

Stanowisko zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego o przedłużonym uwalnianiu azotanu butokonazolu w leczeniu ostrej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

stan wiedzy na 2008 rok

The statement of Polish Gynecological Society Experts on the treatment of acute vulvovaginal candidiasis with prolonged releasing 2% butoconazole nitrate vaginal cream – state of art in 2008

Vulvovaginal infection is the most common cause of gynecological problems in sexually active women. Knowledge about pharmacological properties of drugs used in treatment vulvovaginal candidiasis allows for tailoring therapy to each patient.

2% butoconazole nitrate vaginal cream is modern and up to date option for treatment of acute vulvovaginal candidiasis. Short- and long-term therapeutic efficacy of butoconazole vaginal cream was confirmed in numerous high reliability clinical trials. Good tolerance, high effectiveness of single therapeutic dose and high level of patient's acceptance gives the specialist powerful and efficient tool for management of VVC.

Słowa kluczowe: **butokonazol / drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu / leczenie**

Key words: **butoconazole / vulvovaginal candidiasis / treatment /**

Adres do korespondencji:

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

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Zespół Ekspertów PTG na spotkaniu w dniu 19 grudnia 2008 roku w składzie:

prof. dr hab. Romuald Dębski
prof. dr hab. Jan Kotarski
prof. dr hab. Tomasz Paszkowski
prof. dr hab. Tomasz Pertyński
dr n. med. Jacek Tomaszewski

dokonał analizy stanu wiedzy na temat efektywności klinicznej dopochwowego kremu zawierającego 2% azotan butokonazolu w leczeniu ostrej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu (*VulvoVaginal Candidiasis*; VVC).

Przegląd medycznej bazy danych *National Center for Biotechnology Information* oraz *U.S. National Library of Medicine* i *National Institutes of Health*, po wprowadzeniu hasła kluczowego (butoconazole nitrate) ograniczył zakres wyszukiwanego piśmiennictwa do 51 pozycji opublikowanych w latach 1981-2008 oraz pozwolił na identyfikację preparatów o nazwach Gynazol (Europa) i Gynazole-1, Femstat oraz Femstat 3 (USA).

Pomimo ciągłego postępu w diagnostyce i terapii drożdżakowego zakażenia sromu i pochwy schorzenie to jest ciągle wyzwaniem dla praktykującego lekarza ginekologa-położnika. Co dziesięć lat obserwuje się podwojenie częstości wizyt pacjentek szukających porady lekarskiej z powodu dolegliwości związanych z kolonizacją narządu płciowego przez drożdżaki. Większość kobiet w okresie rozrodczym doświadczy co najmniej jednego objawowego epizodu VVC w ciągu życia a ponad połowa z nich będzie leczona z tego powodu więcej niż dwa razy. Niektóre z tych pacjentek będą wymagały cyklicznego i/lub długotrwałego leczenia przeciwdrożdżakowego z powodu nawrotowej postaci schorzenia (*recurrent VulvoVaginal Candidiasis*; rVVC) [1, 2].

Wzrost częstości zachorowań na VVC jest bodźcem do poszukiwania nowych leków antymikotycznych lub wypracowania jeszcze bardziej efektywnych schematów leczniczych w oparciu o już dostępne preparaty przeciwdrożdżakowe/przeciwgrzybicze, które charakteryzowałyby się wysoką efektywnością terapeutyczną, brakiem działań niepożądanych, dających możliwie jak najmniejszy odsetek nawrotów, przy zminimalizowaniu ryzyka niepowodzenia terapii z powodu błędów w stosowaniu lub braku zdyscyplinowania pacjentki.

Nystatyna była pierwszym lekiem ukierunkowanym na leczenie zakażeń grzybiczych. Przed wprowadzeniem nystatyny do terapii grzybic powierzchnowych skóry i błon śluzowych dostępne były jedynie preparaty chemiczne o niespecyficznym spektrum działania antymikotycznego, których efektywność terapeutyczna była minimalna lub wręcz wątpliwa [3]. (Tabela I).

Po przeszło 60 latach od biosyntezy nystatyny dysponujemy szeroką gamą nowoczesnych antyseptyków, antybiotyków i chemioterapeutyków do miejscowej lub systemowej terapii VVC. Leki te od wielu lat stanowią podstawę empirycznych schematów terapii przeciwdrożdżakowej [4, 5, 6, 7, 8]. (Tabela II).

Wiedza dotycząca zalet jak i ograniczeń wynikających z wyboru tego a nie innego schematu terapeutycznego w leczeniu ostrej postaci VVC umożliwi lekarzowi optymalizację procesu leczniczego w konkretnej sytuacji klinicznej. Skuteczna terapia VVC to z klinicznego punktu widzenia, uzyskanie właściwej równowagi pomiędzy drogą podania i dawką leku, czasem potrzebnym do zmniejszenia lub całkowitego ustąpienia dokuczliwych objawów w obrębie pochwy i sromu, stopniem nasilenia działań niepożądanych po zastosowanej terapii a całkowitym wyleczeniem mikologicznym lub wydłużeniem okresu remisji pomiędzy nawrotami zakażenia.

Tabela I. Wybrane opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu grzybic powierzchnowych [3, 8].

| Substancje czynne stosowane w leczeniu grzybic powierzchnowych | | |
|--|---------------------------------|---------------|
| Niespecyficzne | Specyficzne | |
| 30% roztwór chlorku aluminium | 8-hydroksychinolina klioquinolu | |
| | Tolnaftat | |
| Tetraboran sodu z glicerolem | Haloprogin | |
| | Cyclopiroks | |
| Roztwór Castellaniego | Polieny | |
| Kwas undecylenowy | • Nystatyna | |
| | • Amfoterycyna B | |
| | • Natamycyna | |
| Kwas borny | Morfoliny | |
| Fiolet gencjany | | • Amorolfina |
| Nadmanganian potasu | Azole | |
| Siarczek selenu | | • Butokonazol |
| Maść Whitfielda | | • Klotrimazol |
| | | • Ekonazol |
| Pirytion cynku (<i>zinc pirithione</i>) | | • Mikonazol |
| | | • Oxikonazol |
| | | • Sulkonazol |
| | • Terkonazol | |
| | Alliaminy | |
| | | • Naftifina |
| | Benzylaminy | |
| | | • Terbinafina |
| | | • Butenafina |

Leki przeciwdrożdżakowe do stosowania miejscowego nie dają powikłań systemowych. Istnieje jednak możliwość lokalnego podrażnienia, obrzęku, świądu lub pieczenia w miejscu wprowadzenia leku. Leki doustne mogą odpowiadać za dyskomfort na tle dolegliwości gastrycznych (nudności, bóle brzucha), podrażnienia skóry, bóle głowy lub wchodzić w interakcje z innymi lekarstwami. Niekiedy obserwuje się toksyczny efekt systemowej terapii VVC na poziomie komórki wątrobowej, który manifestuje się zazwyczaj przejściowym podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych we krwi [3, 5].

Idealny lek przeciwgrzybiczy powinien być łatwy w użyciu, efektywny w jak najkrótszym schemacie terapeutycznym, szybko i trwale znosić uciążliwe dolegliwości związane z VVC, wykazywać działanie grzybobójcze, nie powodować działań niepożądanych zarówno miejscowych jak i systemowych, charakteryzować się wysokim profilem bezpieczeństwa w okresie ciąży i laktacji, efektywnie zapobiegać nawrotom schorzenia, nie powodować zmian w biocenozie pochwy, wykazywać szerokie spektrum działania przeciwgrzybicznego oraz być tani. Oczywiście takiego leku antymikotycznego jak do tej pory nie znamy [9].

Leczenie ostrego epizodu drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu polega na krótkotrwałym systemowym lub/i miejscowym stosowaniu leków o działaniu przeciwdrożdżakowym, najczęściej z grupy azoli lub antybiotyków polienowych [3, 6, 7, 8]. (Tabela II).

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Tabela II. Klasyfikacja i schematy leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu – wytyczne CDC 2006 (*Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention*) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2008) [4, 5].

| POSTACIE KLINICZNE DROŹDZAKOWEGO ZAPALENIA POCHWY I SROMU | | |
|---|---|--|
| | Niepowikłana | Powikłana |
| Częstość epizodów VVC | Sporadycznie lub nie częściej niż 3 razy w roku | Częściej niż 3 (bez związku z antybiotykoterapią) lub 4 krotnie (po antybiotykoterapii) w ciągu roku |
| Nasilenie objawów | Łagodne lub średnie | Ciężkie |
| Czynnik etiologiczny | <i>Candida albicans</i> | Grzyby nie należące do gatunku <i>Candida albicans</i> |
| Zaburzenia immunologiczne i/lub schorzenia ogólnoustrojowe | Zdrowe kobiety bez obciążonego wywiadu chorobowego | Kobiety z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku zaburzeń układu odpornościowego, leczone immunosupresyjnie, nosicielki HIV lub chore na AIDS, cukrzyce, po długotrwałej antybiotykoterapii lub leczeniu kortykosteroidami np. po przeszczepach, ciężarne, pacjentki z rozsiałym procesem nowotworowym. |
| SCHEMATY LECZNICZE | | |
| Preparaty dopochwowe | <ul style="list-style-type: none"> • Butokonazol 2% krem 5g x1/1dzień (SiteRelease/VagiSite) • Butokonazol 2% krem 5gx1/3dni • Clotrimazol 1% krem 5gx1/7-14 dni • Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mgx1/7dni • Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mgx2/3dni • Mikonazol 2% krem 5gx1/7dni • Mikonazol glob. dopochwowe a 100mgx1/7dni • Mikonazol glob. dopochwowe a 200mgx1/3dni • Mikonazol glob. dopochwowe a 1200mgx1/1 dzień • Nystatyna tab. dopochwowe a 100 000j.x1/14 dni • Tiokonazol 6,5% krem dopochwowy 5gx1/1 dzień • Terkonazol 0,4% krem dopochwowy 5gx1/7dni • Terkonazol 0,8% krem dopochwowy 5gx1/3dni • Terkonazol globulki dopochwowe a 80mgx1/3dni | <p>rVVC których czynnikiem etiologicznym jest <i>Candida albicans</i>: zazwyczaj dobrze odpowiada na standardowe miejscowe lub/i doustne leczenie preparatami azolowymi stosowanymi tak jak w przypadku postaci niepowikłanej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia inicjująca: zaleca się przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu. • Terapia podtrzymująca: Clotrimazol tabl. dopochwowe a 100mg x2/ dwa razy w tygodniu, lub Clotrimazol glob. dopochwowa a 500mg x1/tydzień, lub należy indywidualizować terapię miejscową w zależności od odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie albo podać doustnie flukonazol. <p>Ciężka postać rVVC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu. <p>VVC wywołana przez grzyby nie należące do gatunku <i>Candida albicans</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optymalny schemat terapeutyczny nie został dotychczas wypracowany. • Jako postępowanie z wyboru zaleca się przedłużenie leczenia preparatami azolowymi innymi niż flukonazol, miejscowymi lub doustnymi, przez okres 7-14 dni. • W przypadku nawrotu schorzenia zaleca się dopochwowe podanie globulek żelatynowych z kwasem bornym w dawce 600mg x1/dobę przez okres 14 dni. Przy braku efektywności w/w leczenia pacjentkę należy skierować do ośrodka referencyjnego celem przeprowadzenia specjalistycznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <p>Ciąża i okres laktacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dopuszczalne jest miejscowe leczenie preparatami azolowymi np. butokonazolem przez okres 7 dni. <p>Pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku schorzeń predysponujących do rVVC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezadowolająca odpowiedź kliniczna na krótkie schematy terapeutyczne. • Zaleca się indywidualizację postępowania terapeutycznego, np. przedłużenie leczenia preparatami miejscowymi do 7-14 dni i/lub doustne podanie flukonazolu. |

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Tabela II. (c.d.) Klasyfikacja i schematy leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu – wytyczne CDC 2006 (*Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention*) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (2008) [4, 5].

| | | |
|--------------------------|--|---|
| Preparaty doustne | <ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol – jednorazowo, w razie potrzeby powtórzyć | RVVC: <ul style="list-style-type: none"> • Terapia inicjująca: Flukonazol – 3 dawki po 100mg lub 150mg lub 200mg w ciągu 14 dni. • Terapia podtrzymująca: Flukonazol w dawce 100mg lub 150mg lub 200mg x1/tydzień/6 miesięcy i/lub leczenie miejscowe. Ciężka postać RVVC: <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się podanie flukonazolu w kilku dawkach w odstępie 72 godzin lub leczenie miejscowe preparatami azolowymi. Ciąża i okres laktacji: <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie doustnych leków przeciwgrzybiczych jest przeciwwskazane Pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym w kierunku schorzeń predysponujących do rVVC: <ul style="list-style-type: none"> • Niezadowolająca odpowiedź kliniczna na krótkie schematy terapeutyczne. • Zaleca się indywidualizację postępowania leczniczego, np. podanie 2 lub 3 dawek flukonazolu (100, 150 lub 200mg) w odstępach 72 godzin a następnie terapię podtrzymującą w dawce 100mg lub 150mg lub 200mg x1 w tygodniu przez 6 miesięcy i/lub leczenie miejscowe. • Nosicielki HIV/chore na 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. |
|--------------------------|--|---|

Od 1959 roku chemioterapeutyki azolowe pozostają złotym standardem w leczeniu VVC. Azole są lekami z wyboru w zwalczaniu zakażeń dermatofitami, pleśniami oraz grzybami dimorficznymi. Pochodne azolowe I, II i III generacji (łącznie 17 substancji leczniczych) odznaczają się wysoką aktywnością grzybobójczą zarówno po podaniu miejscowym jak i systemowym. Mechanizm działania antymikotycznego leków azolowych polega na hamowaniu biosyntezy ergosterolu – elementu ściany komórkowej grzyba. Zmiany jakościowe i ilościowe komponenty lipidowej ściany komórkowej oraz zaburzenia przepuszczalności i oporności osmotycznej błony komórkowej drożdżaka prowadzą do zablokowania funkcji życiowych mikopatogenu. Pochodne azolowe I generacji (butokonazol, klotrimazol, mikonazol, ekonazol, izokonazol, bifonazol) znalazły szerokie zastosowanie w miejscowym leczeniu grzybic skóry i błon śluzowych. Do azoli II generacji należy rzadko obecnie stosowany ketokonazol. Trzecią generację pochodnych azolowych stanowią podawane systemowo flukonazol oraz itraconazol lub miejscowo stosowany terkonazol [6, 7, 8].

Azole w minimalnych stężeniach hamujących wykazują działanie fungistatyczne. Już 5-10-krotne zwiększenie koncentracji substancji czynnej odpowiada za ich efekt grzybobójczy. W porównaniu do nystatyny, preparaty azolowe, doustne lub miejscowe, charakteryzują się wyższą skutecznością w znoszeniu ostрых objawów chorobowych na tle VVC. Schematy terapeutyczne oparte na miejscowo lub systemowo podawanych lekach azolowych pozwalają uzyskać u pacjentek, które

ukończyły terapię, całkowitą remisję dolegliwości oraz 80-95% odsetek tzw. wyleczeń mikologicznych (negatywne wyniki hodowli w kierunku obecności grzybów). W tej samej grupie chorych wskaźnik wyleczeń w przypadku stosowania preparatów nystatyny oszacowano na 70-90% (wiarygodność danych - II; zalecenie stopnia A) [1, 3, 8, 10].

Metaanaliza 19 badań przeprowadzona przez Watson i wsp. [11] nie wykazała istotnych różnic dotyczących efektywności klinicznej w znoszeniu objawów VVC dla schematów terapeutycznych opartych na lekach z grupy azoli do stosowania miejscowego lub systemowego. Odsetek wyleczeń klinicznych i mikologicznych u pacjentek z VVC leczonych azolami miejscowo lub systemowo, w dawce jednorazowej lub powtarzanej przez 3-7 dni, był zbliżony, zarówno w obserwacjach krótkoterminowych (80% wyleczeń) jak i długoterminowych (ponad 80% wyleczeń). Długotrwałe schematy leczenia doustnymi lekami z grupy azoli były efektywniejsze klinicznie w porównaniu z terapią miejscową (odpowiednio: 72% vs 66%) jednak nie wykazano istotnej przewagi doustnej drogi podawania leków. Oceniając preferencje leczonych kobiet co do wyboru drogi podania leku przeciwgrzybiczego, w 10 z 19 badań, odnotowano przewagę drogi doustnej [1, 11].

W innych opracowaniach nie potwierdzono bezwzględnej preferencji drogi doustnej przez leczone kobiety o ile zastosowany lek przeciwdrożdżakowy zostałby podany miejscowo w jednorazowej dawce lub w schemacie krótkotrwałym [3, 12].

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

W ostatnich latach obserwuje się trend związany z leczeniem ostrej postaci VVC w oparciu o ultrakrótkie lub krótkie schematy terapeutyczne. Zasadą takiego leczenia jest użycie leku przeciwgrzybiczego o wyższym stężeniu substancji aktywnej. Wybór takiej opcji terapeutycznej może się wiązać ze wzrostem odsetka działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentki w trakcie leczenia, i to niezależnie od tego czy lek podawany był drogą doustną czy dopochwową. Idealnym preparatem antymikotycznym byłby więc lek o takich właściwościach farmakologicznych, które pozwoliłyby na użycie go w jednorazowej dawce terapeutycznej, a substancja aktywna byłaby uwalniana z nośnika w sposób długotrwały w najbardziej optymalnym stężeniu terapeutycznym przez okres co najmniej kilku dni. Oczywiście pacjentki nie powinny być narażone na wzrost częstości działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [1].

Takie ostre kryteria w leczeniu drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu spełnia 2% krem zawierający 100mg azotanu butokonazolu (Gynazol) uwalnianego w sposób długotrwały po dopochwowym podaniu jednorazowej dawki terapeutycznej.

Butokonazol

Pierwsze doniesienia dotyczące silnego działania przeciwdrożdżakowego butokonazolu zostały opublikowane wkrótce po syntezie molekuly leku przez Syntex Research Laboratory w 1978 roku. Butokonazol charakteryzuje się szerokim spektrum działania antymikotycznego, zwłaszcza w stosunku do drożdżaków z gatunku *Candida albicans*, dermatofitów oraz kropidlaków. Butokonazol wykazuje aktywność chemioterapeutyczną również w stosunku do niektórych bakterii gram dodatnich a nawet rzęśistka pochwowego. Mechanizm działania grzybobójczego butokonazolu polega na zahamowaniu aktywności 14₋demetylasy lanosterolowej w cytochromie P450. Efekt antymikotyczny butokonazolu jest zbliżony do zaobserwowanego po leczeniu ketokonazolem, za wyjątkiem zakażenia kropidlakami, gdzie ketokonazol okazał się lekiem skuteczniejszym. Butokonazol w stężeniu 60nM znacząco zmniejszał biosyntezę ergosterolu w 50% kolonii *C.albicans*. Zbliżony efekt terapeutyczny odnotowano po zastosowaniu ketokonazolu, klotrimazolu i mikonazolu w stężeniach 50nM, 120nM oraz 200nM. Butokonazol okazał się lekiem grzybobójczym równie skutecznym jak ketokonazol a w porównaniu do klotrimazolu i mikonazolu efekt terapeutyczny był obserwowany przy kilkukrotnie niższych stężeniach substancji czynnej [13, 14, 15].

Oprócz silnego działania grzybobójczego butokonazol wykazuje działanie przeciwzapalne. Ten korzystny efekt potencjalizuje działanie terapeutyczne butokonazolu łagodząc objawy podrażnienia słuźówki pochwy oraz skóry sromu. W odróżnieniu od sertokonazolu butokonazol nie hamuje jednak uwalniania cytokin z limfocytów infiltrujących podrażnione tkanki sromu [16].

W ostatnich latach coraz częściej obserwuje się przypadki zachorowań na VVC/rVVC wywoływane przez gatunki *Candida* inne niż *albicans* jak: *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.stellatoidea*, *C.famata*, *C.krusei*, *C.guilliermondii* oraz *Saccharomyces cerevisiae* - odporne na terapię lekami z grupy azoli. Odsetek kobiet cierpiących z powodu infekcji grzybami innymi niż *Candida albicans* wynosi od kilku do kilkunastu procent, w zależności kraju, w którym przeprowadzono analizę epidemiologiczną. W przypadku infekcji grzybami innymi niż *C.albicans* istnieje konieczność użycia wyższych dawek leków przeciwgrzybiczych ale doświadczenie kliniczne wskazuje na potrzebę wydłużenia okresu leczenia lub zastosowania pochodnej azolowej o udokumentowanej efektywności antymikotycznej w stosunku do w/w gatunków drożdżaków. Butokonazol wykazuje zadowalające działanie grzybobójcze w stosunku do *C.parapsilosis* a efekt terapeutyczny jest lepiej zaznaczony niż po podaniu ketokonazolu i flukonazolu. Jedynie pacjentki leczone kwasem bornym miały zbliżony odsetek wyleczeń mikologicz-

nych. Lynch i Sobel [17] potwierdzili wysoką efektywność grzybobójczą butokonazolu in vitro w stosunku do drożdżaków *C.albicans* jak i typów opornych na leki azolowe innych niż *C.albicans* (*C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.kefir*, *C.stellatoidea*, *Saccharomyces cerevisiae*). Po 24 jak i 48 godzinach hodowli z butokonazolem, przy minimalnym stężeniu hamującym leku wynoszącym 0,01 g/ml-1, zahamowano wzrost 50% i 90% jednostek tworzących kolonie badanych drożdżaków. Tylko dla *C.krusei* stężenie butokonazolu hamujące wzrost 50% kolonii tego mikopatogenu musiało zostać 10-krotnie zwiększone w 48 godzinie eksperymentu. Porównując siłę działania grzybobójczego butokonazolu do efektu obserwowanego po zastosowaniu ketokonazolu, klotrimazolu, mikonazolu i terkonazolu, lek ten wykazywał najszersze spektrum aktywności antymikotycznej przy najniższych stężeniach hamujących [13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Badania na ludziach potwierdziły dane eksperymentalne dotyczące silnego działania grzybobójczego butokonazolu na mikopatogeny kolonizujące pochwę i srom. W randomizowanym badaniu klinicznym (n=181) porównano czas od podania jednorazowej dawki 2% dopochwowego kremu zawierającego butokonazol lub doustnego przyjęcia 150mg flukonazolu, do złagodzenia/ustąpienia dolegliwości na tle VVC. Butokonazol, w porównaniu do flukonazolu, szybciej znosił uciążliwe dolegliwości na tle VVC i rzadziej był przyczyną działań niepożądanych związanych z terapią przeciwdrożdżakową. Średnia czasu, po którym pacjentki zgłosiły ulgę po podaniu butakonazolu wynosiła 17,5 godziny w porównaniu do 22,9 godziny dla pojedynczej dawki flukonazolu. Aż 75% pacjentek stosujących butokonazol raportowało poprawę w pierwszej dobie leczenia. W grupie kobiet leczonych flukonazolem efekt ten zaobserwowano dopiero po upływie 46,3 godziny. Po 12 i 24 godzinach od aplikacji kremu z butokonazolem 44,4% i 72,8% leczonych kobiet zgłosiło ulgę, podczas gdy w grupie pacjentek otrzymujących flukonazol odsetek ten wynosił odpowiednio 29,1% i 55,7%. Średnia czasu ustąpienia dolegliwości na tle VVC po aplikacji 2% kremu z butokonazolem była o 7,8 godziny krótsza w porównaniu do odnotowanego dla 150mg flukonazolu w okresie 48 godzinnej obserwacji. Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami w aspekcie skuteczności leczenia oraz częstości nawrotów schorzenia w okresie 30 dni od wdrożenia terapii. U pacjentek leczonych miejscowo butokonazolem odsetek raportowanych działań niepożądanych był niższy w porównaniu do kobiet leczonych systemowo. Świąd i pieczenie sromu to najczęściej zgłaszane działania niepożądane po dopochwowej aplikacji butokonazolu. W przypadku flukonazolu częściej obserwowano bóle głowy, biegunkę, nudności, dolegliwości gastryczne oraz podrażnienie skóry [2].

W wielośrodkowym badaniu klinicznym z udziałem 274 kobiet z VVC butokonazol w postaci 2% kremu aplikowanego do pochwy okazał się lekiem skuteczniejszym niż klotrimazol podawany w dwóch dawkach dobowych. Butokonazol charakteryzował się wolniejszą adsorbcją systemową z miejsca podania leku a maksymalne stężenie terapeutyczne uzyskano dopiero po 24 godzinach od założenia kremu [23].

W zbliżonym co do założeń badaniu przeprowadzonym na grupie 107 nieciążymych kobiet leczonych insertami zawierającymi butokonazol w dawce 50mg i 100mg lub dopochwowymi tabletkami zawierającymi 200mg klotrimazolu, podawanymi rano i wieczorem przez okres 3 dni, potwierdzono skuteczność terapeutyczną butokonazolu udokumentowaną wyższym odsetkiem wyleczeń mikologicznych w 8 dobie od podania leku. W przypadku pacjentek zgłaszających nawrót schorzenia w trzydziestym dniu od rozpoczęcia leczenia odsetek rVVC był niższy w grupie kobiet stosujących butokonazol [24].

W wielośrodkowym badaniu klinicznym przeleczono 130 nieciążymych kobiet z kandydiozą pochwy i sromu potwierdzoną pozytywną hodowlą mikologiczną. U pacjentek leczonych 1% lub 2% kremem z butokonazolem częściej niż w przypadku kobiet stosujących 2% krem

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

z mikonazolem, odnotowano poprawę lub wyleczenie VVC, zarówno klinicznie jak i w ocenie mikologicznej izolatów pochwowych. Po 30 dniach od zakończenia eksperymentu odsetek wyleczeń klinicznych dla 2% kremu z butokonazolem, 1% kremu z butokonazolem oraz 2% kremu z mikonazolem wynosił odpowiednio 80%, 80% oraz 68%. Działania niepożądane zastosowanej terapii miejscowej były minimalne i dotyczyły najczęściej dyskomfortu na tle podrażnienia, pieczenia, świądu i wypływania kremu z pochwy [25].

Efekt terapeutyczny trzydniowej kuracji dopochwowej 2% kremem z butokonazolem był porównywalny do zaobserwowanego po 7 dniach leczenia 2% kremem uwalniającym mikonazol. Odsetek wyleczeń klinicznych i mikologicznych w grupie 68 kobiet był zbliżony, przy prawie dwukrotnie krótszym czasie terapii butokonazolem. Jest to istotne z punktu widzenia efektywności terapii przeciwgrzybiczej w przypadku leczenia preparatami dopochwowymi u pacjentek niezdyscyplinowanych, u których zachodzi podejrzenie możliwości braku współpracy ze strony chorej lub stosowania leczenia w schemacie odbiegającym od zalecanego przez lekarza. Kilka innych badań potwierdza wysoką skuteczność terapeutyczną butokonazolu w schemacie leczenia krótkotrwałego. Tylko w jednym badaniu odnotowano wyższość terapii 2% kremu z mikonazolem nad 3 lub 6 dniowym schematem opartym na podawaniu 2% butokonazolu [26, 27, 28, 29, 30].

Brown i wsp. [31] zbadali efektywność terapeutyczną systemu o przedłużonym uwalnianiu butokonazolu (matryca bioadhezyjna SiteRelease/VagiSite). Już po 24 godzinach od podania leku uzyskano zmniejszenie odsetka skarg pacjentek na ciężkie objawy związane z VVC aż o 14%. W czwartym dniu badania odsetek cierpiących kobiet zmniejszył się do 3% a pomiędzy 5 a 7 dniem skargi zgłaszało już tylko 1-2% badanych. W ósmym dniu od podania 2% kremu z butokonazolem odsetek wyleczeń klinicznych wynosił 92% a mikologicznych 87%. Po 30 dniach od zakończenia leczenia 88% kobiet nie zgłaszało żadnych dolegliwości na tle VVC a u 74% z nich nie wykryto drożdżaków w wydzielinie pochwowej. U pacjentek stosujących codziennie 2% krem z azotaniem mikonazolu przez okres 7 dni odsetek pacjentek zgłaszających poprawę w zakresie ciężkich dolegliwości na tle VVC wyniósł jedynie 4% dla pierwszej doby leczenia. Jednak w następnych dniach terapii miko-

nazolem następowała szybka poprawa. Odsetek wyleczeń klinicznych i mikologicznych u kobiet leczonych mikonazolem po 8 i 30 dniach od rozpoczęcia terapii był zbliżony do zaobserwowanego w grupie stosującej butokonazol. W porównaniu do mikonazolu, wykazano istotne różnice dotyczące szybkości ustępowania ciężkich objawów na tle VVC na korzyść butokonazolu, co ma istotny wpływ na oczekiwania pacjentek dotyczące poprawy dobrostanu intymnych rejonów ciała oraz ich jakości życia, zwłaszcza, że jest to powiązane z wysokim komfortem dotyczącym potrzeby tylko jednorazowej aplikacji leku przeciwgrzybiczego [31]. (Tabela III).

Gynazol jest lekiem przeciwgrzybiczym o unikalnej formule umożliwiającej kontrolowaną penetrację ognisk zakażenia przez butokonazol stale uwalniany w optymalnym stężeniu terapeutycznym z substancji nośnikowej o wysokim stopniu przylegania do ścian pochwy.

Dopochwowy system uwalniania butokonazolu oparty jest na zaawansowanej technologicznie matrycy bioadhezyjnej SiteRelease/VagiSite charakteryzującej się:

- długotrwałym i kontrolowanym uwalnianiu butokonazolu w optymalnej dawce terapeutycznej przez okres 4-7 dni. W porównaniu do zwykłych kremów dopochwowych wydłużono czas aktywnej terapii ognisk zakażenia w pochwie o 63%, z 2.5 dnia do 4.2 dnia.
- ciągłą ekspozycją na środek grzybobójczy o szerokim spektrum działania terapeutycznego.
- znikomą utratą substancji aktywnej (5%) związaną z wypływaniem leku z pochwy w okresie 3-6 godzin od jego podania. Utrata butokonazolu na cykl leczenia w stosunku do standardowego kremu dopochwowego została zredukowana o 50%.
- możliwością dopochwowej aplikacji leku antymikotycznego o każdej porze dnia w jednorazowej dawce leczniczej.
- szybkim ustępowaniem dolegliwości na tle VVC.
- wysokim profilem bezpieczeństwa terapii.
- rzadkim występowaniem działań niepożądanych związanym z podrażnieniem zmienionych chorobowo miejsc przez wysokie stężenia leków azolowych [31]. (Tabela).

Tabela III. Zalety matrycy bioadhezyjnej SiteRelease/VagiSite uwalniającej do pochwy w sposób przedłużony butokonazol w dawce terapeutycznej 100mg (Gynazol).

| | Klasyczne podłoże zawieszające lek antymikotyczny | System bioadhezyjny SiteRelease/VagiSite |
|---|---|--|
| Czas uwalniania substancji czynnej | Krótki i całkowity | Przedłużony i kontrolowany |
| Systemowa ekspozycja na lek | Wysoka | Niska |
| Czas miejscowej ekspozycji na lek | Krótki | Długi |
| Stężenie substancji czynnej w pochwie | Wysokie | Niskie |
| Wyciekanie substancji aktywnej z pochwy | Znaczne (25% w czasie 3-6 godzin) | Minimalne (5% w czasie 3-6 godzin) |
| Aplikacja dopochwowa | Tylko w nocy | O każdej porze |
| Ustępowanie dolegliwości VVC | Wolne | Szybkie |
| Skuteczność terapeutyczna | Wysoka | Wysoka |
| Miejscowe działania niepożądane | Często | Rzadko |
| Konieczność powtarzania dawki | Tak | Nie |
| Konieczność czyszczenia aplikatora | Tak | Nie |
| Dyskomfort estetyczny | Tak | Nie |
| Dyskomfort higieniczny | Tak | Nie |
| Akceptacja schematu leczniczego | Niska | Wysoka |

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Jak leczyć ciężarną z dolegliwościami na tle VVC?

Odsetek ciężarnych z objawową i bezobjawową kandydozą pochwy i sromu jest wyższy niż u kobiet poza okresem ciąży. Wśród czynników usposabiających do wystąpienia VVC u ciężarnych wymienia się immunomodulacyjne działanie estrogenów, progesteronu i gonadotropiny kosmówkowej, zmianę odczynu wydzieliny pochwowej, rozpułchnienie śluzówki pochwy i tkanek sromu oraz wysoką zawartość glikogenu w komórkach nabłonka pochwy. Ciężarne z VVC powinny być leczone w oparciu o schematy terapeutyczne wykorzystujące leki działające miejscowo. Systemowa absorpcja dopochwowych leków przeciwdrożdżakowych jest niska i wynosi od 0 do 15% zastosowanej dawki terapeutycznej, z maksymalną koncentracją substancji aktywnej w surowicy krwi w zakresie od 1 do 100ng/ml po 12-72 godzinach od rozpoczęcia leczenia [5, 32, 33].

U kobiet w okresie ciąży lub karmiących piersią nie zaleca się stosowania doustnych preparatów przeciwgrzybiczych (wiarygodność danych - II; zalecenie stopnia A). Doustne leki przeciwgrzybicze osiągają w surowicy krwi stężenia od 10 do 1000 razy wyższe (1-100 g/ml) niż leki działające miejscowo i to w znacznie krótszym czasie od podania leku (od 2 do 48 godzin), co prawdopodobnie odpowiada za ich działanie teratogenne. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych leczonych eksperymentalnie doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi w okresie ciąży częściej obserwowano wady rozwojowe na tle poliploidii i aberracji chromosomalnych (działanie genotoksyczne).

U ciężarnych kobiet leczonych doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi odnotowano przypadki izolowanych defektów w obrębie twarzoczaszki, szkieletu oraz wad serca. Z drugiej strony istnieją doniesienia o braku toksycznego wpływu na płód ludzki flukonazolu zastosowanego przypadkowo w dawce jednorazowej lub nawet kilkakrotnie w I trymestrze ciąży [5, 32, 33, 34].

U ciężarnych z VVC leczonych miejscowo klotrimazolem i tolnaftamem ryzyko wad rozwojowych nie różni się od ryzyka populacyjnego. Stosowanie nystatyny może być powiązane ze spodziewaniem a po dopochwowej aplikacji ekonazolu częściej występują wady rozwojowe serca [34].

Carter i wsp. [34] przeprowadziła krytyczną analizę ryzyka wystąpienia i typu najczęściej obserwowanych wad rozwojowych u dzieci matek leczonych z powodu VVC w I trymestrze ciąży (*The National Birth Defects Prevention Study*). W tym dużym badaniu porównawczym przeanalizowano rekordy medyczne dotyczące 7047 przypadków ciąż zakończonych porodem dziecka z izolowaną wadą rozwojową.

Grupę kontrolną stanowiły 4774 ciężarne, które urodziły zdrowe dzieci. Odnotowano zwiększone ryzyko wystąpienia wady rozwojowej jedynie dla zespołu niedorozwoju lewej połowy serca (iloraz szans: 2.30) u dzieci pacjentek z VVC leczonych w I trymestrze ciąży mikonazolem, terkonazolem, ketokonazolem i w dwóch przypadkach po niezidentyfikowanym leku przeciwgrzybiczym. Umiarkowany wzrost ryzyka odnotowano dla możliwości wystąpienia przepukliny przeponowej (iloraz szans: 1.88). Stwierdzono pojedyncze przypadki izolowanych wad cewy nerwowej, rozszczepu wargi i podniebienia, atrezji odbytu, spodziewania i craniosynostozy. Nie wykazano silnego związku pomiędzy ekspozycją ciężarnej w I trymestrze ciąży na leki przeciwgrzybicze a wzrostem ryzyka wystąpienia wady rozwojowej u płodu za wyjątkiem zespołu hipoplastycznego lewej połowy serca (niedorozwój lewego przedsionka, wady zastawki mitralnej, aortalnej oraz aorty wstępującej) [34]. (Tabela IV).

Jick [35] oraz Rosa i wsp. [36] nie odnotowali wzrostu zagrożenia wadą rozwojową u dziecka dla ciężarnych leczonych w II III trymestrze ciąży flukonazolem, mikonazolem, ketokonazolem, ekonazolem, itrakonazolem, klotrimazolem oraz nystatyną.

Tabela IV. Wady wrodzone skojarzone z leczeniem VVC u ciężarnych w I trymestrze ciąży według *National Birth Defects Prevention Study* (1997-2003) [34].

| | Mikonazol | Klotrimazol | Terkonazol | Flukonazol | Tiokonazol | Ketokonazol | Ekonazol | Butokonazol | Cyklopiroks | Kwas priopionowy | Terbinafina | Niezny lek przeciwgrzybiczy |
|---|-----------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|----------|-------------|-------------|------------------|-------------|-----------------------------|
| | Liczba przypadków (n) | | | | | | | | | | | |
| Grupa kontrolna (n=4774) | 39 | 7 | 6 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 29 |
| Wady cewy nerwowej (n=750) | 10 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Rozszczep podniebienia z wargą lub bez wargi (n=1086) | 9 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 8 |
| Atrezja anorektalna (n=209) | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Spodziewanie (n=776) | 3 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Craniosynostoza (n=447) | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Gastroschisis (n=455) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Przepuklina przeponowa (n=275) | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Amerykańska agencja *Centers for Disease Control and Prevention* rekomenduje u kobiet w ciąży z objawami VVC leczenie oparte na miejscowym stosowaniu leków azolowych (butakonazol, klotrimazol, mikonazol, tiokonazol, terkonazol). Polskie Towarzystwo Ginekologiczne zaleca u ciężarnych z VVC/rVVC miejscową terapię preparatami azolowymi lub antybiotykami polienowymi [5, 32, 33].

Butokonazol posiada kategorię C agencji Food and Drug Administration (FDA) określającą bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży i okresie karmienia piersią. U zwierząt doświadczalnych, którym dopochwowo podawano wysokie dawki butokonazolu, wielokrotnie przekraczające stężenia terapeutyczne dopuszczalne u ludzi, nie wykazano działania teratogennego leku na płody. Po dodaniu do karmy wysokich dawek butokonazolu (od 100 do 750mg/kg m.c./dobę) udokumentowano związek pomiędzy stosowaniem leku w okresie organogenezy a wzrostem odsetka wad rozwojowych u płodów szczurzych [37]. (Tabela V).

Analizując wyniki badania *The National Birth Defects Prevention Study* okazuje się, że butokonazol był jedynym lekiem przeciwgrzybiczym z grupy azoli, dla którego nie odnotowano przypadku wystąpienia wady rozwojowej u dzieci matek leczonych tym lekiem z powodu VVC w I trymestrze ciąży [34]. Przeprowadzono tylko jedno badanie z zastosowaniem 2% kremu z butokonazolem u kobiet w okresie ciąży. W grupie 28 ciężarnych będących w III trymestrze ciąży z dolegliwościami na tle rVVC (*C.albicans*: 85,7% badanych, *C. tropicalis*: 10,7% badanych, *C.parapsilosis* 1% badanych) już po 24-48 godzinach od podania 2% kremu z butokonazolem uzyskano złagodzenie/ustąpienie dolegliwości na tle rVVC aż u 92,7% leczonych. Przeprowadzona kontrola po 10-14 dniach od wdrożenia terapii wykazała całkowite wyleczenie mikologiczne u 87,5% ciężarnych a u 12,5% kobiet wyhodowano jedynie pojedyncze kolonie *C.albicans* [38].

Brak badań o dużej sile naukowej oceniających bezpieczeństwo terapii dopochwowej 2% kremem z butokonazolem na rozwój płodu w I trymestrze limituje jego użycie w tym okresie. Gynazol wydaje się być jednak bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną dla ciężarnych z VVC będących w II i III trymestrze ciąży.

Podsumowanie

Wiedza dotycząca unikalnych cech farmakologicznych leków stosowanych w leczeniu VVC pozwala praktykującemu lekarzowi na indywidualizację leczenia i wybór optymalnej metody terapeutycznej. Efektywność kliniczna 2% dopochwowego kremu z butokonazolem potwierdzają badania kliniczne o wysokim współczynniku wiarygodności naukowej. Gynazol jest nowoczesną opcją terapeutyczną dla kobiet z VVC, także ciężarnych w II i III trymestrze, które są zainteresowane ultrakrótkim schematem terapeutycznym, szybkim ustępowaniem przykrych dolegliwości w obrębie pochwy i sromu, wygodną formą aplikacji leku, nie akceptujących lub nie mogących stosować terapii doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi, dla których wymóg zdyscyplinowanego przyjmowania leków antymikotycznych, systemowo i/lub miejscowo, w ściśle zdefiniowanych odstępach czasu, jest problematyczny.

Gynazol jest jedynym aktualnie dostępnym na rynku preparatem zawierającym butokonazol uwalniany w sposób przedłużony z nowoczesnej bioadhezyjnej matrycy nośnej SiteRelease/VagiSite.

Preparat zapewnia pacjentkom z ostrą postacią z VVC wysoką efektywność terapeutyczną, także w stosunku do drożdżaków opornych na klasyczne preparaty azolowe, bezpieczeństwo, komfort oraz higienę miejsc intymnych po aplikacji.

Dobra tolerancja leczenia, możliwość zastosowania leku u kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży oraz matek karmiących piersią, działania niepożądane o minimalnym wpływie na jakość życia pacjentek, daje lekarzowi narzędzie terapeutyczne w walce z drożdżakowym zapaleniem pochwy i sromu.

Tabela IV. Wady wrodzone skojarzone z leczeniem VVC u ciężarnych w I trymestrze ciąży według *National Birth Defects Prevention Study* (1997-2003) [34].

| Kategoria | Definicja |
|-----------|--|
| A | Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze ciąży. Możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna. |
| B | Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu. |
| C | Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet, lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani u ludzi. |
| D | Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (np. w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne, bezpieczne leki nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne). |
| X | Badania przeprowadzone na zwierzętach lub u ludzi wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku bądź istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania. |

Stanowisko zespołu Ekspertów PTG dotyczące zastosowania 2% kremu dopochwowego...

Zespół ekspertów PTG dąży do zapewnienia niezależności i obiektywności we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.

Celem działań ekspertów PTG które doprowadziły do powstania niniejszej monografii nie jest promowanie, popieranie lub zalecanie w szczególności sposobu produktów handlowych, usług ani sprzętu medycznego, których opisy znalazły się w artykule.

Celem ujawnienia ewentualnych konfliktów interesów związanych z niniejszą publikacją, autorzy oświadczają, że współpracowali w badaniach lub grantach edukacyjnych z następującymi firmami medycznymi, w których portfolio znajdują się preparaty o działaniu przeciwdrożdżakowym:

prof. dr hab. Romuald Dębski
– Pfizer, Polpharma, Astellas

prof. dr hab. Jan Kotarski
– nie zgłasza konfliktu interesów

prof. dr hab. Tomasz Paszkowski
– nie zgłasza konfliktu interesów

prof. dr hab. Tomasz Pertyński
– nie zgłasza konfliktu interesów

dr n. med. Jacek Tomaszewski
– Pliva, Astellas, Solvay, Gedeon-Richter

Piśmiennictwo

- Sobel J. Candida vulvovaginitis. *Semin Dermatol.* 1996, 15, 17-28.
- Seidman L, Skokos C. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg tablets (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patients with vulvovaginal candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005, 13, 197-206.
- Elliott K. Managing patients with vulvovaginal candidiasis. *Nurse Pract.* 1998, 23, 44-51.
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC Recommendations and Report. MMWR. 2006, 55, 1-100. <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>
- 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.
- Gwieździński Z. Zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych- nowoczesne leczenie. *Przew Lek.* 2000, 8, 90-95.
- Gwieździński Z. Grzybice narządów płciowych. *Przew Lek.* 2000, 4, 84-88.
- Katz A. Topical antifungal agents. *Curr Probl Dermatol.* 2000, September/October, 226-229.
- Sobel J, Faro S, Force R, [et al.]. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostics, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178, 203-211.
- Reef S, Levine W, McNeil M, [et al.]. Treatment options for vulvovaginal candidiasis: 1993. *Clin Infect Dis.* 1995, 20, Suppl. 1, S80-S90.
- Watson M, Grimshaw J, Bond C, [et al.]. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment on uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. *BJOG.* 2002, 109, 85-95.
- Van Heusden A, Merkus HM, Corbeij R, [et al.]. Single-dose oral fluconazole versus single dose topical miconazole for the treatment of acute vulvovaginal candidiosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990, 69, 417-422.
- Beggs W. The effects of antifungal imidazoles on resting cells of *Candida parapsilosis*. *IRCS Med Sci. Libr Compend.* 1983, 11, 677-678.
- Beggs W. Influence of growth phase on the susceptibility of *Candida albicans* to butoconazole, oxiconazole and sulconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1985, 16, 397-399.
- Polak-Wyss A. Mechanism of action of antifungals and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1995, 4, Suppl1, 511-516.
- Liebel F, Lyte P, Garay M, [et al.]. Anti-inflammatory and anti-itch activity of sertaconazole nitrate. *Arch Dermatol Res.* 2006, 298, 191-199.
- Lynch M, Sobel J. Comparative in vitro activity of antimycotic agents against pathogenic vaginal yeast isolates. *J Med Vet Mycol.* 1994, 32, 267-274.
- Nyirjesy P, Alexander A, Weitz M. Vaginal *Candida parapsilosis*: pathogen or bystander? *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005, 13, 37-41.
- Fromtling R. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin Microbiol Rev.* 1988, 1, 187-217.
- Walker K, Braemer S, Hitt R, [et al.]. 1-[4-(4-chlorophenyl)-2-(2,6-dichlorophenylotio)-n-butyl]-1-H-imidazole nitrate, a new potent antifungal agents. *J Med Chem.* 1978, 21, 840-843.
- Pye G, Mariott M. Inhibition of sterol C14 demethylation by imidazole-containing antifungals. *Sabouraudia.* 1982, 20, 325-329.
- Rotstein D, Walker K. The synthesis and antifungal activity of the enantiomers of butoconazole nitrate. *Tetrahedron Asymmetry.* 1993, 4, 1521-1526.
- Droegemueller W, Adamson D, Brwon I, [et al.]. Three-day treatment with butoconazole nitrate for vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol.* 1984, 64, 530-534.
- Brown D, Standard J, Adamson D, [et al.]. Butoconazole vaginal inserts for vulvovaginal candidiasis. Comparison to clotrimazole. *Adv Ther.* 1985, 2, 60-64.
- Jacobson J, Hajman A, Wiese J, [et al.]. A new vaginal antifungal agent-butaconazole nitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985, 64, 241-244.
- Brennan B, Leyden J. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents. *J Am Acad Dermatol.* 1997, 36, S3-S8.
- Bradbeer C, Mayhew S, Barlow D. Butoconazole and miconazole in treating vaginal candidiasis. *Genitourin Med.* 1985, 61, 270-272.
- Brown D, Henzl M, LePage M, [et al.]. Butoconazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis. Comparison with miconazole nitrate and placebo. *J Reprod Med.* 1986, 31, 1045-1048.
- van Dyck W. A comparative study of butoconazole, miconazole and placebo. *J Reprod Med.* 1986, 31, 662-663.
- Welsberg M. Treatment of vaginal candidiasis in pregnant women. *Clin Ther.* 1986, 8, 563-567.
- Brown D, Henzl M, Kaufman R. Butoconazole nitrate 2% for vaginal candidiasis. New, single dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. *J Reprod Med.* 1999, 44, 933-938.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy u ciężarnych. *Ginekologia po Dyplomie.* 2008, 1, 90-92.
- Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy u kobiet. W: *Uroginekologia Praktyczna.* Red. Rechberger T. Lublin: Bifolium, 2007.
- Carter T, Druschel C, Romitti P, [et al.]. Antifungal drugs and the risk of selected birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 198, 191.e1-7.
- Jick S. Pregnancy outcome after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy.* 1999, 19, 221-222.
- Rosa F, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. *Obstet Gynecol.* 1987, 69, 751-755.
- Gynazol - Charakterystyka produktu leczniczego.
- Nikolov A, Shopova E, Mikhova M, [et al.]. Treatment in cases of recurrent vaginal candida infection during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2007, 46, 23-26.