

Dr. Ruzsinko Barnabás orvos alezredes, az orvostudomány kandidátusa

Ketoconazol alkalmazása húgy-ivarszervi sarjadzó gombás folyamatokban

Kulcsszavak: gombás fertőzés, húgyivarszervek, Ketoconazol

Érkezett: 1986. 03. 19.

Szerző 45 esetben vizsgálta a Nizoral tableta szisztémás fungisztikus hatását az urogenitális szervek candidiasisában szenvedő betegeken. A gyógyszert 10 napig tartó kúrában alkalmazta. Az első kúra után a vizeletből vagy masszázst követően a prostatából nem lehetett Candidát kimutatni. A késői recidivák száma viszonylag kevés volt. A klinikai tünetek a negativitással párhuzamosan megszűntek.

Szerző fontosnak tartja a májfunkció kontrollját, és hepatotikus gyógyszerek egyidejű adásának kerülését. A ketoconazol, megfelelő betegirányítás mellett, az urogenitális mikózisok kezelésének hatékony eszköze és szinte egyetlen alternatívája.

Az urogenitális traktus rendkívül érzékenyen reagál a mikroorganizmusokra, és első védekező reakciója a gyulladás. Ennek hátterében leggyakrabban gennykeltő mikrobák, ritkán specifikus tuberkulotikus infestatio, mind sűrűbben azonban trichomoniasis és/vagy candidiasis áll. Széles körű szűrővizsgálatok azt mutatják, hogy az urbanizált lakosság körében előbbi 21–59%-os, utóbbi 20–60%-os előfordulást mutat (1). A mai nómenklatúra az STD (sexually transmitted diseases) fogalomkörébe már nemcsak a syphylis, a gonorrhoeát és újabban a Chlamidia trachomatis fertőzést sorolja, hanem többek között a Trichomonas urogenitalis és Candidamikózist is (2). Mind gyakoribbak az olyan esetek, amikor a fennálló jellegzetes szubjektív panaszok és pyuria hátterében nem mutatható ki bakteriális fertőzés, a festéses-mikroszkópos eljárás vagy tenyésztés viszont flagellaták és/vagy sarjadzó gombák jelenlétét igazolja (3).

A gombainfestatiók terápiája megoszlik a nőgyógyászok, urológusok és dermatológusok között. A szakmák szoros együttműködése azért is fontos, mert a vizeletkiválasztó és elvezető rendszernek a női nemi szervekkel való együttes megbetegedése gyakori, és az extragenitális tájék bőrgyógyászati terápiája is indokolt lehet.

A ginekológiai szoros kapcsolat nemcsak a szexuális transzferből és topikai közelségből ered, hanem a nyirokér összeköttetésekből, a neurogén és hormonális korrelációkból is.

A candidiasis növekvő gyakoriságához több tényező hozzájárul. Hajlamosíthat a diabetes, a graviditás, a klimaktérium, egyes immunbetegségek, számos gyógyszer (antibiotikumok, citosztatikumok, kortikoszteroidok, orális antikonceptívumok, metronidazol) stb. A sarjadzó gombák akut vagy krónikus urethritist, cystitist tarthatnak fenn mindkét neműeken, nőkön vulvitis, cervicitis, férfiakon balanitis, epididymitis és prostatitis okozói lehetnek, ha a folyamat ascendál.

Vulvovaginitisek helyi trichomonacid és fungicid kezelésére jól bevált készítmények szolgálhatnak (4, 5, 6), a metronidazzal pedig sikeres szisztémás terápia végezhető trichomoniasisban. A legkevésbé a sarjadzó gombák okozta infestációk és következményes gyulladások kezelése a megoldott, annál is inkább, mert az első reményteljesnek látszó anyag, a griseofulvin nem hat a sarjadzó gombákra (7) és a Nystatin sem vált be a várt mértékben (8). Helyi terápia már az anatómiai elhelyezkedés miatt sem képzelhető el az urológiában, tehát a metronidazol példájára itt is csak enterális gyógyszertől remélhető tartós eredmény.

A ketoconazol 1977 óta szerepel a klinikumban. Ez az imidazol származék a gombák sejtfalának szintéziséhez szükséges ergosterin (trigliceridek és foszfolipidek) bioszintézisének gátlása révén fejt ki fungisztatikus hatást. Gátolja a lanosterol 14-demetilizációját, mely az ergosterin prekursora, s így interferál az ergosterin szintézissel. Az ergosterinben szegény gombaorganizmus képtelen fenntartani plazmahártyájának integritását, s a megnövekedett celluláris permeabilitás sejtkárosodást és pusztulást eredményez. Gátolja a gombák átalakulását hyphás szerkezetbe, s így a polimorfonukleáris granulociták jobban képesek fagocitálni a gombasejteket (9, 10). Feltételeznek egy szinergetikus hatást is a ketoconazol és a fagocitasejtek között (11), bár hazai vizsgálatok szerint nem immunmoduláló, hanem antimikotikus hatás áll e jelenség mögött (12).

A ketoconazol in vitro gátló aktivitása széles körű; hat a dermatophytonok, sarjadzó-, dimorph- és sugárgombák, valamint az eumyceták, phycomyceták és Aspergillus fajok számos reprezentánsára (13). A klinikumban a bőrgyógyászat felszínes és mély dermatomikózisokban, krónikus mococutan candidosisban, pityriasis versicolorban, Candida szenzibilizáció okozta urticariában stb. alkalmazza eredményesen az orális ketoconazolt (14, 15, 16). A hüvelyi mikózisok kezelésében (17, 18, 19, 20, 21, 22, 23), citosztatikus terápia alatt álló gyermekek szisztémás mikózisának megelőzésében (24), szájsorban (25), felső légúti Candida fertőzésekben (26), otolaringológiai mikózisokban (27), újszülöttek Candida-szeepszisépek gyógyításában (28) egyaránt bevált szerként tartják nyilván a gyógyszert. Az urológia területéről még kevés adat áll rendelkezésünkre (29), noha a szisztémás gombakezelés létjogosultsága kézenfekvő. Hazai vizsgálok jó eredményeket láttak a ketoconazol és Prolixan 300 kombinációtól gombás eredetű krónikus prostatitisekben (30). Gyakorlati szempontból nem elhaggható, hogy ketoconazol kúrák során hepatotoxikus hatásokat is leírtak (31), valamint hogy a szer a cytochrom—P 450 gátlásával csökkenti a cortisol és testosterone szintézist (32). Utóbbi sajátosságát a D stádiumú prostata karcinóma terápiájában is értékesítik (33).

A magunk részéről a 200 mg ketoconazol tartalmú Nizoral tablettát húgyivarszervi candidiasis kezelésében próbáltuk ki.

Beteganyag és módszer

A vizsgálatba kortól és nemtől függetlenül mindazokat bevontuk, akik soorra jellemző tünetekkel rendelkeztek. Kiszűrtük közülük a terheseket, a laktáló anyákat, a máj- és veseelégtelenségben szenvedőket, a hepatitis anamnézissel bírókat, valamint azokat a betegeket, akik gyomorfekélyük miatt antacidokat vagy histamin H_2 receptor bénítókat szedtek. Az interakció elkerülése érdekében orális antikoncepciót szedő nőket sem vontunk be a vizsgálatba.

Igyekeztünk felderíteni a candidiasis hátterében meghúzódó prediszponáló tényezőket. A gombás infestációt kísérő gyulladás lokalizációját részben három-pohár próbával, részben a klinikai tünetek alapján határoztuk meg. Így azok a nőbetegek, akik a húgycsőben csípést, viszketést éreztek: az urethritis csoportba, akiknél ehhez vizelési panasz társult: az urethrocystitis csoportba kerültek. Utóbbiaknál végzett cisztoszkópia a belső húgycsőnyílás és trigonum beloveltségét mutatta. Férfiakon a húgycső csípő érzése esetén urethritis, masszázis utáni vizeletből kimutatott *Candida* esetén prostatitis volt a diagnózis.

A *Candida* jelenlétét a vizeletből, illetve a prostata masszázis utáni masszátumból, illetve vizeletből mutattuk ki natív festett készítményben. Ugyancsak a vizeletből identifikáltuk a társfertőzéseket, a *Trichomonas* és a baktériumokat is.

A Nizoral kúra előtt és után vesefunkciós és májfunkciós próbákat végeztünk: Se Bi, Thymol, Mallein, SGOT, SGPT, alk. phosphatase, vizelet UBG.

A Nizoral 10 napos kúra formájában alkalmaztuk, naponta 2×1 tablettát adagban. Amennyiben a partner a kezelést vállalta, őt is párhuzamosan gyógykezeljük. Szükség esetén a kúrát megismételtük. Tekintettel arra, hogy a *Candida* és a *Trichomonas* egyaránt lúgos vegyhatást okoz és kedvel, a betegek vizeletének vegyhatását savanyú irányba toltuk Betacid vagy Mandelamine segítségével. A Nizoral kúra alatt a betegeket bőven itattuk, szesz- és fűszermentes, valamint zsírszegény diétán tartottuk.

Az első kontrollt a kúra után közvetlenül, a következő kettőt 3, majd 6 hónap után végeztük. Az ellenőrzés a klinikai tünetekre, a laboratóriumi paraméterekre és a vizelet tisztasági vizsgálatára terjedt ki.

Eredmények

45 beteg kórfolyamatát tudtuk figyelemmel kísérni. Megoszlásukat, gyulladásuk lokalizációját és a hajlamosító faktorokat az *I. táblázaton* összegezzük. Betegeink életkora 18—45 év között változott, 32 nő és 13 férfi szerepelt a feldolgozott anyagban. A társfertőzéssel rendelkezőket orális Klionnal vagy Tinigynnel, illetve célzott antibiotikus és vizeletdezinficiens terápiával láttuk el.

A Nizoral kúra eredményét és a késői kontrollok során észlelt képet a *II. táblázaton* szemléltetjük, párhuzamosan a társfertőzések alakulásával. A táblázat demonstrálja, hogy az első 10 napos ketoconazol kezelést követően a vizeletből nem volt *Candida* kimutatható, tehát valamennyi esetünk negatív lett. A 3 hónap utáni ellenőrzés kapcsán 3 recidivát találtunk, a 6 hónap utánin ismét hármat. Meg kell jegyeznünk, hogy a 3 hónap utáni (első) késői kontrollra csak eseteink fele, a másodikra egyharmada tért vissza. Tekintettel arra, hogy a Nizoral kúra eredményes volt, feltehető, de nem bizonyítható, hogy a nem jelentkező betegek gyógyultak. A társfertőzések terén szintén bizonyos recidív tendencia volt megfigyelhető néhány eset-

I. táblázat

Nizorallal kezelt beteganyag jellemzői

Predisponáló tényezők	Betegek száma	
Diabetes mellitus	4	
Nőgyógy. műtét incontinentia miatt	2	
Urológiai műtét (TUR)	1	
Spirál + fertőzés	1	
<i>Társfertőzések</i>		
Trichomonas	13	10 nő 3 ffi
Coli + Streptococcus faec.	7	5 nő 2 ffi
<i>Diagnózis</i>		
Urethritis (nők)	8	
Urethrocystitis (nők)	19	
Panaszmentes szexuális partner (4 ffi, 5 nő)	9	
Urethritis (ffi)	2	
Prostatitis	7	
Összesen:	45	

II. táblázat

A Nizoral-kúra eredménye (és a társfertőzések alakulása)

	KÚRA UTÁN		3 HÓ UTÁN		6 HÓ UTÁN	
	(n = 45)		(n = 21)		(n = 16)	
	poz.	neg.	poz.	neg.	poz.	neg.
CANDIDA	—	45	3	18	3	13
TRICHOM.	2	1	7	1	2	1
BACTER.	3	6	1	3	1	2

ben, ami tulajdonképpen ismert jelenség, és e fertőzések kezelésének crux medicorum-a. Az első ellenőrzést követő periódusban 1 nőbetegnél újabb 3, 1-nél újabb 2 és 1-nél újabb 1 Nizoral kúra vált szükségessé.

A betegek a Nizoral tablettát kielégítően túrték, mindössze 2 beteg panaszkodott émelýgésre és 3 rossz közérzetre. A rendszeres laboratóriumi kontroll nem jelzett sem máj-, sem vesefunkciós károsodást. 1 panaszmentes férfi herpetiform kiütéseket észlelt a penisen, felesége Candida kezelés alatt állt. Antiandrogén jellegű hatást, gynaecomastiát, libídócsökkenést férfiakon nem észleltünk.

A kezelt betegek szubjektív panaszai (csípő, égő érzés a húgyutakban, húgycsöviszketés, gyakori vizeleti inger, éjjeli vizezés, a prostata tapintási érzékenysége) a Nizoral kúra alatt megszűnt, párhuzamosan a negativitás létrejöttével. A tüneteket illetően egyébként megjegyezzük, hogy a candidiasisra jellemző — régebbi tankönyvekben szereplő — a nőknél vörös, savózdó, berepedezett gyulladással elváltozásokat, ugyanígy a penisen, glanson körülhatárolt fehéres felrakódásokat vörös udvarral manapság aligha látni. A Candida fertőzés általában nem heves tünetekkel jelentkezik a húgyivarszerveken, hanem enyhe, vissza-visszatérő, inkább kellemetlennek nevezhető panaszokkal. Vaginális értelemben természetesen más a helyzet, itt masszív fluor is kísérheti a folyamatot.

Munkánk során a Nizoralt nagyon hatékonynak találtuk. A viszonylag rövid, 10 napos kúra eltüntette a gombákat a húgyutakból, és a betegek panaszait is megszüntette.

A gyógyszerrel kapcsolatban — irodalmi és nem saját tapasztalatunk alapján — több kérdés felmerül. Napjaink közlései meglehetősen fenntartásokkal nyilatkoznak a ketoconazolról és használatát pl. enyhébb felületi dermatomikózisokban már nem ajánlják, hivatkozva az előforduló hepatitis és májnekrozis esetekre, a fehérvérsejtszám átmeneti csökkenésére, a májenzimek szintjének emelkedésére és a testosteron és cortisol szintézis gátlására (31). Véleményünk szerint az urogenitális traktus ascendáló gombafertőzései szisztémás mikózisnak foghatók fel, nem sörölhatók az enyhébb és externálisan is kezelhető esetek közé, tehát a ketoconazolra szükségünk van. A májvédelem és az állandó ellenőrzés természetesen fontos.

Vannak szerzők (18, 20), akik hosszabb, 15 napos ketoconazol kúrától jobb eredményt láttak, mint a mások által (17, 22) használatos 5-5 napos kúrától. Szerintünk a 10 napos terápia egy józan középérték — és erre utalnak eredményeink is —, amit recidiva vagy exacerbáció esetén zavartalanul meg lehet ismételni.

További kérdés, hogy szükséges-e a társuló gyulladáshoz tüneteket egyidejű antiflogisztikus kezeléssel eliminálni. Sokan használják ugyanis erre a célra — főleg prostatitisekben — a nem-steroid gyulladásgátlók valamelyikét. Sajnos ezeknek a gyógyszereknek a bárminemű májkárosodás ellenja vállatát képezi, így sürgősségtelennek látjuk a szervezetet egyszerre többféle, posszibilisen májkárosító gyógyszerrel terhelni.

IRODALOM

1. Bergers M.: Mechanism of action of antifungal drugs with special reference to imidazole derivatives. Rev. Infect. Dis. 1980, 2, 520.
2. Catterall R. D.: A short textbook of venerology 2nd Ed. Hodder et Stoughton, 1979, London.
3. Szolnoki Gy., Tóth B., Wabrosch G.: A trichomonas vaginalis és a sarjadzó gombák jelentősége az urológiai gyulladáshoz megbetegedések kórereditében. Orv. Hetil. 1978, 119, 201.
4. Verő T.: Tapasztalatok Klion D hüvelytablettával. Gyógyszereink 1975, 25, 347.
5. Tallián F.: A Klion D szerepe a nőgyógyászati műtéti előkészítésben. Magy. Nőorv. L. 1977, 40, 250.
6. Domány Z.: A Klion D hüvelytabletta és a Mycosolon kenőcs együttes alkalmazásának előnyeiről. Gyógyszereink 1979, 19, 28.
7. Török I.: A gombás betegségek gyógyszeres kezelése. Gyógyszereink 1983, 33, 289.
8. Matányi S., Gimes G.: Adatok a vaginális mikózis kezeléséhez. Magy. Nőorv. L. 1984, 47, 371.
9. Symoens J.: Symposium on new developments in therapy for mycoses. Janssen, 1981, Chicago.
10. Van den Bossche H. és mtsai.: Ketoconazole a new antifungal agent. Arch. Int. Physiol. Biochem. 1979, 87, 75.
11. De Brabander M., Levine H.: Synergism, ketoconazole and fagocite system. Sabouraudia 1980, 18, 197.
12. Farkas B., Dobozy A.: A ketoconazol és a fagocita rendszer kölcsönhatásának in vitro vizsgálata. Bőrgy. Vener. Szle. 1983, 59, 111.
13. Levine H. B.: Ketoconazole in the management of fungal disease. ADIS Press, 1982, N. Y.
14. Balogh É., Batár S., Lakatos L., Oláh É.: Ketoconazol a gombás betegségek kezelésében. Bőrgy. Vener. Szle. 1983, 59, 132.
15. Török I., Simon Gy., Pap F.: A gombás betegségek Nizoral kezeléssel szerzett 4 éves tapasztalataink. Bőrgy. Vener. Szle. 1983, 59, 125.
16. Krámer M., Kerekes K.: Nizoral kezelés krónikus urticariában. Gyógyszereink 1985, 35, 206.

17. *Farkas M., Farkas I.*: Hüvelymikosis kezelése Nizoral tablettával. *Gyógyszereink* 1984, 34, 236.
18. *Domány Z.*: Különféle időtartamú Nizoral kezelés hatása. *Gyógyszereink* 1985, 35, 266.
19. *Tallán F., Hegyi R.*: Hüvelymikózisok orális kezelése Nizoral tablettával. *Magy. Nőorv. L.* 1985, 48, 311.
20. *Verő T.*: A hüvelyi candidosis lokális és orális kezelésének összehasonlító vizsgálata. *Gyógyszereink* 1986, 36, 19.
21. *Karsay K.*: Hüvelyi mikózis újabb terápiás lehetősége. *Gyógyszereink* 1985, 35, 149.
22. *Kiss E.*: A vaginális mikózis kezelése Nizoral tablettával. *Gyógyszereink* 1985, 35, 17.
23. *Ádám J., Ba J.*: Sarjadzó gombák okozta fluorok terápiaja Nizoral tablettával. *Magy. Nőorv. L.* 1985, 48, 370.
24. *Kardos G., Schmidt M.*: Ketoconazol alkalmazása malignus betegségben szenvedő gyermekek supportív terápiájában. *Gyógyszereink* 1984, 34, 275.
25. *Balogh Gy.*: A ketoconazol (Nizoral) alkalmazása gombás szájbetegségben (kézirat).
26. *Herjavec I.*: Jelentés a ketoconazol klinikai hatásvizgolatáról (kézirat).
27. *Zelen B.*: Otolaringológiai mikózisok kezelése Nizorallal (kézirat).
28. *Saule H.*: Behandlung der Candida-Sepsis mit Ketoconazol bei Neugeborenen. *Therapie-woche* 1984, 34, 7220.
29. *Graybill J. R., Galgiani J. W.*: Ketoconazole therapy for fungal urinary tract infections. *J. Urol.* 1983, 129, 68.
30. *Korányi E., Török I., Kottász S., Bronsil E.*: Sarjadzó gombák okozta krónikus prostatitisek kezelése ketokonazzal (Nizoral). *Gyógyszereink* 1986, 36, 145.
31. *Smith E. B., Borgers M.*: Ketoconazole, an orally active antifungal agent. *Pharmacotherapy* 1984, 4, 199.
32. *Pont A., Williams P. L., Azkar A., Reitz R. E.*: Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch. Intern. Med.* 1982, 142, 2137.
33. *Trachtenberg J., Halpern N., Pont A.*: A novel and rapid treatment of advanced prostatic cancer. *J. Urol.* 1983, 130, 152.

Lt.col. B. Ruszinko M.D.M.C.:

USE OF KETOCONAZOL IN UROGENITAL BLASTOMYCOSIS

The author investigated systemic fungistatic effect of Nizoral in 45 patients with urogenital candidiasis. The drug was applied in tablets during 10 days. After the first cure, urine and prostate became free of Candida. Recurrences were rarely seen. Clinical symptoms subsided parallel to negative findings. The author emphasizes the high importance of the liver function check-up and contraindication of hepatotoxic drugs during treatment. With required attention, the ketoconazol is an efficient remedy and almost the only alternative in treatment of urogenital mycoses.

Подполковник м/с Б. Русинко.:

Приложение кетоконазола в лечении бластомикоза мочеполовых органов

Автором изучено системное фунгистатическое действие Низорала у 45 больных с кандидозом мочеполовых органов. Низорал был применен в форме таблетки в течение 10 дней. После первого курса лечения, из мочи или из простаты грибы рода *Candida* не выросли. Отдаленные рецидивы встречались относительно редко. Клинические симптомы прошли параллельно отрицательности выращивания. Автор придает большое значение контролю функции печени и исключению одновременного применения гепатотоксичных средств. При соответствующем наблюдении за больным, кетоконазол является эффективным средством и почти единственной альтернативой лечения микозов мочеполовых органов.