рецидивуючого вульвовагінального кандидозу та бактеріального вагінозу

Анна Пауелл, MD, MS¹, Халіл Г. Ганем, MD, PHD², Лінда Роджерс, CRNP¹, Ешлі Зіналабедіні, MS, CRNP¹, Ребекка М. Бротман, PHD³, Джонатан Зенілман, MD¹, Суза Тадденхем, MD, MPH²

¹ Кафедра акушерства та гінекології Медичної школи Університету Джона Гопкінса

² Департамент медицини, відділ інфекційних хвороб, Медична школа Університету Джона

Гопкінса ³ Інститут геномних наук, Університет Меріленда

Анотація

У ретроспективному огляді таблиць описано використання лікарями підтримуючої інтравагінальної борної кислоти (БК) для жінок з рецидивуючим вульвовагінальним кандидозом або бактеріальним вагінозом. Середня тривалість використання становила 13 місяців із високою задоволеністю пацієнок і незначною кількістю побічних реакцій. Необхідні проспективні дослідження для оцінки ефективності підтримуючої БК при цих станах.

Короткий зміст:

Ми охарактеризували використання лікарем підтримуючої борної кислоти для жінок з рецидивуючим ВВК або БВ. Середня тривалість використання становила 13 місяців із високою задоволеністю пацієнок і незначною кількістю побічних реакцій.

Ключові слова

Вульвовагінальний кандидоз; Бактеріальний вагіноз; Борна кислота

ВСТУП

Незважаючи на значну захворюваність пацієнок, варіанти лікування рецидивуючого бактеріального вагінозу (рБВ) (1) і рецидивуючого вульвовагінального кандидозу (рВВК) (особливо в умовах стійкості до азолу) (2) обмежені. Борна кислота (БК) - це неорганічна кислота, яка десятиліттями використовується для лікування вульвовагінальних і вушних інфекцій. (3–6) Короткі курси БК рекомендовані або досліджуються як частина лікування БВ та ВВК. Інтравагінальна БК протягом 10–14 днів виявилась ефективною для ВВК (3, 7) і стала альтернативою азолів першого ряду в контексті резистентності. (2) Пероральний нітроїмідазол з подальшою інтравагінальною БК 600 мг щодня протягом 21 дня з подальшим супресивним інтравагінальним гелем метронідазолу двічі на тиждень покращує результати у жінок з рБВ і рекомендується CDC. (8, 9)

Автор-кореспондент: Susan Tuddenham, MD, MPH, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Division of Infectious Diseases, 5200 Eastern Ave, MFL Center Tower #378, Baltimore, MD, 21224, (410) 550-7330, Факс: 410-550- 1169, studden1@jhmi.edu.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Застосування не за призначенням/недозволені препарати чи продукти: Борна кислота не позначена FDA для лікування рецидивуючого вульвовагінального кандидозу або бактеріального вагінозу

Хоча неопубліковані дані свідчать про те, що лише інтравагінальна БК може бути недостатньою для досягнення задовільної відповіді при гострому БВ, (1) був описаний протокол для рандомізованого контрольованого дослідження тривалістю 10 днів із застосуванням 600 мг інтравагінальної БК проти інтравагінального гелю метронідазолу та плацебо для лікування гострого БВ. (10) Новий інтравагінальний засіб, що містить БК та EDTA (TOL-463), який використовувався протягом 7 днів у фазі 2 випробувань, показав ефективність у лікуванні ВВК (показник клінічного лікування 92% для вставки та 81% для гелевої форми) з нижчою ефективністю при лікуванні БВ (59% для вставок і 50% для гелю), хоча повідомлялося про високе зникнення симптомів в обох групах (69–93%).(11)

Клінічні експерти часто радять використовувати підтримуючу терапію БК жінкам із резистентним до азолів рВВК, однак оптимальна частота введення не визначена, а дані про довготривалу безпеку недоступні. (2) Література щодо підтримуючої терапії БК обмежена. Для ВВК звіти про випадки описують успішне використання довготривалої (протягом місяців) підтримуючої БК, однак схеми були різними. (3, 12) В одному дослідженні інтермітуючої терапії 92 жінки з рефрактерним ВВК лікували 600 мг БК протягом 14 днів, а потім одноразово щоденно БК під час менструації протягом 4 місяців у 38 пацієток. (13) У другому невеликому дослідженні 11 пацієток із рВВК лікували інтермітуючий пероральний ітраконазол та 11 пацієток з інтермітуючою БК (300 мг на день у вагінальних яйцеклітинах протягом 14 днів, потім 300 мг щодня протягом 5 днів під час менструації протягом 5 місяців, з подібною ефективністю до ітраконазолу та незначною кількістю побічних ефектів у групі БК. (14) Немає опублікованих даних щодо застосування підтримуючої терапії БК у хворих на рБВ.

Незважаючи на відсутність опублікованих даних, неодноразово лікарі використовують довгострокову підтримуючу інтравагінальну БК для лікування жінок з рВВК, рБВ або обох. Розуміння використання цих схем може покращити наше розуміння клінічної практики, забезпечити впевненість щодо переносимості хронічного застосування БК та надати попередні дані для розробки більших проспективних досліджень для оцінки ефективності цих схем. Таким чином, у цьому дослідженні ми виконали ретроспективний огляд діаграми, щоб охарактеризувати використання лікарями підтримуючих схем БК для лікування рВВК та рБВ у великій мережі амбулаторних гінекологічних клінік, пов'язаних із університетами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми шукали фразу «борна кислота» в усіх нотатках клініки в системі амбулаторних гінекологічних клінік Джона Гопкінса (яка має понад 100 000 відвідувань пацієнтів на рік) з 4/2013 до 5/2018. Спочатку ми отримали загалом 1306 відвідувань клініки 647 пацієнтками. Потім ми звузили його до пацієток, які мали ≥ 2 відвідувань клініки, під час яких обговорювалася БК, що дало 931 відвідування 272 пацієнтками. Було переглянуто карти цих 272 пацієток. Пацієнтки, у яких не можна було визначити, чи застосовувалася БК коли-небудь, у тих, для кого БК не використовувалася спеціально для діагностики рВВК або рБВ, або для яких дозування призначеної схеми БК було незрозумілим, ті, кому не було призначено підтримувальну терапію схема БК, запланована довше місяця (наприклад, пацієткам з рБВ призначали БК протягом 21 дня, а потім перейшли на тривалий підтримуючий метронідазол інтравагінальний гель), і ті, для кого не було інформації про тривалість використання або задоволеність використанням, були виключені з аналізу. Задоволеність пацієток була охарактеризована як «не задоволена», «задоволена» або «частково задоволена» на основі документації та оцінки лікаря. У кількох пацієток, у яких задоволеність була погано задокументована, запити на продовження використовувалися як замісник для задоволеності. Тривалість використання була оцінена на основі документації лікаря та запитів на поповнення БК, як правило, отримували в аптеках.

Дані були взяті з відповідних діаграм. Порівняли демографічні показники, призначені схеми БК та задоволеність у жінок, які отримували БК для рВВК та рБВ. Для порівняння безперервних результатів було використано два зразки t-тестів, а для порівняння категоричних результатів – χ^2 . Усі аналізи проводилися за допомогою STATA v.15. Це дослідження було схвалено IRB Джонса Гопкінса (IRB00164072).

РЕЗУЛЬТАТИ

Після виключень (більшість через відсутність документації про початок або тривалість застосування) дані 78 пацієток (35 було призначено БК для рВВК, 33 для рБВ і 10 для рВВК і рБВ) на основі приміток від 47 різних постачальників були доступні для аналіз (див. табл. 1). Більшості (74,4%) жінок призначили «індукційний» режим щоденного прийому БК протягом 7–14 днів до початку підтримуючого режиму. Ще 2 жінки (2,6%) отримали 21-денний режим індукції БА. Для підтримуючої терапії жінкам зазвичай призначали 300 мг або 600 мг інтравагінальної БК 2–3 рази на тиждень. Всі жінки, яким був призначений індукційний режим 300 мг, були переведені на підтримуючий режим 300 мг; так само всі жінки, яким був призначений індукційний режим 600 мг, були переведені на підтримуючий режим 600 мг.

34,6% жінок додатково призначили індукційну протигрибкову або антибактеріальну схему, яку слід приймати до або одночасно з індукційною схемою БК. Жінкам із рВВК призначені ліки включали або флуконазол, або місцеві азоли. Для жінок із рБВ або змішаним рБВ і рВВК вони включали антибактеріальні препарати (метронідазол 500мг перорально 2 рази на добу X 7 днів або інтравагінальний 0,75% гель метронідазолу один раз на день протягом 5 днів, пероральний або місцевий кліндаміцин або пероральний тинідазол). Деяким жінкам з рБВ або рБВ і рВВК також призначали протигрибкові препарати (наприклад, пероральний флуконазол 150мг перорально X 1 після завершення індукції метронідазолом, ймовірно, щоб запобігти ВВК). Більшій частці (45,5%) жінок з рБВ було призначено індукційну терапію без БК порівняно з жінками з рВВК (17,1%), $p < 0,01$.

Середня тривалість використання БК була оцінена в 13,3 місяців. Проте 37,2% пацієнтів використовували підтримуючу БК протягом року і більше. Кілька пацієнтів застосовували БК протягом тривалого періоду часу, у тому числі 9, які застосовували її більше 3 років. Про побічні ефекти повідомлялося рідко. Одна пацієнтка поскаржилася на витік БК на наступний день після використання. Одна пацієнтка, яка застосовувала 600 мг, повідомила про подразнення та зменшила свою дозу до 300 мг БК з хорошими результатами. Троє інших повідомили про помірно вагінальне подразнення.

Задоволеність схемою БК була високою (загалом 76,9%). Незадоволені жінки повідомили, що вагінальні симптоми не зменшуються або погіршуються. Хоча не було статистично значущих відмінностей між частками пацієток, які повідомили про задоволеність своїм режимом на основі індукції БК, дози БК або протигрибкової/антибактеріальної індукції, єдині пацієнтки з рБВ, які не були задоволені своїм режимом, не отримували антибактеріальну індукційну терапію.

ОБГОВОРЕННЯ

Ми виявили, що лікарі використовують схеми підтримуючої терапії БК для лікування рВВК, рБВ або обох, яким часто передують щоденна БК та протигрибковий або антибактеріальний режим «індукції». БК швидко всмоктується через рот, а пероральний прийом може призвести до смерті, хоча вагінальна абсорбція виявляється мінімальною. (5) Важливо, що в нашому дослідженні інтравагінальна БК добре переносилася навіть при застосуванні протягом кількох років, і було повідомлено про високу задоволеність цими режимами. Механізм, за допомогою якого борна кислота може полегшувати симптоми у жінок з рВВК та рБВ, неясний, хоча повідомлялося, що БК інгібує *in vitro* ріст дріжджів, грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також утворення біоплівки. (15, 16) Також можливо, що БК покращує симптоми шляхом модуляції метаболітів, що виробляються дріжджами чи бактеріями, або імунної відповіді хазяїна на ці організми.

Був ряд обмежень. Це було ретроспективне дослідження, засноване на клінічних картах. Оскільки задокументована інформація часто була рідкісною (повні критерії Амсела документувалися рідко), а оцінювання за Наджендом не проводилися (17), було неможливо встановити чіткі клінічні чи мікробіологічні кінцеві точки для вимірювання ефективності лікування. Лікарі не завжди систематично оцінювали та документували задоволеність пацієток. Цілком можливо, що ми могли ненавмисно виключити деяких жінок, які раніше припинили використання БК через набридливі побічні ефекти. Крім того, враховуючи обмежену кількість жінок у нашому

дослідженні, ми могли не виявити незвичайних побічних ефектів. Важливо, що порівняння з іншими схемами для рВВК (наприклад, супресивний щотижневий флуконазол) або рБВ (наприклад, супресивний інтравагінальний гель метронідазолу двічі на тиждень) не було можливим.

Незважаючи на ці обмеження, наше дослідження дає певну впевненість щодо тривалої переносимості інтравагінальної підтримуючої терапії борною кислотою. Воно також припускає, що підтримуючі схеми БК в дозі 300–600 мг двічі на тиждень, особливо після індукційної БК та, можливо, протигрибкова або антибактеріальна терапія можуть бути перспективними для лікування рВВК та рБВ. Однак необхідні більш масштабні проспективні дослідження, перш ніж ці схеми можна буде рекомендувати для звичайного клінічного використання.

Подяки

Джерела фінансування: ST є консультантом з діагностики Biofire, ST підтримується K23A1125715

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бредшоу К.С., Собель Дж.Д. Сучасне лікування бактеріального вагінозу – обмеження та потреба в інноваціях. *J Infect Dis* 2016; 214 Додаток 1: S14–20. [PubMed: 27449869]
2. Собель Дж.Д., Собель Р. Сучасні варіанти лікування вульвовагінального кандидозу, викликаного резистентними до азолів видами *Candida*. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(9):971–7. [PubMed: 29932786]
3. Іаваззо К., Гегкес І.Д., Заркада І.М. та ін. Борна кислота для рецидивуючого вульвовагінального кандидозу: клінічні дані. *J Womens Health (Larchmt)* 2011; 20 (8): 1245–55. [PubMed: 21774671]
4. Лефевр М.А., Куач К., Даніель С.Дж. Хронічний гнійний середній отит, спричинений нетуберкульозними мікобактеріями: випадок успішного лікування місцевою борною кислотою. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(7):1158–60. [PubMed: 26026892]
5. Прутінг С.М., Сервені Дж.Д. Свічки борна кислота вагінальні: короткий огляд. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6(4):191–4. [PubMed: 9812253]
6. Ван Кессел К., Ассефі Н., Марраццо Дж. та ін. Загальні додаткові та альтернативні методи лікування грибового вагініту та бактеріального вагінозу: систематичний огляд. *Obstet Gynecol Surg* 2003;58(5):351–8. [PubMed: 12719677]
7. Паувелл А.М., Грейслі Е., Нейрджесі П. Кандидозний вульвовагініт, не викликаний *Albicans*: досвід лікування вагініту в центрі третинної медичної допомоги. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20 (1): 85–9. [PubMed: 26083330]
8. Райхман О., Акінс Р., Собель Дж.Д. Додавання борної кислоти до супресивної антимікробної терапії рецидивуючого бактеріального вагінозу. *Sex Transm Dis* 2009;36(11):732–4. [PubMed: 19704395]
9. Ворковський К.А. Рекомендації щодо лікування захворювань, що передаються статевим шляхом Центрів з контролю та профілактики захворювань. *Clin Infect Dis* 2015; 61 Додаток 8: S759–62. [PubMed: 26602614]
10. Муллінз МЗТКМ. ОСНОВНЕ дослідження: чи інтравагінальна борна кислота не поступається метронідазолу при симптоматичному бактеріальному вагінозі? Протокол дослідження для рандомізованого контрольованого дослідження. *ВИПРОБУВАННЯ* 2015;16(315).
11. Марраццо Дж.М., Домбровські Дж.К., Вержбіцький М.Р. та ін. Безпека та ефективність нового вагінального протиінфекційного засобу, TOL-463, у лікуванні бактеріального вагінозу та вульвовагінального кандидозу: рандомізоване, з одностороннім осліпленням, фаза 2, контрольоване дослідження. *Clin Infect Dis* 2019;68(5):803-9. [PubMed: 30184181]
12. Собель Дж. Д., Васкес Дж., Лінч М. та ін. Вагініт, спричинений *Saccharomyces cerevisiae*: епідеміологія, клінічні аспекти та терапія. *Clin Infect Dis* 1993;16(1):93–9. [PubMed: 8448324]
13. Йованович Р., Конгема Е., Нгуен Х.Т. Протигрибкові засоби проти борної кислоти для лікування хронічного мікотичного вульвовагініту. *J Reprod Med* 1991;36(8):593–7. [PubMed: 1941801]
14. Гуаскіно С., Де Сета Ф., Сарторі А. та ін. Ефективність підтримуючої терапії місцевою борною кислотою в порівнянні з пероральним ітраконазолом при лікуванні рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (4): 598–602. [PubMed: 11262459]
15. Де Сета Ф., Шмідт М., Ву Б. та ін. Протигрибкові механізми, що підтримують терапію борною кислотою кандидозного вагініту. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(2):325–36. [PubMed: 19059942]
16. Пульчіні. Вплив борної кислоти (БК) і TOL-463 проти біоплівки, утворених ключовими збудниками вагініту *gardnerella vaginalis* і *candida albicans*. Тези представлені на конференції Товариства інфекціоністів акушерства та гінекології, Стоу, Вермонт. 2014 рік.
17. Коулман Дж.С., Гайдос К.А. Молекулярна діагностика бактеріального вагінозу: оновлення. *J Clin Microbiol* 2018; 56 (9).

Таблиця 1.

Характеристика хворих, яким призначали борну кислоту

	Всього N=78	Призначена БК при рВВК N=35	Призначена БК при рБВ N=33	Призначена БК при рВВК та рБВ N=10	Значення P порівняння пацієнтів з рВВК та рБВ*
Вік середній (SD)	39,7(10,6)	41,3(12,6)	38,2(9,1)	38,7(7,2)	0,26
Раса					
Чорна	36(46,2)	3(8,6)	25(75,8)	8(80,0)	<0,01
Біла	37(47,4)	29(82,9)	6(18,2)	2(20,0)	
Інша	5(6,4)	3(8,6)	2(6,1)	0	
Парність** середнє (SD)	1,4(1,4)	1,0(1,4)	1,7(1,5)	1,2(1,1)	0,05
Гормональна контрацепція	24(30,8)	11(31,4)	10(30,3)	3(30,0)	0,92
Місцева або системна гормональна заміна	6(7,7)	3(8,6)	2(6,1)	1(10,0)	0,69
Історія БВ	48(61,5)	5(14,3)	33(100,0)	10(100,0)	<0,01
Історія ВВК	57(73,1)	35(100,0)	12(36,4)	10(100,0)	<0,01
Інші супутні хронічні вагінальні захворювання					
Хронічний тазовий біль/дисфункція тазового дна	3(3,9)	2(5,7)	1(3,0)	0(0,0)	<0,01
Вульводінія	13(16,7)	10(28,6)	2(6,1)	1(10,0)	
Атрофія піхви	2(2,6)	2(5,7)	0(0,0)	0(0,0)	
Вульводінія/атрофія	1(1,3)	1(2,9)	0(0,0)	0(0,0)	
Склерозний/простий лишай	4(5,1)	4(11,4)	0(0,0)	0(0,0)	
Призначена індукція БК					
300 мг на добу X 7–14 днів	28(35,9)	10(28,6)	15(45,5)	3(30,0)	0,09
600 мг на добу X 7–14 днів	30(38,5)	16(45,7)	7(21,2)	7(70,0)	
600 мг на добу X 21 день	2(2,6)	0(0,0)	2(6,1)	0(0,0)	
Немає	18(23,1)	9(25,7)	9(27,3)	0(0,0)	
Призначена підтримуюча терапія БК					
300 мг 2–3 рази на тиждень [†]	42(53,9)	17(48,6)	22(66,7)	3(30,0)	0,(06)
600 мг 2–3 рази на тиждень [‡]	34(43,6)	18(51,4)	9(27,3)	7(70,0)	
Інші (спорадичні) ^{††}	2(2,6)	0(0,0)	2(6,1)	0(0,0)	
Використання протигрибкової (для рВВК) або антибактеріальної (для рБВ) індукції на початку БК	27(34,6)	6(17,1)***	15(45,5)	6(60,0)	0,01
Середня тривалість використання БК (міс)****	13,3(16,5)	10,3(12,7)	17,2(20,6)	11,3(10,0)	0,10
Тривалість використання БК (міс)					
< 1міс.	2(2,6)	0(0,0)	1(3,0)	1(10,0)	0,39
1-5міс.	25(32,1)	14(40,0)	9(27,3)	2(20,0)	
6-11міс.	22(28,2)	10(28,6)	9(27,3)	3(30,0)	
12-23міс.	13(16,7)	6(17,1)	4(12,1)	3(30,0)	
>=24міс.	16(20,5)	5(14,3)	10(30,3)	1(10,0)	
Задоволеність використанням БК					
Ні	13(16,7)	7(20,0)	4(12,1)	2(20,0)	0,27
Так	60(76,9)	27(77,1)	25(75,8)	8(80,0)	
Частково	5(6,4)	1(2,9)	4(12,1)	0(0,0)	

Є побоювання, що БК може бути тератогенною. Важливо, що на момент першого призначення БК не було відомо про вагітність жодної пацієнтки (5).

* Пацієнтки, яким призначено БК як для рВВК, так і для рБВ, виключені через малу кількість (N=10). Т-тест для безперервних і χ^2 для категорійних значень.

** відсутні дані про одного пацієнта.

*** одній пацієнтці призначили кліндаміцин через епізод БВ, хоча основним показанням до застосування БК був рВВК.

**** ті, хто використовував менше 1 місяця, були замінені на 0,5.

[†] 6 хворим призначали 1–2 рази на тиждень, одній – 3–4 рази на тиждень. Одна пацієнтка перейшла з 300 мг 2 рази на тиждень на 600 мг 2 рази на тиждень.

[§] 1 хворій призначали 1–2 рази на тиждень. Інша пацієнтка почала використовувати 600 мг 2 рази на тиждень і перейшла на 300 мг 2 рази на тиждень.

^{††} Одній пацієнтці призначили 600 мг 2–3 рази на тиждень, а потім перейшли до епізодичного застосування за потреби з симптомами, іншій пацієнтці призначили 600 мг після менструації та спорадично з симптомами.

Посилання на оригінальну версію статті:

https://drive.google.com/file/d/1_Gj1qXwzRg8QzHozntXPhSZ8uN3pCMNa/view

