



# Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu**

The statement of Polish Gynecological Society Experts on the etiology and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis

## Abstract

*Vulvovaginal infection is the most common cause of gynecological problems in sexually active women. Knowledge about pharmacological properties of drugs used in treatment recurrent vulvovaginal candidiasis allows for tailoring therapy to each patient. Fluconazole is modern and up to date option for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Short- and long-term therapeutic efficacy of fluconazole was confirmed in numerous high reliability clinical trials. Good tolerance, high effectiveness and high level of patient's acceptance gives the specialist powerful and efficient tool for management of recurrent Candida infections.*

Key words: **recurrent vulvovaginal candidiasis / treatment / fluconazole /**

Słowa kluczowe: **zapalenie pochwy / zapalenie sromu / drożdżakowe zapalenie /  
/ leczenie / etiopatogeneza / flukonazol /**

## Adres do korespondencji:

Jacek Tomaszewski  
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie  
Polska, 20-954 Lublin, SPSK4, ul. Jaczewskiego 8

Otrzymano: 20.08.2011  
Zaakceptowano do druku: 20.10.2011

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu.

**Zespół Ekspertów PTG na spotkaniu w dniu 07 lipca 2011 roku w składzie:**

- **Prof. dr hab. Tomasz Niemiec**  
– Przewodniczący Zespołu
- **Prof. dr hab. Krzysztof Drews**
- **Prof. dr hab. Jan Kotarski**
- **Prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**
- **Prof. dr hab. Marek Spaczyński**
- **Dr n. med. Jacek Tomaszewski**
- **Dr n. med. Witold Ziemiak**

**dokonał aktualizacji stanu wiedzy na temat patogenyzy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu (recurrent VulvoVaginal Candidiasis – rVVC) i przedstawia swoje stanowisko:**

Co dziesięć lat podwaja się częstość porad lekarskich na tle dolegliwości związanych z kolonizacją narządu płciowego kobiety przez drożdżaki. Większość kobiet w okresie reprodukcyjnym (15–49 lat) doświadczy co najmniej jednego objawowego epizodu drożdżycy narządu płciowego (*VulvoVaginal Candidiasis*, VVC), a ponad połowa z nich będzie leczona z tego powodu częściej niż dwa razy w roku. Niektóre pacjentki będą wymagały cyklicznego i/lub długotrwałego leczenia przeciwdrożdżakowego z powodu nawrotowej postaci schorzenia (*recurrent Vulvo Vaginal Candidiasis – rVVC*) [1].

Odsetek pacjentek zgłaszających w ciągu roku 3-4 krotne nawroty dolegliwości na tle kolonizacji pochwy i sromu przez drożdżaki wynosi od 5–10% populacji kobiet z VVC.

W tej grupie chorych już po miesiącu od zakończenia terapii przeciwdrożdżakowej dochodzi do pogorszenia jakości życia na tle objawów VVC, a po upływie kolejnych 2–3 miesięcy nasilenie dolegliwości związanych z drożdżycą zmusza je do rozpoczęcia kolejnego kursu leczenia [1]. rVVC obserwuje się częściej u kobiet stosujących antybiotyki, leczonych immunosupresyjnie, cytostatykami, preferujących ryzykowne formy współżycia płciowego, przesadnie dbających o higienę intymną, ze skłonnością do alergii, atopii, niedożywionych, z anemią, ciężarnych a także z nieprawidłowościami genetycznymi: polimorfizmem genu dla lektyny wiążącej mannozę czy u pacjentek z fenotypem niesekrecyjnym w zakresie układu grupowego krwi ABO/Lewis [2].

Częstą przyczyną rVVC jest kolonizacja sromu i pochwy przez gatunki *Candida* inne niż *albicans* (*Candida non-albicans*), jak: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. famata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* oraz *Saccharomyces cerevisiae*, zazwyczaj odporne na klasyczne schematy leczenia przeciwdrożdżakowego. Dlatego rekomenduje się wykonanie badania mikologicznego przed rozpoczęciem leczenia rVVC. Odsetek kobiet cierpiących z powodu infekcji grzybami innymi niż *C. albicans* wynosi od kilku do kilkunastu procent. W 20%-30% przypadków grzyby inne niż *C. albicans* odpowiadają za nawrotową postać schorzenia, najczęściej u kobiet hypoestrogennych, z cukrzycą lub leczonych immunosupresyjnie [3, 4].

W diagnostyce nawrotowych zakażeń grzybiczych bardzo przydatnym jest wykonanie biocenozy pochwy. U części pacjentów należy spodziewać się współistnienia kilku ognisk kandydozy o zróżnicowanej i/lub indywidualnie zmiennej lokalizacji narządowej. W tej grupie chorych, jedno ognisko kandydozy może więc odpowiadać za rozsiew agresywnych form grzybni i wznowę schorzenia, często w innym miejscu organizmu [2]. (Tabela I).

Drożdżaki *Candida* zasiedlają jelito grube i mogą kolonizować srom, pochwę i dolny odcinek układu moczowego od strony przewodu pokarmowego.

**Tabela I.** Możliwe lokalizacje narządowe/systemowe oraz zdolność do rozsiewu drogą krwi (fungemia) najczęściej spotykanych u człowieka drożdży rodzaju *Candida* [2].

Typ <i>Candida</i>	Lokalizacja						
	Jama ustna	Pochwa i srom	Skóra	Okolica pachwinowa	Przewód pokarmowy	Grzybica układowa	Fungemia
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	-	+	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	-	+	+	+	+	+
<i>C. kefyr</i>	+	+	-	-	-	-	+
<i>C. dubliniensis</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. famata</i>	-	-	+	+	-	+	+
<i>C. lipolytica</i>	-	-	-	-	-	-	+
<i>C. norvegensis</i>	-	-	-	-	+	+	+
<i>C. lusitanae</i>	-	-	-	-	-	+	+

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu.

Satelitarne kolonie drożdży, najczęściej zlokalizowane w okolicy odbytnicy, teoretycznie stanowią potencjalny rezerwuar wirulentnych form grzybni odpowiedzialnych za nawrót VVC. Wydostająca się z pochwy wydzielina bogata w planktonowe formy *Candida* może kontaminować przedsionek pochwy, cewkę moczową, krocze i obszar okołoodbytniczy, prowadząc do rozsiewu lub wznowy infekcji, i/lub tworzyć formację biofilmu [5]. Dane dotyczące możliwości reinfekcji narządu płciowego przez *Candida* bytujące w przewodzie pokarmowym są niejednoznaczne, niekiedy sprzeczne, często jednak wskazują na jelitowy rezerwuar drożdży *Candida* jako możliwą przyczynę nawrotu VVC [6, 7, 8].

Pacjentki z nierozpoznaną kandydozą przewodu pokarmowego częściej uskarżają się na niespecyficzne dolegliwości o charakterze pobołowań, wzdęć, przelewania treści pokarmowej, uczucia pełności czy biegunek fermentacyjnych. Obecność w 1g kału poniżej  $10^3$  jednostek tworzących kolonie drożdży uznaje się za normę. Stwierdzenie obfitego wzrostu (powyżej  $10^5$  i powyżej komórek grzybów w 1g kału) świadczy o nadkażeniu grzybiczym jelit, i przy obecności objawów klinicznych, daje podstawę do rozpoznania drożdżycy przewodu pokarmowego, często współistniejącej z rVVC. Jednakże, badanie mykologiczne kału stanowi narzędzie diagnostyczne o ograniczonej czułości/swoistości i służy jedynie do przybliżonej, szacunkowej oceny ilościowej/jakościowej mykobiocenozy jelita grubego. Metoda ta może być użyteczna w sytuacjach wątpliwych klinicznie przy podejmowaniu decyzji o wyborze niestandardowego schematu leczenia przeciwdrożdżakowego u kobiet z rVVC. Terapia empiryczna, czy nawet ustalona na podstawie identyfikacji szczepu grzyba, bez oznaczenia lekowrażliwości, często prowadzi do niepowodzenia terapeutycznego i selekcji szczepów opornych na dostępne leki p/grzybicze. Za przewlekłą kandydozę przewodu pokarmowego prowadzącą do wznowy VVC mogą odpowiadać przyczyny inne niż choroby systemowe czy leczenie immunosupresyjne/cytostaticzne. U pacjentek z rVVC często stwierdza się nieprawidłowe nawyki żywieniowe (preferowanie pokarmów wysokoprzetworzonych, bogatych w konserwanty, chlorowanie wody, znikome spożycie kiszonek/produktów mlecznych przetworzonych przez bakterie fermentacyjne), a w wywiadzie przedmiotowym – nieracjonalna długoterminowa antybiotykoterapia, często wielolekowa oraz przebyte procedury stomatologiczne z zastosowaniem graftów (implanty, protezy, mostki, aparaty korekcyjne), na których kolonie drożdży tworzą strukturę biofilmu [9].

Biofilm jest czynną formą obrony organizmów chorobotwórczych przed niekorzystnym wpływem czynników egzogennych. Zdolność drobnoustroju do tworzenia biofilmu decyduje o jego zjadliwości oraz zdolności do wywołania nawrotu zakażenia. Szacuje się, że 65% wszystkich infekcji/reinfekcji bakteryjnych/grzybiczych związanych jest z kolonizacją ustroju patogenami zdolnymi do wytworzenia biofilmu [9].

Szczepy *C. albicans* oraz niektóre gatunki drożdży typu *Candida non-albicans* wykazują zdolność do tworzenia biofilmu na skórze, błonach śluzowych oraz biomateriałach używanych w medycynie. W skład biofilmu naturalnego mogą wchodzić także grzyby drożdżopodobne, które bytują w jelicie grubym lub w jamie ustnej jako mikroflora komensalna, ale w szczególnych warunkach mogą być potencjalnym źródłem wyjścia zakażenia grzybiczego [11].

Z punktu widzenia terapii zakażeń i ochrony zdrowia publicznego konsekwencją organizacji kolonii *C. albicans* w strukturę biofilmu jest jego lekooporność i brak oczekiwanej odpowiedzi terapeutycznej na klasyczne standardy terapii p/drożdżakowej. W biofilmie leki przeciwgrzybicze są nieskuteczne, nawet w dawkach tysiąckrotnych i jedynym leczeniem jest usunięcie biomateriału. Należy pamiętać, że leki dyfundujące przez biofilm, są również nieskuteczne. Wraz ze wzrostem/dojrzywaniem biofilmu *Candida* rośnie oporność tych mykopatogenów na leki przeciwgrzybicze stosowane w dawkach terapeutycznych. Prowadzi to do nawrotu, utrzymywania lub progresji zakażenia drożdżakowego pochwy i sromu [12].

Lekooporność dotyczy najczęściej leków imidazolowych i konwencjonalnej postaci amfoterycyny B. Komórki *C. albicans* zorganizowane w biofilm mogą być 10–1000 krotnie bardziej odporne na fungostatyczne/fungobójcze działanie flukonazolu w porównaniu do postaci planktonicznych drożdżaka. Podobnie, w przypadku amfoterycyny B, biofilm *C. albicans* prezentował 20–30 krotnie wyższą lekooporność, w porównaniu do zaobserwowanej dla form wolnożyjących [13, 14, 15].

U leczonych nieefektywnie pacjentek z rVVC populacja *Candida* odnawia się, a źródłem nowego biofilmu są komórki przetrwałe. Formacja komórek przetrwałych stanowi do 1% form drożdży w dojrzałym biofilmie, i jest w dużej mierze odpowiedzialna za efekt tolerancji na leki p/grzybicze, unikanie mechanizmów obronnych gospodarza i odtworzenie biofilmu [16, 17].

## Leczenie nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

W ostatnich latach obserwuje się trend związany z leczeniem VVC w oparciu o ultrakrótkie lub krótkie schematy terapeutyczne oparte na preparatach azolowych. Jak dotąd nie wypracowano optymalnego standardu diagnostyki oraz leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia sromu i pochwy. Głównym powodem braku efektywności leczenia rVVC jest suboptymalna dawka oraz zbyt krótki okres terapii przeciwdrożdżakowej [1, 2]. Ze względu nietypowy przebieg kliniczny VVC/rVVC lekarze muszą indywidualizować postępowanie lecznicze i dokonywać trudnych wyborów terapeutycznych. Wyniki badań klinicznych dotyczące efektywności terapeutycznej leków p/drożdżakowych często odbiegają od obserwacji wynikających z praktyki klinicznej, a wypracowane na bazie badań klinicznych schematy lecznicze, opisane w charakterystyce produktu leczniczego, nie zawsze znajduje zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej [1, 2, 18].

Należy wymienić jeszcze jeden bardzo istotny rezerwuar drożdżaków jakim są nieleczeni partnerzy, którzy mogą mieć bardzo dyskretne objawy albo nie mieć ich wcale i zakażają już wyleczone swoje partnerki (tzw. *ping-pong infection*)

Flukonazol jest lekiem z wyboru w leczeniu i profilaktyce wznowy zakażeń drożdżakowych, zarówno powierzchniowych jak i systemowych. Lek wykazuje linearną farmakokinetykę a efekt fungostatyczny lub grzybobójczy jest wprost proporcjonalny do zastosowanej dawki [19].

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu.

Tabela II. Schemat leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu [3, 21].

<p><b>Preparaty dopochwowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Butakonazol</b> 2% krem 5g x 1/3 dni</li> <li>• <b>Butakonazol</b> 2% krem 5g x 1/1 dzień</li> <li>• <b>Clotrimazol</b> 1% krem 5g x 1/7-14 dni</li> <li>• <b>Clotrimazol</b> tabl. dopochwowe a 100mg x 1/7 dni</li> <li>• <b>Clotrimazol</b> tabl. dopochwowe a 100mg x 2/3 dni</li> <li>• <b>Ekonazol</b> krem dopochwowy 10mg/g x 14 dni</li> <li>• <b>Ekonazol</b> globulki dopochwowe a 50mg x 1/15 dni</li> <li>• <b>Ekonazol</b> globulki dopochwowe a 150mg x 1/3 dni</li> <li>• <b>Mikonazol</b> 2% krem 5g x 1/7 dni</li> <li>• <b>Mikonazol</b> glob. dopochwowe a 100mg x 1/7 dni</li> <li>• <b>Mikonazol</b> glob. dopochwowe a 200mg x 1/3 dni</li> <li>• <b>Mikonazol</b> glob. dopochwowe a 1200mg x 1/1 dzień</li> <li>• <b>Nystatyna</b> tab. dopochwowe a 100 000j. x 1/14 dni</li> <li>• <b>Tiokonazol</b> 6.5% krem dopochwowy 5g x 1/1 dzień</li> <li>• <b>Terkonazol</b> 0.4% krem dopochwowy 5g x 1/7 dni</li> <li>• <b>Terkonazol</b> 0.8% krem dopochwowy 5g x 1/3 dni</li> <li>• <b>Terkonazol</b> globulki dopochwowe a 80mg x 1/3 dni</li> <li>• <b>Fentikonazol</b> globulki dopochwowe a 600mg x 1/3dni</li> </ul> <p><b>Preparaty doustne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Flukonazol</b> tabletki a 50/100/150/200mg</li> <li>• <b>Itrakonazol</b> tabletki a 100mg</li> <li>• <b>Nystatyna</b> draż. 500 000j.</li> <li>• <b>Posakonazol</b> susp. 40mg/ml</li> <li>• <b>Worikonazol</b> tabletki a 50/200mg</li> </ul>	<p>-rVVC których czynnikiem etiologicznym jest <i>Candida albicans</i>: zazwyczaj dobrze odpowiada na standardowe miejscowe lub/i doustne leczenie preparatami azolowymi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia inicjująca: zaleca się przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu 200mg w 1, 3 oraz 5 dniu terapii</li> <li>• Terapia podtrzymująca (negatywne wyniki badań mykologicznych wydzieliny pochwowej): Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mg x2/ dwa razy w tygodniu, lub Clotrimazol glob. dopochwowa a 500mg x1/tydzień, albo podać doustnie flukonazol w dawce 200mg: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1x/tydz./6m-cy</li> <li>lub</li> <li>• 2x/tydz./4m-ce</li> <li>lub</li> <li>• 1x/m-c/6-12 m-cy</li> </ul> </li> </ul> <p>Terapię należy indywidualizować w zależności od odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie (zmniejszenie dawki/wydłużenie odstępu czasu pomiędzy dawkami/modyfikacja długości trwania leczenia)</p> <p>-rVVC wywołana przez grzyby nie należące do rodzaju <i>Candida albicans</i>: <b>C. glabrata</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optymalny schemat terapeutyczny nie jest znany</li> <li>• Leczenie wstępne: flukonazol 200mg/dobę/21 dni, leczenie podtrzymujące: jak dla rVVC, których czynnikiem etiologicznym jest <i>C. albicans</i></li> <li>• W przypadku braku efektu terapeutycznego zaleca się przedłużenie leczenia preparatami azolowymi innymi niż flukonazol, miejscowymi lub doustnymi, przez okres 7-14 dni</li> <li>• Posakonazol 1-2x p.o/dobę/400mg/30 dni na 30 minut przed jedzeniem obfitym w tłuszcz + miejscowo cyklopiroksamina i/lub nystatyna</li> <li>• Vorikonazol 4mg/kg m.c co 12 godz./30 dni</li> <li>• Caspofungina 70mg w 1 dniu terapii, potem 50mg/dobę/30dni</li> <li>• Alternatywną opcją jest dopochwowe podanie globulek żelatynowych z kwasem bornym w dawce 600mg x1/dobę przez okres 14 dni do 6m-cy (indywidualizacja schematu leczenia w zależności od odpowiedzi klinicznej), lub gałek z amfoterycyną B (1x1/14 dni), lub irygacje 17% roztworem flucytozyny</li> </ul> <p><b>C. krusei</b></p> <p>Ze względu na oporność na flukonazol i flucytozynę zaleca się długotrwałe leczenie miejscowe klotrimazolem, cyklopiroksaminą lub kwasem bornym (maksymalne dawki 600mg/14 dni) lub schematy stosowane w leczeniu <i>C. glabrata</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy braku efektywności w/w terapii pacjentkę należy skierować do ośrodka referencyjnego celem przeprowadzenia specjalistycznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego</li> </ul> <p>- Ciąża i okres laktacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopuszczalne jest miejscowe leczenie preparatami azolowymi przez okres 7 dni</li> </ul> <p>- Pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku schorzeń predysponujących do rVVC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezadawalająca odpowiedź kliniczna na krótkie schematy terapeutyczne</li> <li>• Zaleca się indywidualizację postępowania terapeutycznego – np. przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie 3 dawek flukonazolu a 200mg w odstępie 48 godzin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażone HIV/AIDS – postępowanie lecznicze nie odbiega od schematów zalecanych dla kobiet seronegatywnych. Nie ma jednoznacznych wytycznych co do profilaktyki nawrotów rVVC. U pacjentek z objawami VVC lub postacią nawrotową schorzenia zaleca się profilaktyczne podawanie 200mg flukonazolu jeden raz w tygodniu w schemacie przedłużonym. Nie zaleca się profilaktyki VVC doustnymi preparatami azolowymi w przypadku kobiet HIV-pozytywnych nie cierpiących na rVVC</li> <li>• W przypadku udokumentowanej rVVC wywołanej przez <i>Candida</i> kolonizujące pochwę/srom od strony przewodu pokarmowego (100 000 jednostek tworzących kolonię drożdży/g kału) należy dodatkowo rozważyć doustne leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 200-400mg p.o w I dobie leczenia, potem 1x 1 tabl. Flukonazolu a 200mg/14-28dni</li> <li>▪ 3x 1-2 draż. Nystatyny a 500 000 j/14-28 dni</li> </ul> </li> </ul>	

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu.

Flukonazol charakteryzuje się szerokim spektrum działania przeciwgrzybiczego, zwłaszcza w stosunku do drożdżaków z gatunku *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* oraz *Cryptococcus neoformans*. Flukonazol w stężeniu  $\leq 8 \mu\text{g/ml}$  wykazuje 90% skuteczność w zwalczaniu zakażeń *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondi*, *Candida kefyr* i *Candida lusitanae*. W przypadku zakażeń *Candida glabrata* efekt terapeutyczny flukonazolu jest widoczny dla schematów leczniczych opartych na wyższych dawkach substancji ( $\text{MIC}_{90}$ :  $16\text{--}32 \mu\text{g/ml}$ ) i dłuższym czasie terapii. W przypadku szczepów *Candida glabrata* opornych na azole (z mutacją genu CDR) oraz rodzaju *Candida krusei* zaleca się zwiększenie dawki terapeutycznej lub wdrożenie alternatywnych form terapii opartych na lekach nieazolowych. Długi okres półtrwania (do 25 godzin) pozwala na podanie flukonazolu w jednej dawce dobowej, a uzyskane stężenie terapeutyczne utrzymuje się w tkankach docelowych przez okres 72 godzin. Flukonazol dobrze penetruje do tkanek narządu płciowego kobiety. Stężenie terapeutyczne flukonazolu ( $>0,5 \mu\text{g/ml}$ ) w wydzielinie pochwowej utrzymuje się przez okres 72-96 godzin [19].

Flukonazol zastosowany u ludzi w jednorazowej dawce 200 mg charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych nie odnotowano epizodów śmiertelnego zatrucia po podaniu leku w dawce  $1000 \text{mg/kg}$ . Toksyczność flukonazolu jest zależna od dawki i czasu terapii a lek wykazuje mniejsze działanie uszkodzające wątrobę w porównaniu do ketokonazolu. Niska toksyczność flukonazolu przy jego wysokim potencjale działania przeciwgrzybicznego wskazuje na wysoki margines bezpieczeństwa terapii [19]. Leczenie kolejnych epizodów VVC suboptymalnym, pod względem dawki i czasu trwania terapii, schematem opartym na flukonazolu, prowadzi do wykształcenia oporności na ten lek przez uprzednio wrażliwe szczepy *Candida* [15]. Donders i wsp. rekomendują u kobiet z rVVC zwiększenie terapeutycznej dawki flukonazolu do  $200 \text{mg/dobę}$ , a następnie indywidualizację schematu leczenia w zależności od uzyskanego efektu klinicznego [20].

Ze względu na fakt, iż u 75% stosujących długotrwale miejscowe leki przeciwdrożdżakowe rozwija się vestibulovulwodynia, podtrzymująca terapia lekami doustnymi jest postępowaniem z wyboru [1]. Złożona terapia przeciwgrzybicza jest alternatywną metodą leczenia opornych na azole postaci zakażeń drożdżakowych. Wykazano synergistyczne działanie flukonazolu ( $0,25\text{--}128 \mu\text{g/ml}$ ) oraz amfoterycyny B ( $0,03\text{--}16 \mu\text{g/ml}$ ) w izolatach *C. albicans/C. parapsilosis in vitro* [22]. Jak dotąd nie dysponujemy skutecznym lekiem niszczącym biofilm *Candida albicans*. Z tego względu u kobiet z nawrotową postacią drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu należy rekomendować uzupełniającą terapię doustnymi preparatami probiotycznymi przez okres 3-6 miesięcy a następnie stosować je profilaktycznie co najmniej przez okres 7 dni w cyklu [3].

**Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych. Celem działań ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszego opracowania nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposobów produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.**

## Piśmiennictwo

- Davis J, Harper A. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician*. 2011, 83, 1482-1484.
- Lopez-Martinez R. Candidiosis, a New challenge. *Clin Dermatol*. 2010, 28, 178-184.
- Mendling W. Rezidivierende Vaginalinfektionen: Candidose, Bakterielle Vaginose. *Der Gynäkologe*. 2009, 42, 766-771.
- Anane S, Kaouech E, Zouari B, [et al.]. Les candidoses vulvovaginales: facteurs de risque et particularites cliniques et mycologiques. *J Mycol Med*. 2010, 20, 36-41.
- Fong I. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis. *Clin Invest Med*. 1994, 17, 426-431.
- Spinillo A, Carrata L, Pizzoli G, [et al.]. Recurrent vaginal candidiasis. Result of the cohort study of sexual transmission and intestinal reservoir. *J Reprod Med*. 1992, 37, 343-347.
- O'Conner M, Sobel J. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: identification and strain differentiation of *Candida albicans*. *J Infect Dis*. 1986, 154, 358-363.
- Macura A, Witalis J. Grzyby izolowane z kału pacjentów z dolegliwościami przewodu pokarmowego. *Przegl Epidemiol*. 2010, 64, 313-317.
- Loster B, Majewski S, Macura A, [i wsp.]. Infekcja jamy ustnej grzybami rodzaju *Candida* u użytkowników protez całkowitych, a kandydoza przetyku. *Medical Mycology*. 2007, 14, 157-161.
- Dorocka-Bobkowska B, Konopka K. Powstawanie biofilmu *Candida* i jego znaczenie w patogenezie zakażeń przewlekłych- przegląd piśmiennictwa. *Dent Med Probl*, 2003, 40, 405-410.
- Ejdyś E, Rasztęborska A. Rola biofilmu w przeżywalności i żywotności grzybów rodzaju *Candida* poza organizmem gospodarza. *Mikologia Lekarska*. 2010, 17, 155-159.
- Hawser S, Douglas L. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995, 39, 2128-2131.
- Recent research in infectious disease drug resistance. Literature highlights-11/6. *Drug Resistance Updates*. 2008, 11, 247-253.
- Kumamoto C. *Candida* biofilms. *Curr Opin Microbiol*. 2002, 5, 608-611.
- Chaieb B, Eddouzi J, Souiden Y, [et al.]. Biofilm formation and virulence properties of *Candida* spp. Isolated from hospitalised patients in Tunisia. *Ann Microbiol*. 2010, 60, 481-488.
- LaFleur M, Kumamoto C, Lewis K. *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, 50, 3839-3846.
- Khot P, Suci P, Miller R, [et al.]. A small subpopulation of blastospores in *Candida albicans* biofilms exhibit resistance to amphotericin B associated with differential regulation of ergosterol and beta-1,6-glucan pathway genes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006, 50, 3708-3716.
- Falagas M, Vouloumanou E, Sgouros K, [et al.]. Patient included in randomised controlled trials do not represent those seen in clinical practice: focus on antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2010, 36, 1-13.
- Denning D, Hope W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol*. 2010, 18, 195-204.
- Donders G, Bellen G, Byttebier G, [et al.]. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *AJOG*. 2008, 199, 613e1-9.
- Kotarski J, Drews K, Maleszka R, [i wsp.]. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie leczenia ostrego i nawrotowego grzybiczego zapalenia pochwy i sromu - stan wiedzy na 2008 rok. *Ginekol Pol*. 2008, 79, 638-652.
- Kalkanci A, Dizbay M, Sari N, [et al.]. Fluconazole, caspofungin, voriconazole in combination with amphotericin B. *Centr Eur J Med*. 2010, 5, 194-197.