

Zastosowanie flukonazolu w leczeniu nawracających zapaleń drożdżakowych pochwy i sromu – przegląd piśmiennictwa

Fluconazole in treatment of recurrent vaginal and vulvar candidiasis – literature review

Tomasz Niemiec¹, Anna Kajdy²

¹Zakład Zdrowia Prokreacyjnego w Warszawie, Instytut Matki i Dziecka; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Tomasz Niemiec

²Szpital Specjalistyczny św. Zofii w Warszawie

Przegląd Menopauzalny 2009; 1: 45–48

Streszczenie

Jednym z najczęstszych problemów, z jakim kobiety zgłaszają się do ginekologa, jest drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu. Dolegliwość ta jest powodem 20–40% wszystkich porad ginekologicznych. W Stanach Zjednoczonych jest to druga co do częstości przyczyna zakażeń i zapaleń pochwy. Bardzo ważnym aspektem omawianego zagadnienia jest ustalenie właściwego rozpoznania z uwzględnieniem badania klinicznego, pełnego wywiadu oraz dostępnych badań laboratoryjnych. Najczęściej spotykanymi szczepami zarówno w przypadku sporadycznych, jak i nawracających zakażeń oraz zapaleń pochwy i sromu są *Candida albicans*, aczkolwiek w ostatnich latach obserwuje się narastający udział innych szczepów. Idealny lek przeciwgrzybiczy jest łatwy w podawaniu, najlepiej w postaci doustnej, skuteczny w krótkotrwałej terapii, o szerokim zakresie działania, powodujący całkowitą eradykację grzybni, a tym samym zapobiegający nawrotom, przynoszący szybką ulgę pacjentce, niedający objawów ubocznych, tani i bezpieczny w ciąży. W terapii przewlekłej zaproponowanej przez Sobol i wsp. flukonazol okazał się efektywny w zapobieganiu nawrotom zakażeń i zapaleń drożdżakowych pochwy i sromu. Nawroty nie wystąpiły w kolejnych miesiącach obserwacji (odpowiednio w 6., 9., 12 mies.) u 90,8, 79,2 i 42,9% kobiet w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której nawroty stwierdzono odpowiednio w 35,9, 27,8 i 21,9%. Średni okres do wystąpienia nawrotu w grupie otrzymującej terapię podtrzymującą wynosił 10,2 mies. w porównaniu z 4 mies. w grupie placebo ($p < 0,001$). Na świecie wiele problemów z terapią przeciwgrzybiczą wynika z powszechnej dostępności środków przeciwgrzybiczych bez zaleceń lekarza. W Polsce ten problem jeszcze nie jest tak nasilony ze względu na dużo mniejszą dostępność leków w tej postaci. Na świecie obserwuje się rosnącą oporność szczepów *Candida* wynikającą ze zjawiska samoleczenia.

Słowa kluczowe: drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu, flukonazol

Abstract

Vulvovaginal candidiasis is one of the most common reasons for seeking gynaecological care. Between 20 and 40% of all gynaecological visits are related to this problem. In the United States it is the second most common cause of vaginal infection. An important aspect of the problem is making the correct diagnosis based on appropriate clinical examination and available laboratory tests. The most common species found in both sporadic and recurrent vulvovaginal candidiasis is *Candida albicans*, although in recent years there has been a growing number of infections with non-*albicans* species. An ideal antimycotic drug should be easy to administer, effective in short therapy, with a broad spectrum of treatment, causing complete eradication, preventing recurrent infections, bringing relief to patients, without side effects, inexpensive and safe to administer during pregnancy. Sobol et al. proposed a long-term therapy to induce remission in recurrent vulvovaginal candidiasis. The proportion of women who had recurrent disease in the following months of observation was (respectively 6, 9, 12 months) 90.8%, 79.2% and 42.9% in comparison to the placebo group, 35.9%, 27.8% and 21.9%. The average time until recurrence in the fluconazole group was 10.2 months, while in the placebo group it was 4 months ($p < 0.001$). A lot of problems around the world related to antimycotic treatment results from the widespread use of over-the-counter drugs. In Poland this problem is not so common because antimycotic drugs without a doctor's prescription are not so readily available. Use of over-the-counter drugs increases the number of resistant *Candida* species.

Key words: vulvovaginal candidiasis, fluconazole

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Tomasz Niemiec**, Instytut Matki i Dziecka, Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa

Drożdżakowe zakażenie oraz zapalenie pochwy i sromu są jednymi z najczęstszych problemów, z jakimi kobiety zgłaszają się do ginekologa. Z dolegliwością tą związanych jest 20–40% wszystkich porad ginekologicznych. W Stanach Zjednoczonych jest to druga co do częstości przyczyna infekcji i zapaleń pochwy. Według niektórych źródeł drożdżycy pochwy wraz z rzadszymi nieco przypadkami rzęsistkowicy stanowi do 90% infekcji pochwy [1]. Około 75% kobiet przynajmniej raz w życiu doświadczy infekcji i zapaleń grzybiczego pochwy i sromu, a prawie 50% z nich będzie miało kilka tego typu epizodów [2, 3]. U ok. 5% kobiet schorzenie to przechodzi w postać przewlekłą z licznymi nawrotami [4].

Schorzenie to nie jest uznawane za chorobę przenoszoną drogą płciową i nie podlega rejestracji. Wskutek tego dane epidemiologiczne obejmujące liczbę przypadków, skuteczność leczenia, czynniki ryzyka oraz mechanizmy chorobotwórcze pozostają niezbadane. Przede wszystkim nie istnieją satysfakcjonujące standardy opieki, w tym sposoby rozpoznawania i leczenia [2].

Przez wiele lat pacjentki, u których stwierdzano *Candida* w pochwie, zaliczano do jednej z następujących grup:

- bezobjawowych nosicielek *Candida*, z dodatnią hodowlą w kierunku *Candida*, ale bez żadnych objawów infekcji lub zapalenia,
- pacjentki objawowe z rozpoznaniem infekcji/zapalenia grzybiczego pochwy i sromu.

W zależności od liczby i częstości występowania epizodów schorzenia wyróżnia się sporadyczne drożdżakowe zapalenie sromu i pochwy lub zapalenie nawrotowe. O nawrotowym zapaleniu drożdżakowym mówi się, gdy mamy do czynienia z przynajmniej czterema epizodami potwierdzonego klinicznie i laboratoryjnie zapalenia drożdżakowego w ciągu 12 mies.

Bardzo ważnym aspektem omawianego zagadnienia jest właściwe rozpoznanie, często ustalane tylko na podstawie rozmowy o objawach, bez uwzględnienia badania klinicznego, pełnego wywiadu oraz dostępnych badań laboratoryjnych. Prawidłowe rozpoznanie grzybiczego zapalenia pochwy i sromu powinno odbywać się na podstawie wnikliwie zebranego wywiadu obejmującego charakter, umiejscowienie i czas wystąpienia upławów oraz innych dolegliwości, takich jak świąd, bolesność, pieczenie – zwłaszcza po stosunku. W badaniu klinicznym stwierdza się zaczerwienie warg sromowych oraz wewnętrznej powierzchni ud, a u pacjentek z cukrzycą również pachwin i szpary odbytu. Na wargach sromowych mniejszych i wewnętrznej powierzchni większych widoczny jest białawy nalot. Błona śluzowa pochwy i sromu jest przekrwiona i mogą na niej występować bolesne otarcia. Wywiad powinien obejmować pytania odnośnie do higieny (irygacji pochwy, płynów do higieny intymnej, tamponów, zapachowych wkładek higienicznych), antykoncepcji oraz terapii hormonalnej, aktywności seksualnej – w tym występowania upławów o nieprzyjemnej woni po stosunku, ważny jest ogólny

stan zdrowia, wywiad w kierunku cukrzycy, antybiotyko-terapii, objawów upośledzenia odporności – w tym zakażenia HIV. Kolejnym elementem diagnostycznym jest badanie pH pochwy. W zapaleniach spowodowanych przez drożdżaki jest ono prawidłowe (3,8–4,2) [5]. Z pobranych próbek wydzieliny należy wykonać dwa preparaty bezpośrednie z 10-procentowym KOH i z solą fizjologiczną, które trzeba przykryć szkiełkami nakrywkowymi i ocenić pod mikroskopem świetlnym w kierunku obecności pierwotniaków z witkami, strzępków grzybni, pączkujących drożdży oraz innych mikroorganizmów. Należy zwrócić uwagę, czy pod wpływem KOH nie czuć woni uwalniających się amin. Najbardziej czułą metodą nadal pozostaje hodowla, aczkolwiek nie zaleca się jej zakładania na samym początku diagnostyki. Najlepszą czułość wykazują testy serologiczne z surowicy, ale nadal są stosunkowo rzadko wykorzystywane [6]. Sobel i wsp. proponują schemat diagnostyki i leczenia przedstawiony na rycinie 1. [3].

Najczęściej spotykanymi szczepami zarówno w przypadku sporadycznych, jak i nawracających grzybiczych zapaleń pochwy i sromu są *Candida albicans*, aczkolwiek w ostatnich latach obserwuje się narastający udział innych szczepów [7, 8]. W wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych tylko ok. 10–20% pacjentek miało zapalenie wywołane szczepami nie-*albicans*, a dominującym szczepem był *Candida glabrata* [7, 8].

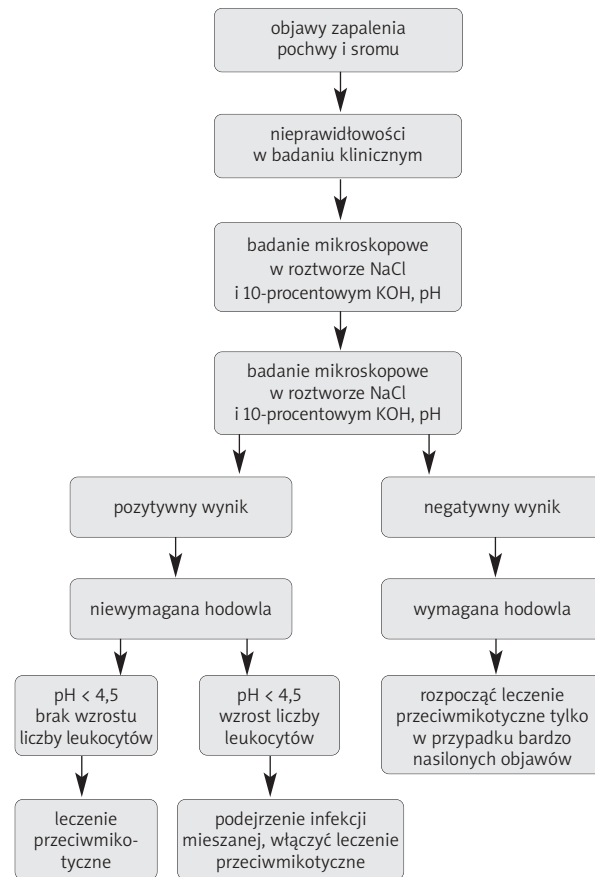
Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego [9] w leczeniu grzybiczych zapaleń pochwy i sromu powinno stosować się następujące preparaty dopochwowe: nystatynę 100 000 j. 1 tabl. przez 14 dni, natamycynę 100 mg 1 tabl. przez 3–6 dni, klotrimazol 100 mg 1 tabl. przez 6 dni, klotrimazol krem 1-procentowy przez 14 dni, ekonazol 500 mg 1 tabl. przez 7–14 dni, ekonazol 150 mg 1 tabl. przez 3 dni, izokonazol 300 mg 2 tabl. jednorazowo, tiokonazol 300 mg 1 tabl. jednorazowo, mikonazol 100 mg 1 tabl. przez 8–15 dni, ketokonazol 200 mg 1 tabl. przez 10 dni, oraz preparaty doustne: flukonazol tabl. 100 mg raz dziennie przez 14 dni, flukonazol tabl. 150 mg jednorazowo (w razie potrzeby można powtórzyć po 3 i 14 dniach), itraconazol 100 mg, 2 tabl. 2 razy dziennie przez 1 dzień.

U kobiet w ciąży rekomendowane są natomiast następujące schematy leczenia miejscowego: nystatyna 100 000 j. 1 tabl. przez 10–14 dni, natamycyna 100 mg 1 tabl. przez 3–6 dni, klotrimazol 100 mg 1 tabl. przez 6 dni, klotrimazol 500 mg 1 tabl. jednorazowo lub inne preparaty zawierające azole przez 7 dni. Spośród preparatów doustnych proponuje się flukonazol tabl. 150 mg jednorazowo. Według zalecenia PTG leczenie doustne u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane. W nawrotowych grzybiczych zapaleniach pochwy i sromu zaleca się flukonazol w dawce 150 mg doustnie, jednorazowo, podawany powtórnie po 3 i 14 dniach, następnie w okresie okotomiesięczkowym przez 6 kolejnych miesięcy. Obecnie w nawrotowych zapaleniach

drożdżakowych pochwy i sromu coraz częściej proponuje się stosowanie flukonazolu w dawce 100 mg raz w tygodniu przez 8 mies. Dawka 150 mg jest coraz częściej zastępowana dawką 200 mg. W codziennej praktyce autorów w leczeniu nawrotowych drożdżakowych zapaleń pochwy i sromu długotrwałe stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg (np. raz 200 mg przez 7 dni, następnie 200 mg raz w tygodniu przez kolejne 6 tyg.; a w razie nawrotów – przez 6–8 mies.) okazało się skutecznym sposobem leczenia i zapobiegania nawrotom.

Idealny lek przeciwgrzybiczy to taki, który jest łatwy do podawania, najlepiej w postaci doustnej, skuteczny w krótkotrwałej terapii, o szerokim zakresie działania, powodujący całkowitą eradykację grzybni, a tym samym zapobiegający nawrotom, przynoszący szybką ulgę pacjentce, niedający objawów ubocznych, tani i bezpieczny w ciąży.

Powyższych cech dobrego leku przeciwgrzybiczego nie spełnia właściwie żaden dostępny preparat. W leczeniu nawrotów skuteczny okazał się właściwie tylko flukonazol. Sobel i wsp. zaproponowali w przeprowadzonym przez siebie badaniu nowy schemat zapobiegania nawrotom [10]. U pacjentek z nawracającymi grzybiczymi zapaleniami pochwy i sromu zastosowano najpierw schemat indukujący remisję czyli podano trzy 150-miligramowe dawki flukonazolu w odstępach 72 godz. Następnie przez 6 mies. podawano 150 mg flukonazolu raz w tygodniu. Było to prospektywne badanie z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Flukonazol okazał się efektywny w zapobieganiu objawom drożdżakowych zapaleń pochwy i sromu. Nawroty nie wystąpiły w kolejnych miesiącach obserwacji (odpowiednio w 6., 9., 12. mies.) u 90,8, 79,2 i 42,9% kobiet w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, w której nawroty stwierdzono odpowiednio w 35,9, 27,8 i 21,9%. Średni okres do wystąpienia nawrotu w grupie otrzymującej terapię podtrzymującą wynosił 10,2 mies. w porównaniu z 4 mies. w grupie placebo ($p < 0,001$). Podobnie jak w innych badaniach z zastosowaniem flukonazolu nie wykazano oporności na ten lek w izolatach *Candida albicans*. Tylko jedna pacjentka w opisanym badaniu zaniedbała przyjmowania leku ze względu na występowanie bólów głowy. Podczas badania po 3 i 6 mies. w wykonanych próbach wątrobowych stwierdzono tylko w jednym przypadku nieznaczne podwyższenie, mimo to pacjentka kontynuowała terapię. Autorzy podkreślają, że mimo relatywnie wysokiego odsetka nawrotów po zakończeniu terapii supresyjnej, grupa kobiet, w których po roku terapii nie stwierdzano cech zapalenia, nadal pozostaje wyższa niż w przypadku otrzymujących placebo. Kontrowersje dotyczą nawrotów po zakończeniu terapii flukonazolem. Doświadczenia kliniczne autorów badania wskazują, że większość pacjentek decyduje się na powtórzenie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej. Nie wiadomo natomiast, jak długo powinna trwać powtórna profilaktyka supresyjna. Istnieją



Ryc. 1. Schemat diagnostyki i leczenia grzybic pochwy i sromu [3]

anegdotyczne doniesienia o pacjentkach, u których nie stwierdzano objawów, ale były one uzależnione od terapii flukonazolem. Wydaje się więc, że flukonazol jest lekiem bezpiecznym, aczkolwiek potrzebne są badania oceniające bezpieczeństwo jego przewlekłego podawania. Wydaje się, że w przypadku takiej terapii istnieje ryzyko wystąpienia oporności izolatów *Candida albicans* i narastania odsetka superinfekcji innymi szczepami *Candida*, m.in. *Candida glabrata* [11].

Na świecie problemem terapii przeciwgrzybiczej pozostaje powszechna dostępność tych środków bez zaleceń lekarza [12]. W Polsce ten problem jeszcze nie jest tak nasilony, ze względu na dużo mniejszą dostępność wspomnianych leków bez recepty. Obserwuje się na świecie rosnącą oporność szczepów *Candida* wynikającą ze zjawiska samoleczenia.

Podsumowanie

Wyniki ostatnio opublikowanych badań przemawiają za tym, że przedłużona terapia flukonazolem jest bardziej skuteczna w leczeniu nawracających drożdżakowych zapaleń sromu i pochwy niż dotychczas stosowane „krótkie” schematy leczenia.

Doświadczenia innych badaczy oraz własne autorów wskazują, że stosowanie flukonazolu w dawce 100 mg raz w tygodniu przez 6–8 mies. jest skutecznym sposobem prewencji nawrotów zapaleń drożdżakowych pochwy i sromu. Dawka 150 mg flukonazolu w ostrych drożdżakowych zapaleniach pochwy i sromu jest coraz częściej zastępowana dawką 200 mg.

Pismiennictwo

1. Marazzo J. Candidiasis (vulvovaginal). *Clin Evid* 2003; 9: 1980-93.
2. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynecol Obstet*; 71: S 21-7.
3. Sobel JD. Candida vulvovaginitis. *Sem Dermatol* 1996; 15: 17-28.
4. Mohanty S, Xess I, Hasan F, et al. Prevalence & susceptibility to fluconazole of Candida species causing vulvovaginitis. *Indian J Med Res* 2007; 126: 216-9.
5. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, et al. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* 1998; 71: 89-95.
6. Kazimierczak W, Fiegler P, Węgrzyn P. Zakażenia grzybicze pochwy – diagnostyka, leczenie i zapobieganie nawrotom. *Gin Prakt* 2004; 12: 28-31.
7. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, et al. Torulopsis glabrata vaginitis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 993-8.
8. Sobel JD, Chaim W. Treatment of Candida glabrata vaginitis: a retrospective review of boric acid therapy. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 649: 52.
9. Komisja Ekspertów Zarządu Głównego PTG. Rekomendacje PTG w zakresie zakażeń przenoszonych drogą płciową. *Gin Pol* 2004; 75: 672-4.
10. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, et al. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351: 876-83.
11. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, et al. Survey of vaginal-flora Candida species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol* 2008; 1501-3.
12. Angotti LB, Lambert LC, Soper DE. Vaginitis: making sense of over-the-counter treatment options. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2007; 2007: 97424.