



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące preparatu *Macmiror Complex 500*[®]**

Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of *Macmiror Complex 500*[®]

Abstract

The group of experts representing the Polish Gynecologic Society has issued this statement based on the review of available literature on the potential benefits of the use of *Macmiror Complex 500*[®] in obstetrical and gynecologic practice.

Mixed Vaginitis (MV) eg. the vaginal infection caused by at least two out of the triad of pathogens (fungi, bacteria and *Trichomonas Vaginalis* [TV]), constitutes the type of vaginitis which is underestimated as for its prevalence. Mixed pathogens are responsible for as much as one third of all vaginal infections.

Macmiror Complex 500[®] contains two active ingredients: nifuratel and nystatin. *Macmiror Complex 500*[®] affects all common causes of vulvovaginitis, i.e. bacteria, yeasts and TV. At the same time, it is not effective against *Lactobacillus* spp., which is a clear advantage in the treatment of vaginal infections.

The antibacterial spectrum of nifuratel includes aerobic and anaerobic bacteria. Moreover nifuratel is effective against *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma* spp., it has an anti-trichomonal effect comparable to metranidazole and shows certain activity against *Candida* spp. Nystatin is effective against *Candida albicans* and is even very effective against *Candida glabrata* which is usually more resistant to imidazole antifungal agents. Nystatin's importance is rising due to the current increase of candidoses caused by non-albicans types. This increase is especially perceptible in recurring candidoses.

The review of the available literature on the effectiveness of *Macmiror Complex 500*[®] in the OB/GYN practice leads to the following conclusions:

- the exceptionally broad antibacterial and antifungal and trichomonocidal activity of this formulation makes it a drug of choice in cases where MV is suspected
- the possibility to treat both partners, favorable safety profile in pregnant patients and the availability of both vaginal ovules and the cream with applicator makes this drug an effective and suitable treatment option in obstetrical and gynecologic practice.

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczącego preparatu *Macmiror Complex 500*[®]

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **Jan Kotarski** (Lublin)
- **Tomasz Paszkowski** (Lublin)
- **Ryszard Poręba** (Tychy)
- **Marek Spaczyński** (Poznań)

szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą zastosowaniu preparatu *Macmiror Complex 500*[®] w praktyce ginekologiczno-położniczej.

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące preparatu Macmiror Complex 500®.

Zapalenia pochwy o mieszanej etiologii

Najczęstsze przyczyny zapaleń pochwy, które odpowiedzialne są łącznie za ponad 90% tych infekcji to: grzybica, rzęsistkowica i bakteryjna waginoza (ang. *Bacterial Vaginosis* – BV). Niedocenianą co do skali zjawiska postacią zapalenia pochwy jest tzw. mieszane zapalenie pochwy (ang. *mixed vaginitis* – MV), czyli sytuacja, w której stan zapalny wywołany jest złożoną florą patogenną obejmującą co najmniej dwie spośród takich grup patogenów jak: grzyby, bakterie i *Trichomonas vaginalis* (TV). Częstość występowania MV oceniona została przez Bohbota i wsp. na 32,2% [1]. Zapalenia pochwy o wieloczynnikowej etiologii występowały w tym materiale ponad trzykrotnie częściej niż BV. Autorzy tej pracy w konkluzji rekomendują, aby wobec dużego zróżnicowania etiologicznego przypadków objawowych zakażeń pochwy rozważać leczenie pierwszego wyboru w postaci preparatów o jak najszerszym spektrum działania.

Dziewięćdziesiąt siedem procent ankietowanych ginekologów stwierdziło, że posiada dobre doświadczenia kliniczne z zastosowaniem preparatów o wielokierunkowym działaniu (przeciwgrzybiczych, przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych) w celu leczenia MV [2]. W badaniu przeprowadzonym w Turcji w populacji pacjentek przedmenopauzalnych z objawami zapalenia pochwy, MV rozpoznawana była w 34% przypadków [3]. Z kolei badanie wykonane w populacji polskiej wykazało, że najczęstszą kombinacją patogenów izolowanych w przypadkach MV było współistnienie *Candida albicans* i *Streptococcus agalactiae* [4]. Aż w 66% przypadków autorzy tego badania stwierdzili obecność w pochwie infekcji bakteryjnych.

Ważną kategorią zapaleń pochwy o wzrastającym znaczeniu klinicznym są przypadki zakażeń bakteriami tlenowymi (ang. *aerobic vaginitis* – AV). Badając materiał obejmujący ponad 500 pacjentek autorzy chińscy stwierdzili występowanie infekcji mieszanych obejmujących bakterie tlenowe oraz BV, grzybicę lub rzęsistkowicę aż u 58% pacjentek [5]. Najczęstszą kombinacją patogenów izolowanych z pochwy u tych pacjentek były bakterie tlenowe oraz *Gardnerella vaginalis* (45% wszystkich przypadków infekcji mieszanych). W tym kontekście warto przypomnieć wyniki badań Dondersa i wsp. [6], w zakresie roli AV jako czynnika ryzyka porodu przedwczesnego. Badacze ci stwierdzili, że u pacjentek, u których w pierwszym trymestrze ciąży wyhodowano z pochwy bakterie tlenowe, ponad trzykrotnie wzrasta ryzyko porodu przed ukończeniem 35 tygodnia (OR 3,2; 95% CI 1,2-9,1) a ponad pięciokrotnie wzrasta ryzyko poronienia (OR 5,2; CI 1,5-17,0).

Obraz kliniczny MV jest zwykle wypadkową objawów charakterystycznych dla zakażenia poszczególnymi patogenami zidentyfikowanymi u danej pacjentki. Najczęściej obserwowane są obfite upławy o różnym zabarwieniu, pieczenie, świąd oraz wzrost pH treści pochwowej.

Nierzadko obraz kliniczny MV jest nietypowy odbiegający od klasycznych objawów rzęsistkowicy, grzybicy czy waginozy bakteryjnej. Nieuwzględnienie w diagnostyce różnicowej zapaleń pochwy o złożonym tle etiologicznym i w konsekwencji zastosowane jako leczenia pierwszego rzutu preparatu o zbyt wąskim spektrum działania, wydaje się stanowić jedną z głównych przyczyn niepowodzeń terapeutycznych w leczeniu tych

infekcji [1]. Warto w tym kontekście przypomnieć, że wprawdzie czułość diagnozy co do postaci zapalenia pochwy wyjątkowo w oparciu o kryteria kliniczne w porównaniu z wynikiem badania mikrobiologicznego wynosi aż 95% to swoistość takiej diagnozy wynosi zaledwie 13% [3].

Skuteczność nifuratelu i nystatyny w leczeniu zapaleń pochwy

Preparat **Macmiror Complex 500®** są to globulki dopochwowe zawierające dwie substancje czynne: nifuratel (500 mg) i nystatynę (200 000 IU). Nifuratel i nystatyna zastosowane jednocześnie działają skuteczniej u pacjentek z każdym rodzajem zapalenia pochwy niż każda z tych substancji zastosowana oddzielnie [7].

Nifuratel to syntetyczny chemioterapeutyk będący pochodną furanową o silnej aktywności przeciwko *Trichomonas vaginalis* i szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego zarówno w odniesieniu do bakterii tlenowych (Gram ujemnych jak i Gram dodatnich), bakterii beztlenowych jak również przeciwko *Candida spp.* Wykazuje silne działanie hamujące wzrost *Chlamydia trachomatis* oraz niewielką aktywność przeciw *Mycoplasma pneumoniae* i *Ureaplasma urealyticum* [8]. Wyjątkowo szerokie spektrum nifuratelu potwierdzone w badaniach zarówno *in vitro* jak i *in vivo* obejmuje praktycznie wszystkie mikroorganizmy odpowiedzialne za infekcje w obrębie układu moczowo-płciowego.

Nifuratel charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa, wykazuje śladową toksyczność w ostrych testach toksykologicznych wykonanych u gryzoni i jest dobrze tolerowany zarówno podczas stosowania doustnego jak i dopochwowego [8]. W literaturze przedmiotu opisywano pojedyncze przypadki kontaktowego zapalenia skóry sromu w reakcji typu alergicznego na nifuratel [9]. Nifuratel nie wykazuje działania teratogennego i w związku z tym może być stosowany w ciąży. W odróżnieniu do metronidazolu nie występuje zjawisko odporności szczepów patogennych na nifuratel. Co jest bardzo ważne z punktu widzenia klinicznego nifuratel nie wykazuje swojej aktywności w odniesieniu do fizjologicznej flory bakteryjnej pochwy, a szczególnie wobec bakterii rodzaju *Lactobacillus*.

W niedawno opublikowanym doniesieniu porównano przeciwbakteryjną aktywność *in vitro* nifuratelu w odniesieniu do bakterii dominujących w waginozie bakteryjnej (*Gardnerella vaginalis* i *Atopobium vaginae*) w porównaniu z antybiotykami najczęściej używanymi w leczeniu BV tj. metronidazolem i klindamycyną [10]. Okazało się, że nifuratel wykazuje szersze spektrum działania antibakteryjnego i większą aktywność przeciwko *G. vaginalis* i *A. vaginae* niż metronidazol i porównywalną do klindamycyny. W odróżnieniu od klindamycyny, nifuratel nie wykazał w tym badaniu aktywności w stosunku do szczepów *Lactobacillus*. Wyniki tego badania sugerują, że nifuratel stanowi uzasadniony wybór jako lek pierwszego rzutu w leczeniu waginozy bakteryjnej. Polattii w niedawno opublikowanej pracy wnioskuje wręcz, iż nifuratel jest najlepszą opcją terapeutyczną BV [11]. Wniosek ten oparto na spostrzeżeniu wyjątkowej skuteczności nifuratelu w odniesieniu do *Atopobium vaginae*, bakterii stwierdzanej w ok. 80% przypadków BV, której obecność w pochwie jest prawdopodobnie odpowiedzialna za większość

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące preparatu Macmiror Complex 500®.

przypadków niepowodzeń terapeutycznych przy użyciu najczęściej używanych w leczeniu antybiotyków jakimi są metronidazol i klindamycyna. Szacuje się, że w ok. 30% przypadków po standardowym leczeniu BV występują nawroty objawów tej dysbakteriozy. Ostatnie lata przyniosły szereg doniesień sugerujących przyczyny niepowodzeń standardowego leczenia BV. Shopova i wsp. wykazali oporność szczepów *Gardnerella vaginalis* na metronidazol w 66% przypadków a na klindamycynę w 18% przypadków [12]. Tomusiak i wsp. poddali szczegółowej analizie mikrobiologicznej 67 szczepów *Gardnerella vaginalis* wyizolowanych od 604 kobiet zamieszkujących teren Polski południowo-wschodniej [13]. Tylko 31,3% szczepów *G. vaginalis* wykazywało lekowrażliwość w stosunku do metronidazolu. Mendling i wsp. poddali metaanalizie dotychczas opublikowane wyniki badań porównujące skuteczność nifuratelu i metronidazolu w leczeniu zakażeń pochwy/sromu [14]. Skuteczność obu tych substancji w całości badanej populacji (1777 kobiet) okazała się porównywalna (odpowiednio 88,5 i 90,0-procentowe wskaźniki wyleczeń przy użyciu nifuratelu i metronidazolu). W przypadkach mieszanych infekcji pochwy (TV+Candida, TV+AV lub BV+AV) skuteczność nifuratelu okazała się w tym badaniu znamienne wyższa niż metronidazolu [14].

Jednym z najdłużej obecnych na rynku antybiotyków przeciwgrzybiczych jest nystatyna. Pierwsze publikacje dotyczące zastosowania tego leku ukazały się w początku lat 50. ubiegłego stulecia [15]. Nystatyna należy do grupy antybiotyków polienowych, charakteryzujących się obecnością makrocyklicznego pierścienia laktonowego zawierającego 4 podwójne wiązania węglowe. Polienu to naturalne antybiotyki wytwarzane przez promieniowce – w przypadku nystatyny jest to *Streptomyces nurski*. Antybiotyki polienowe wykazują wysoką aktywność biologiczną w stosunku do większości grzybów, drożdżaków i niektórych pierwotniaków. Antybiotyki te działają grzybobójczo wiążąc się ze steroidami błon komórkowych, co prowadzi do zwiększenia ich przepuszczalności dla jonów potasu i aminocukrów z wnętrza komórki grzybów na zewnątrz. Efektem tego działania są zaburzenia procesów metabolicznych komórki grzyba i jej śmierć.

Nystatyna posiada szerokie spektrum działania przeciwgrzybicznego. Jest aktywna w niskich dawkach na liczne szczepy grzybów, spośród których najbardziej wrażliwe na działanie tego antybiotyku są: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae* oraz *Cryptococcus neoformans* [7]. Zastosowanie w leczeniu kandydozy pochwy/sromu dopochwowych preparatów nystatyny zawierających od 100 000 do 200 000 IU tego antybiotyku przez co najmniej 7 dni daje kliniczny wskaźnik wyleczeń od 90 do 100% [15]. Nystatyna jest lekiem dobrze tolerowanym o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Nie wykazuje działania teratogennego, co powoduje, że jest jednym z nielicznych leków przeciwgrzybiczych dopuszczonych do stosowania w ciąży. Opublikowane w roku 2012 badanie porównujące kliniczną skuteczność nystatyny i flukonazolu w leczeniu kandydozy pochwy wykazało nieznamienne różne wskaźniki skuteczności zastosowania obu tych leków (wskaźnik wyleczeń przy użyciu nystatyny wynosił 74%). Różnicę na korzyść flukonazolu wykazano jedynie w odniesieniu do przypadku kandydozy powodowanej przez szczepy rodzaju *Candida*, inne niż *C. albicans* [16].

Badania nad skutecznością preparatu Macmiror Complex 500®

Pierwsze publikacje dotyczące zastosowania kombinacji nifuratel+nystatyna w leczeniu zapaleń pochwy pojawiły się w literaturze przedmiotu w latach 70. ubiegłego stulecia. Liczna populacja kobiet poddanych ogółem badaniom skuteczności leku **Macmiror Complex 500®** czyni zeń preparat wnikliwie zbadany o dobrze udokumentowanej skuteczności. Porównując w leczeniu rzęsistkowicy lub kandydozy (włączając również pacjentki z zapaleniami mieszanymi) skuteczność różnych dawek nystatyny i nifuratelu w preparatach dopochwowych stosowanych w kuracji pięciodniowej stwierdzono, że najskuteczniejszą jest kombinacja 500 mg nifuratelu + 200 000 IU nystatyny [17]. Po pięciu dniach leczenia preparatem Macmiror Complex 500® wskaźnik wyleczeń wg kryterium mikrobiologicznego wynosił 85%, a po kolejnych pięciu dniach kuracji osiągnął 95%.

Costa i wsp. stwierdzili po leczeniu dopochwowym kombinacją nifuratel+nystatyna znaczącą normalizację obrazu kolposkopowego w zakresie ektopii gruczołowej tarczy części pochwowej szyjki macicy [18]. Spreafichi ocenił skuteczność nifuratelu z nystatyną w leczeniu infekcji pochwy i szyjki macicy spowodowanych mieszaną florą patogenną obejmującą *Candida albicans*, TV i mieszaną florę bakteryjną. Po siedmiodniowej kuracji z zastosowaniem dwóch globulek dziennie odsetek wyleczeń wynosił 100% podczas gdy po kuracji dziesięciodniowej przy użyciu jednej globulki dziennie wskaźnik ten wynosił 85%. W badaniu tym stwierdzono 97-procentowy wskaźnik bardzo dobrej tolerancji leczenia [19]. Z kolei Bertoldi i Valente stosując dopochwowo nifuratel i nystatynę w postaci dwóch globulek dziennie przez siedem dni lub jednej aplikacji dopochwowej maści przez dziesięć dni, uzyskali ustąpienie objawów u 65% pacjentek [15]. Ottagio po siedmiu dniach dopochwowego stosowania nifuratelu z nystatyną w dwóch dawkach dziennie stwierdził 100% eradykację patogenów izolowanych z pochwy w odniesieniu do *Candida albicans* i *Trichomonas vaginalis* [20].

W badaniu wykonanym przez zespół badaczy z Czech oceniono skuteczność siedmiodniowej kuracji preparatem **Macmiror Complex 500®** równoległe z doustną kuracją nifuratelem w dawce 3x200 mg w leczeniu zapaleń pochwy o złożonej etiologii (grzybiczej oraz bakteryjnej zarówno o charakterze tlenowym jak i beztlenowym). Uzyskano 100% wskaźnik wyleczeń a jedynie w 6% przypadków zaobserwowano nawrót objawów w obserwacji 30-dniowej po zakończeniu terapii [21].

Podobny schemat leczenia zapaleń pochwy o różnej etiologii w tym również MV poddali ocenie Karagozov i wsp. uzyskując wskaźnik wyleczeń według kryteriów klinicznych na poziomie 88,1%, zaś według kryterium mikrobiologicznego w wysokości 86,8%. Po upływie 30 do 40 dni po zakończeniu kuracji powyższe wskaźniki wynosiły odpowiednio 81,2 i 82,4% [22]. Zlatkov i Karagozov porównali dodatkowo skuteczność powyższego schematu leczenia w podobnej populacji pacjentek w zależności od tła etiologicznego infekcji [23]. Zarówno bezpośrednio po zakończeniu kuracji jak i po upływie miesiąca od jej zakończenia wyższe wskaźniki sukcesu terapeutycznego przy użyciu nifuratelu i nystatyny uzyskano w odniesieniu do waginozy bakteryjnej w porównaniu z grzybicą pochwy.

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące preparatu Macmiror Complex 500®.

Wysoką skuteczność preparatu **Macmiror Complex 500®** w sześciodniowej terapii zapaleń pochwy o różnej etiologii wykazano w niedawno opublikowanym doniesieniu autorów chorwackich. Depochwowa terapia tym preparatem okazała się w tym badaniu skuteczna w leczeniu rzęsiestkowicy w 100%, kandydozy w 93% a BV w 71% [24].

Przydatność kliniczną preparatu **Macmiror Complex 500®** zwiększa fakt, iż na naszym rynku dostępny jest również pokrewny preparat do zastosowania miejscowego w postaci maści z aplikatorem (**Macmiror Complex®**; 1 g maści zawiera: 10 mg nifuratelu i 40 000 IU nystatyny). Preparat ten umożliwia przeprowadzenie kuracji nifuratelem i nystatyną u pacjentek, u których zastosowanie globulek jest utrudnione (np. dziewczętom/kobietom przed inicjacją seksualną) oraz u partnerów leczonych kobiet. Sirko i wsp. ocenili skuteczność leczenia miejscowego maścią Macmiro plex® u 30 dziewcząt w wieku 15-18 lat leczonych z powodu stanów zapalnych sromu i pochwy. Kuracja dziesięciodniowa skutkowała bardzo dobrze lub dobrą skutecznością ogółem w 85% przypadków [25].

Podsumowanie

Przegląd dostępnej literatury przedmiotu pozwala stwierdzić, że **Macmiror Complex 500®** to wnikliwie zbadany, wysoce skuteczny i dobrze tolerowany preparat do leczenia zakażeń pochwy posiadający bardzo szerokie spektrum działania.

W świetle wyników opublikowanych dotychczas badań dotyczących tego produktu, warto rozważyć stosowanie preparatu Macmiror Complex 500® w praktyce ginekologiczno-położniczej z następujących powodów:

- wyjątkowo szerokie spektrum działania obejmujące praktycznie wszystkie mikroorganizmy odpowiedzialne za infekcje w obrębie układu moczowo-płciowego, dzięki czemu preparat ten doskonale nadaje się do zastosowania przed identyfikacją mikrobiologiczną patogenu/ów odpowiedzialnych za infekcję oraz przy podejrzeniu mieszanej etiologii zapalenia pochwy/sromu a także jako leczenie drugiego rzutu po niepowodzeniach terapeutycznych przy zastosowaniu leku o węższym spektrum działania,
- dobrze udokumentowana, wysoka skuteczność kliniczna w leczeniu infekcji pochwy/sromu spowodowanych zakażeniami pierwotniakowymi, bakteryjnymi i grzybiczymi,
- możliwość leczenia obojga partnerów,
- profil bezpieczeństwa umożliwiający zastosowanie leku w ciąży,
- możliwość indywidualnego dopasowania sposobu podawania depochwowego leku dzięki dostępności na rynku zarówno globulek depochwowych jak i maści z aplikatorem.

Piśmiennictwo

1. Bohbot JM, Sednaoui P, Verriere F, [et al.]. The etiologic diversity of vaginitis. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011, Nov 16. [Epub ahead of print].
2. Hernández Bueno JA, Vázquez Alanís A, Olguin Ramírez C, [et al.]. Mixed vaginitis prevalence in Latin-American women, according to physician perception. Preference, effectiveness and security of clindamycin plus ketoconazole. *Gynecol Obstet Mex*. 2008, 76, 652-658.
3. Buyukbayrak E, Kars B, Karsidag AY, [et al.]. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010, 282, 515-519.
4. Dybaś I, Sidor-Wójtowicz A, Kozioł-Montewka M. Flora bakteryjna i grzybicza pochwy kobiet z objawami zapalenia pochwy. *Ginekol Pol*. 2005, 76, 385-390.
5. Fan AP, Xue FX. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its mixed infections. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010, 45, 904-908.
6. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G [et al.]. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009, 116, 13155-1324.
7. Dubini F, Furneri P. Antimicrobial activity of Nifuratel. *Giornale Italiano di Chemioterapia*. 1985, 32, 545.
8. Mending W, Mailland F. Microbiological and pharmaco-toxicological profile of nifuratel and its favourable risk/benefit ratio for the treatment of vulvo-vaginal infections. A review. *Arzneimittelforschung*. 2002, 52, 8-13.
9. Helbig D, Grabbe S, Hillen U. Vulvovaginal allergic contact dermatitis from nifuratel: report of a case and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2008, 58, 251-252.
10. Togni G, Battini V, Bulgheroni A, [et al.]. In Vitro Activity of Nifuratel on Vaginal Bacteria: Could It Be a Good Candidate for the Treatment of Bacterial Vaginosis? *Antimicrob Agents Chemother*. 2011, 55, 2490-2492.
11. Polatti F. Bacterial Vaginosis, Atopobium vaginae and nifuratel. *Curr Clin Pharmacol*. 2012, 7, 36-40.
12. Shopova E, Nikolov A, Dimitrov A. Susceptibility to antibiotics of microorganisms related with recurrent bacterial vaginosis. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2011, 50, 20-21.
13. Tomusiak A, Strus M, Heczko PB. Lekowrażliwość szczepów Gardnerella vaginalis wyizolowanych z przypadków bakteryjnej waginosis. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 900-904.
14. Mendling W, Poli A, Magnani P. Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections. A meta-analysis of metronidazole-controlled trials. *Arzneimittelforschung*. 2002, 52, 725-730.
15. Bertoldi GF, Valente S. Combined therapy with a trichomonocidal and an antibiotic agent. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1974, 1, 56-59.
16. Martins HP, da Silva MC, Paiva LC, [et al.]. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal Candida species. *Acta Derm Venereol*. 2012, 92, 78-82.
17. Polatti F, Nappi RE, Brundu B, [et al.]. Clinical study on the dose-effect relationship of a nifuratel-nystatin combination in the treatment of vulvo-vaginal infections. *Arzneimittelforschung*. 2003, 53, 730-737.
18. Costa S, Medori A, Baenabe D, [et al.]. Colposcopic and colpopycytologic modifications in relation to the type of vaginal inflammation and to its treatment. *G Ital Ostet Ginec*. 1983, 5, 555-559.
19. Spreafichi F. Clinical trial of a new drug combination in cervico-vaginitis of mixed etiology. *Riv Ital Ginecol*. 1977, 57, 1-10.
20. Ottagio S. Clinical experience with a new treatment of mycotic or mixed vaginitis. *Minerva Ginecologica*. 1978, 30, 647-653.
21. Cepický P, Malina J, Kuzelová M. Treatment of aerobic vaginitis and clinically uncertain causes of vulvovaginal discomfort. *Ceska Gynecol*. 2003, 68, 439-442.
22. Karagozov I, Shopova E, Poriazov K, [et al.]. A multicenter study of the antimicrobial effect of Macmiror and Macmiror Complex in the treatment of vaginal infections. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1999, 38, 61-62.
23. Zlatkov V, Karagozov I. The treatment of vaginal infections with Macmiror and Macmiror Complex. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1998, 37, 57-59.
24. Jahić M, Balić A, Nurkić M [et al.]. Local combined therapy of vaginal infections by nifuratel-nistatin. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona*. 2010, 7, 86-88.
25. Sirko I, Poręba R, Biernat M. Ocena skuteczności preparatu Macmiror w leczeniu stanów zapalnych sromu i pochwy u dziewcząt. *Ginekol Pol*. 1997, 68, 555.