

mgr farm. Katarzyna Kowalczyk

**Leki stosowane w bakteryjnym i grzybiczym
zapaleniu pochwy oraz zakażeniu rzęsistkiem
pochwowym**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej

Kierownik specjalizacji
mgr farm. specjalista farmacji aptecznej Irena Pietrowska

Spis treści

Wstęp.....	3
Bakteryjne zapalenie pochwy	4
Metronidazol.....	5
Metronidazol+ chlorochinaldol (preparat łączony).....	8
Klindamycyna.....	9
Nifuratel	10
Chlorek dekwality.....	11
Jodopowidon.....	11
Grzybicze zapalenie pochwy	13
Pochodne azolowe	14
Pochodne azolowe stosowane miejscowo.....	15
Klotrimazol.....	15
Butokonazol.....	16
Mikonazol.....	16
Ekonazol.....	17
Fentikonazol.....	18
Pochodne azolowe stosowane doustnie.....	19
Flukonazol.....	19
Itrakonazol.....	23
Pochodne polienowe.....	25
Nystatyna.....	25
Natamycyna.....	25
Rzęsistkowica	26
Tynidazol.....	27
Rekomendacje PTGiP w nieswoistym zapaleniu pochwy.....	29
Przykłady leków recepturowych stosowanych w zapaleniu pochwy:.....	31
Bibliografia.....	33

Wstęp

Drogi rodne kobiety zbudowane są z trzonu i szyjki macicy oraz pochwy. Wnętrze macicy pozostaje jałowe. Jej główną funkcją jest umożliwienie zagnieżdżenia zarodka i jego rozwoju, a także wydalenie płodu podczas akcji porodowej.

Zupełnie odmienne środowisko panuje w pochwie. W jej błonie śluzowej występuje wielowarstwowy niezrogowaciały nabłonek płaski pokryty śluzem szyjkowo-pochwowym. Pochwa w przeciwieństwie do macicy nie jest jałowa, ale posiada swoją florę bakteryjną. Całość stanowi zarówno fizyczną, jak i biochemiczną barierę przed obcymi mikroorganizmami.

Mikroflora pochwy kobiet w wieku rozrodczym charakteryzuje się dominacją bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, co Albert S. Döderlein odkrył już w 1892r. Nie jest ona jednak stała w składzie, ponieważ ulega modyfikacjom w zależności od fazy cyklu menstruacyjnego, stosowanej higieny, stresu, współżycia seksualnego oraz leków stosowanych miejscowo i ogólnie takich jak antykoncepcja hormonalna, antybiotyki i leki immunosupresyjne. Jej zróżnicowanie zależy również od czynników genetycznych [1].

W warunkach fizjologicznych dominujące gatunki *Lactobacillus* to *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* oraz *L. jensenii*, a ich wzajemne proporcje mogą być różne u kobiet różnego pochodzenia rasowego [2].

W okresie pokwitania rosnący poziom estrogenu sprzyja dojrzewaniu i proliferacji komórek nabłonka pochwy oraz gromadzeniu w nich cząsteczek glikogenu [3]. Glikogen jest rozkładany przez alfa-amylazę do maltozy, maltotriozy i alfa-dekstryn, które są metabolizowane przez pałeczki *Lactobacillus* do kwasu mlekowego. Dzięki temu w pochwie panuje kwasowe środowisko (pH 3,5 - 4,5), które służy namnażaniu pałeczek w przeciwieństwie do innych bakterii beztlenowych. Gdy podczas menopauzy poziom estrogenu maleje, przewaga *Lactobacillus* znacznie się zmniejsza, a z kolei umacnia się podczas niepowikłanej ciąży, gdy poziom estrogenu jest wyższy.

Pałeczki kwasu mlekowego- za wyjątkiem *L. iners*- produkują cząsteczki nadtlenu wodoru, który w wyniku uwalniania wolnych rodników tlenowych, hamuje wzrost organizmów beztlenowych nie produkujących katalazy. Gatunki *Lactobacillus* są także zdolne do produkcji bakteriocyn i biosurfaktantów oraz pobudzania autofagii bakterii wewnątrzkomórkowych, wirusów oraz pierwotniaków.

Ze względu na powyższe mechanizmy bakterie *Lactobacillus* zapobiegają nadmiernemu namnażaniu innych mikroorganizmów należących do flory pochwy oraz wnikaniu potencjalnie niebezpiecznych bakterii egzogennych.

Źródłem pałeczek kwasu mlekowego jest głównie mikroflora jelitowa. Według ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego mikroflorę zdrowych kobiet w Polsce tworzą gatunki [4]:

- *L.gasseri* (35%)
- *L. fermentum* (30%)
- *L. plantarum* (30%)
- *L. rhamnosus* (5%)

W momencie zachwiania równowagi środowiska pochwy dochodzi do niekorzystnego namnażania się patogenów oportunistycznych. Bakteryjne zapalenie pochwy wywołują głównie *Gardnerella vaginalis* i *Atopobium vaginae*, natomiast grzybicze zapalenie pochwy drożdżaki *Candida*, najczęściej *Candida albicans*. Innym rodzajem zakażenia jest rzęsistkowica, którą wywołuje pierwotniak nie bytujący fizjologicznie w pochwie kobiet.

Bakteryjne zapalenie pochwy

Bakteryjne zapalenie pochwy (BV- bacterial vaginosis) jest jednym z najczęściej występujących infekcji intymnych wśród kobiet w wieku rozrodczym. W warunkach klinicznych jest rozpoznawana głównie na podstawie kryteriów Amsela, kiedy u kobiety występują co najmniej trzy z następujących czynników [5]:

- homogenna wydzielina,
- pozytywny test zapachowy (rybi zapach wydzieliny, ulegający wzmocnieniu po dodaniu 10% r-ru KOH),
- obecność komórek jeżowych w rozmazie (ang. *clue cells*- komórki nabłonka oblepione bakteriami),
- pH pochwy > 4,5.

Oprócz *G. vaginalis* i *A. vaginae* zapaleniu pochwy wywołują także bakterie z rodzaju *Coriobacterium*, *Bacterioides*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* [1].

Krew menstruacyjna, nowe kontakty seksualne, palenie papierosów, otyłość, cukrzyca, zbyt niska/przesadna higiena osobista oraz rezygnacja ze stosowania prezerwatywy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia bakteryjnej waginozy. Ta z kolei stanowi niezależny czynnik ryzyka transmisji HIV oraz wystąpienia powikłań położniczych [6].

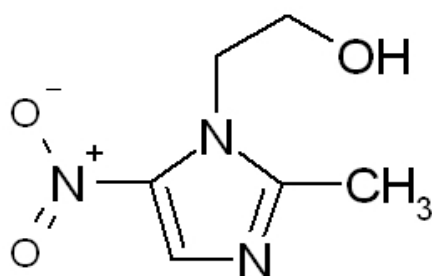
W wielu przypadkach bakteryjnego zapalenia pochwy następuje samoczynny powrót do fizjologicznych warunków w pochwie i ustąpienia objawów, jednak niejednokrotnie wymagane jest leczenie farmakologiczne.

Leczenie waginozy bakteryjnej ma na celu przywrócenie prawidłowej biocenozy, dzięki czemu ustępują objawy infekcji oraz zmniejsza się ryzyko innych chorób- chlamydiozy, rzeżączki, rzęsistkowicy, zarażenia wirusem HIV i HSV-2.

Farmakoterapia zalecana przez CDC (Center for Disease Control) obejmuje doustne lub dopochwowe podawanie metronidazolu bądź dopochwowe podawanie klindamycyny [1]. W Polsce w tym wskazaniu zarejestrowane są również preparaty z nifuratelem oraz chlorkiem dekwalityny, a także połączenie metronidazolu z chlorchinaldolem.

W Stanach Zjednoczonych FDA zatwierdziła również stosowanie seknidazolu w pojedynczej dawce doustnej [5].

Metronidazol



Metronidazol jest pochodną 5-nitroimidazolu o działaniu przeciwpierwotniakowym i przeciwbakteryjnym. Łatwo przenika do organizmów jednokomórkowych, pierwotniaków i bakterii, nie przenika jednak do komórek ssaków. Z uwagi na różnicę potencjałów oksydoredukcyjnych między lekiem a ferredoksyną, białkiem występującym wewnątrz komórek organizmów beztlenowych i ubogich w tlen, dochodzi do redukcji grupy nitrowej metronidazolu. Postać zredukowana powoduje rozerwanie łańcucha DNA, co prowadzi do śmierci komórki [7].

Metronidazol działa na pierwotniaki: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* i *Balantidium coli* oraz bakteriobójczo w stosunku do bakterii beztlenowych: Gram - ujemnych pałeczek: *Bacteroides species* łącznie z grupą *Bacteroides* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Fusobacterium species*, - Gram - dodatnich pałeczek: *Eubacterium*, *Clostridium*, - Gram - dodatnich ziarniaków: *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*.

Metronidazol wykazuje aktywność in vivo w stosunku do następujących bakterii pochwowych: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides species* i *Mycoplasma hominis*.

Nie działa na fizjologiczną florę bakteryjną pochwy.

Podanie doustne

Wchłanianie

Metronidazol szybko wchłania się z przewodu pokarmowego (min. 80%). Tylko w niewielkich ilościach wchłania się po podaniu dopochwowym. Obecność pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania i zmniejsza stężenie maksymalne metronidazolu w surowicy. Około 20% metronidazolu wiąże się z białkami.

Dystrybucja

Metronidazol rozmieszcza się w większości tkanek i płynów ustrojowych, w tym w żółci, w kościach, w ślinie, w płynie otrzewnowym, w wydzielinie pochwy, w płynie nasiennym, w płynie mózgowo-rdzeniowym, w tkance mózgowej i wątrobowej. Przekracza również barierę łożyska i przenika do mleka matki w stężeniu podobnym do stężenia występującego w osoczu. Biologiczny okres półtrwania metronidazolu u dorosłych z prawidłową czynnością nerek i wątroby wynosi 6-8 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania metronidazolu może się wydłużyć.

Metabolizm

Średnio 30-60% doustnie podanego metronidazolu ulega przemianie w wątrobie na drodze hydroksylacji, utleniania i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Główny metabolit 2 - hydroksymetronidazol działa również przeciwbakteryjnie i przeciwprzywrotniakowo.

Eliminacja

Metronidazol i jego metabolity wydala się głównie przez nerki w 60-80%. Mocz może mieć ciemne lub czerwono-brązowe zabarwienie w związku z obecnością rozpuszczalnych w wodzie barwników, które są produktami metabolizmu metronidazolu.

Metronidazol jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w następujących wskazaniach:

- Leczenie zakażeń bakteriami beztlenowymi z rodzaju *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, ziarniakami beztlenowymi i *Gardnerella vaginalis*, a także pierwotniakami z rodzaju *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* i *Balantidium*.
- Zapobieganie zakażeniom pooperacyjnym spowodowanym bakteriami beztlenowymi, szczególnie gatunkami z rodzaju *Bacteroides* i *Streptococcus*.
- Lecznictwo w zakażeniach spowodowanych bakteriami beztlenowymi (posocznica, bakteremia, zapalenie otrzewnej, ropień mózgu, zapalenie płuc, zapalenie szpiku, gorączka połogowa, ropień w obrębie miednicy mniejszej, zapalenie przymacicza, zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych).
- Rzęsistkowica układu moczowo-płciowego zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. - Bakteryjne zapalenie pochwy.
- Pełzakowica (ameboza).
- Giardioza (lamblioza).
- Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł.
- Ostre zakażenia okołozębowe.
- Owrzodzenia kończyn dolnych i odleżyny (zakażenia bakteriami beztlenowymi).
- W skojarzeniu z innymi zalecanymi produktami leczniczymi w leczeniu wrzodu trawiennego z jednoczesnym zakażeniem *Helicobacter pylori*.

Dawkowanie w bakteryjnym zapaleniu pochwy:

dorośli i dzieci w wieku powyżej 10 lat: 500 mg rano i wieczorem przez 7 dni lub 2000 mg jednorazowo.

Interakcje

Podczas jednoczesnego stosowania metronidazolu i produktów leczniczych zawierających leki przeciwzakrzepowe typu warfaryny, raportowano nasilenie ich działania (zwiększone ryzyko krwawienia). Może być konieczne zmniejszenie dawki leków przeciwzakrzepowych. Należy kontrolować czas protrombinowy. Nie stwierdzono interakcji z heparyną.

Produkty lecznicze aktywujące enzymy mikrosomalne wątroby, jak np. produkty zawierające fenytoinę i fenobarbital, przyspieszają wydalanie metronidazolu, skracając jego okres półtrwania do ok. 3 godzin. Prowadzi to do zmniejszenia stężenia metronidazolu w surowicy, natomiast produkty lecznicze zmniejszające aktywność enzymów wątrobowych, mogą wydłużać okres półtrwania metronidazolu.

- Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i metronidazolu obserwowano zwiększenie stężeni soli litu w ustroju i nasilnie jego toksycznego działania.
- Metronidazol może wchodzić w interakcje z lekami wydłużającymi odstęp QT (amiodaron, cyprofloksacyna, lewofloksacyna, haloperidol, klarytromycyna), co zwiększa ryzyko wystąpienia groźnej dla życia arytmii typu *torsade de pointes*.
- Metronidazol nasila toksyczne działanie alkoholu. Spożycie alkoholu w czasie leczenia tym produktem leczniczym może wywołać reakcje niepożądane, takie jak uczucie gorąca, poty, bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu.
- Jednoczesne podawanie metronidazolu i disulfiramu może niekiedy wywołać ostre psychozy i dezorientację.
- Metronidazol należy do inhibitorów cytochromu P450 (CYP 3A4), z tego względu może zmniejszać metabolizm produktów, które są metabolizowane przez ten enzym.
- U pacjentów otrzymujących cyklosporynę występuje ryzyko zwiększenia stężenia cyklosporyny w surowicy.

Podanie dopochwowe

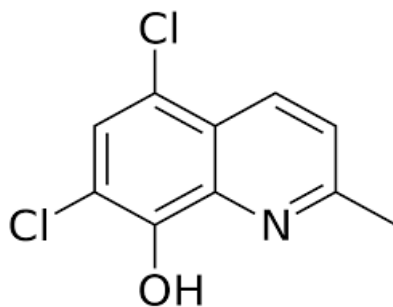
Wchłanianie po podaniu miejscowym jest ograniczone. Około 20% dawki podanej dopochwowo (500 mg) wchłania się układowo, a osiągnięte stężenie w osoczu wynosi około 12% stężenia po podaniu pojedynczej dawki 500 mg podanej doustnie [8].

Wskazania do stosowania tabletek dopochwowych obejmują miejscowe leczenie:

- rzęsistkowicy wywołanej przez *Trichomonas vaginalis*;
- bakteryjnego zapalenia pochwy wywołanego przez *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mycoplasma hominis*.

Dawkowanie: młodzież i dorośli dopochwowo 1 tabletkę (500 mg) wieczorem przez 10 dni.

Chlorochinaldol



Chlorochinaldol, jest chlorowcopochodną 8-hydroksychinoliny o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym i przeciwpierwotniakowym.

Preparat łączony chlorochinaldolu z metronidazolem jest skuteczny w leczeniu zakażeń pochwy wywołanych przez bakterie: *Escherichia coli*, *Staphylococcus albus* koagulazo-ujemny, *Staphylococcus aureus* koagulazo-dodatni, *Streptococcus* beta-hemolizujący, dyfteroidy, bakterie z rodzaju *Enterococcus* i *Enterobacter* oraz pierwotniaka *Trichomonas vaginalis* [9].

Wskazania

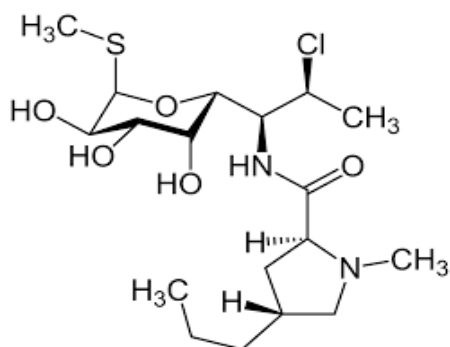
Leczenie zakażeń pochwy wywołanych przez wrażliwe bakterie oraz pierwotniaka rzęśistka pochwowego. Produkt jest skuteczny w leczeniu stanów zapalnych pochwy wywołanych jednoczesnym występowaniem bakterii, pierwotniaków (rzęśistka pochwowego) oraz grzybów.

Dawkowanie

Dorośli głęboko dopochwowo 1 tabletkę 1 raz na dobę, najlepiej na noc. Leczenie należy rozpocząć od 2 do 4 dni po zakończeniu miesiączki i kontynuować przez 10 dni.

Związki metali i jodu osłabiają działanie chlorochinaldolu.

Klindamycyna



Klindamycyna jest antybiotykiem z grupy linkozamidów, który hamuje syntezę białek bakteryjnych na poziomie rybosomów bakteryjnych. Antybiotyk wiąże się preferencyjnie do podjednostki 50S rybosomu oraz wpływa na proces translacji [10]. Podobnie jak większość inhibitorów syntezy białek, klindamycyna wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne, a jej skuteczność zależy od długości czasu, w którym stężenie substancji czynnej pozostaje powyżej wartości MIC dla zakażającego drobnoustroju. Oporność na klindamycynę jest najczęściej spowodowana modyfikacją miejsca docelowego na rybosomie, zazwyczaj poprzez chemiczną modyfikację zasad RNA lub poprzez mutacje punktowe w RNA bądź sporadycznie w białkach. Dla niektórych drobnoustrojów wykazano oporność krzyżową *in vitro* między linkozamidami, makrolidami i streptograminami B. Wykazano występowanie oporności krzyżowej pomiędzy klindamycyną a linkomycyną.

Klindamycyna działa *in vitro* na większość szczepów poniższych drobnoustrojów, związanych z występowaniem bakteryjnego zakażenia pochwy [11]:

- *Bacteroides* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*
- *Peptostreptococcus* spp.

Po dopochwowym podaniu dawki 100 mg fosforanu klindamycyny w postaci 2% kremu dopochwowego raz na dobę przez 7 dni 6 zdrowym ochotniczkom, około 4% (zakres 0,6% do 11%) podawanej dawki wchłaniało się do krążenia ogólnego. Przy podaniu leku pacjentkom z bakteryjnym zapaleniem pochwy procent wchłoniętej dawki był niższy.

Wskazania

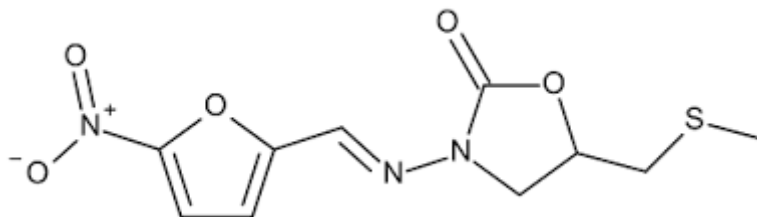
Krem dopochwowy stosuje się w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy, wywołanego przez wrażliwe drobnoustroje.

Dawkowanie

Dopochwowo 5 g kremu (100 mg klindamycyny), co odpowiada pojemności jednego aplikatora, raz na dobę, najlepiej przed udaniem się na spoczynek nocny, przez 7 kolejnych dni. W zależności od objawów, możliwy jest krótszy, 3-dniowy okres leczenia.

Do częstych działań niepożądanych należą m.in. kandydoza pochwy i sromu, zapalenie pochwy i sromu, zaburzenia miesiączkowania, ból pochwy i sromu, krwotok z macicy, upławy.

Nifuratel



Pochodna nitrofuranu o szerokim spektrum działania przeciw drobnoustrojom powodującym zakażenia układu moczowo-płciowego, ponadto działa przeciwpierwotniakowo i przeciwgrzybiczo. Mechanizm działania nie jest w pełni wyjaśniony, wiadomo, że nifuratel poprzez metabolity działa na enzymy biorące udział w procesach wzrostu drobnoustrojów. Nifuratel wykazuje podobną aktywność przeciw *Trichomonas* spp. jak metronidazol [12].

Działa przeciwbakteryjnie na bakterie tlenowe i beztlenowe Gram ujemne i Gram dodatnie: *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* spp., *Bacillus* sp., *Proteus* spp., *Klebsiella pneumoniae*. Jego skuteczność jest zależna od stężenia.

Wykazano silne działanie hamujące nifuratelu na wzrost *Chlamydia trachomatis*, oraz drobną aktywność przeciw *Mycoplasma pneumoniae* i *Ureaplasma urealyticum*.

Działanie przeciwgrzybiczne nifuratelu w badaniach in vivo jest słabsze niż ketokonazolu i flutrimazolu.

Szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, przeciwpierwotniakowego i przeciwgrzybicznego warunkuje skuteczność działania nifuratelu we wszystkich rodzajach zakażeń układu moczowo-płciowego. Nifuratel nie działa na *Lactobacillus* spp., który jest fizjologicznym składnikiem prawidłowej flory bakteryjnej pochwy, co powoduje ułatwienie i przyspieszenie leczenia zakażeń pochwy, oraz zapobiega ich nawrotom.

Z obserwacji ponad 900 pacjentek z zapaleniem pochwy o różnej, także mieszanej etiologii wynika, że skuteczność leczenia nifuratelem wynosi od 88% do 96%.

Metronidazol + nifuratel (Preparat łączony)

Wskazania

Leczenie zakażeń pochwy i sromu wywołanych przez: grzyby z rodzaju *Candida* spp., rzęsiotka pochwowego (*Trichomonas vaginalis*), bakterie [13].

Dawkowanie

Dawkowanie Należy podawać 1 globulkę raz na dobę, wieczorem. Leczenie należy kontynuować do czasu ustąpienia objawów. Leczenie należy zakończyć przed menstruacją.

Substancje czynne produktu leczniczego Macmiror Complex 500 nie powodują wystąpienia krzyżowej oporności drobnoustrojów na inne antybiotyki. Nie stwierdzono interakcji między nifuratelem i nystatyną, ale wykazano ich synergistyczne działanie przeciwgrzybicze i przeciw *Gardanella vaginalis*.

Chlorek dekwaliny

Chlorek dekwaliniowy jest lekiem przeciwważnym i antyseptycznym, należącym do grupy czwartorzędowych związków amoniowych. Główny mechanizm działania polega na zwiększeniu przepuszczalności komórki bakteryjnej, co prowadzi do śmierci komórki [14].

Do gatunków zwykle wrażliwych wśród bakterii beztlenowych należą *Atopobium* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Poryphyromonas* spp.

Dane przedkliniczne wskazują, że po zastosowaniu dopochwowym chlorek dekwaliniowy wchłania się tylko w bardzo małej ilości.

Wskazany w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy.

Dawkowanie

Jedna tabletki dopochwowa raz na dobę przez 6 dni. Należy przerwać podawanie podczas miesiączki i kontynuować po jej zakończeniu.

Zwiększenie dawki dobowej lub przedłużenie zalecanego czasu leczenia mogą zwiększyć ryzyko owrzodzeń pochwy.

Do częstych działań niepożądanych należą kandydoza pochwy, upławy, świąd sromu i pochwy, uczucie pieczenia w obrębie sromu i pochwy.

Jodopowidon

Jodowany powidon jest związkiem kompleksowym jodu z powidonem. Po zastosowaniu dopochwowo uwalnia jod. Jod działa silnie bakteriobójczo. In vitro, szybko zabija bakterie, wirusy, grzyby, a także niektóre pierwotniaki. Wolny jod wywiera szybkie działanie bakteriobójcze, podczas gdy polimer działa jako magazyn jodu. W zetknięciu ze skórą lub błonami śluzowymi z polimeru uwalnia się coraz więcej jodu. Jod reaguje z utleniającymi grupami -OH i -SH aminokwasów budujących enzymy i białka strukturalne drobnoustrojów, w wyniku czego białka są unieczynniane lub niszczone. In vitro większość drobnoustrojów jest zabijana w ciągu mniej niż jednej minuty. W tym procesie jod zmienia kolor, z tego powodu intensywność koloru brązowego może być wykorzystana jako wskaźnik skuteczności działania. Nie występuje znana oporność drobnoustrojów na lek. Jod działa na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, wirusy, grzyby oraz niektóre pierwotniaki i zarodniki [15].

Wskazania

Ostre oraz przewlekłe zapalenie pochwy, zakażenia mieszane, zakażenia nieswoiste (bakteryjne zapalenie pochwy wywołane przez *Gardnerella vaginalis*) zakażenia rzęsiestkiem pochwowym (*Trichomonas vaginalis*). Profilaktyka zakażeń przed zabiegami chirurgicznymi oraz diagnostycznymi w obrębie pochwy.

Dawkowanie

Jedna globulka raz na dobę do 14 dni. W zakażeniach przewlekłych możliwe jest także stosowanie leku dwa razy na dobę oraz dłuższy okres leczenia.

Nie ma potrzeby przerywania leczenia nawet po wystąpieniu krwawienia miesiączkowego.

Przeciwwskazany u kobiet w ciąży i podczas karmienia piersią.

Ze względu na zawartość jodu, stosowanie leku może być ograniczone, ponieważ jod wchłonięty do organizmu może wywoływać nadczynność tarczycy u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy (pacjenci z wolem tarczycy, guzkami tarczycy lub innymi nieostrymi chorobami tarczycy). U tych pacjentów nie wolno stosować leku długotrwale.

Pałeczki kwasu mlekowego

W badaniu kontrolowanym placebo, z podwójną ślepą próbą i randomizacją wykazano, że stosowanie tabletek dopochwowych zawierających *L. Brevis*, *L. Salivarius* i *L.plantarum* może być skuteczne w zmniejszaniu dolegliwości towarzyszących bakteryjnemu zapalniu pochwy [16].

Po 7 dniach stosowania preparatu u wszystkich pacjentek otrzymujących pałeczki *Lactobacillus* odnotowano poprawę składu mikroflory i nie stwierdzono symptomów bakteryjnego zapalenia.

Podobne wnioski płyną z metaanalizy dokonanej przez Z. Wang, Y.He i Y. Zheng sprawdzającej skuteczność stosowania probiotyków w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy. Jak donoszą autorzy, taka terapia jest bezpieczna i wykazuje zarówno krótkotrwałe, jak i długotrwałe korzyści [17].

Grzybicze zapalenie pochwy

Kandydoza pochwy i sromu (VVC- ang. *vulvovaginal candidiasis*) to drugi co do częstości występowania problem intymny u kobiet. Szacuje się, że 75% z nich choć raz doświadczyło tego schorzenia będąc w wieku rozrodczym [18].

W zdecydowanej większości przypadków przyczyną dolegliwości jest nadmierna kolonizacja przez drożdżaka *Candida albicans*, w mniejszym stopniu za infekcje odpowiada *C. glabrata*.

Czynnikami ryzyka wystąpienia VVC są

- ciąża,
- cukrzyca,
- przyjmowanie doustnych leków antykoncepcyjnych
- noszenie obcisłej bielizny
- przebyta antybiotykoterapia
- zakażenie HIV

Do objawów zapalenia grzybiczego należą:

- świąd
- zaczerwienienie
- obrzęk
- upławy- serowate, bez zapachu
- pieczenie
- bolesność i podrażnienie warg sromowych w ciężkich przypadkach prowadzące do dysurii i dyspareunii.

Przebieg infekcji może być niepowikłany lub powikłany. O niepowikłanej kandydozie mówimy wtedy, gdy występuje ona rzadko, ma łagodny przebieg, a czynnikiem etiologicznym jest *C. albicans*. Powikłane przypadki to kandydoza wywołana przez gatunki inne niż *C. albicans*, o ciężkim przebiegu, a także infekcja w trakcie ciąży lub związana ze szczególnym stanem zdrowia, np. immunosupresją lub cukrzycą. Do powikłanej VVC należy zaliczyć także przypadki nawracającej kandydozy, którą definiuje się jako 4 lub więcej epizodów w ciągu roku.

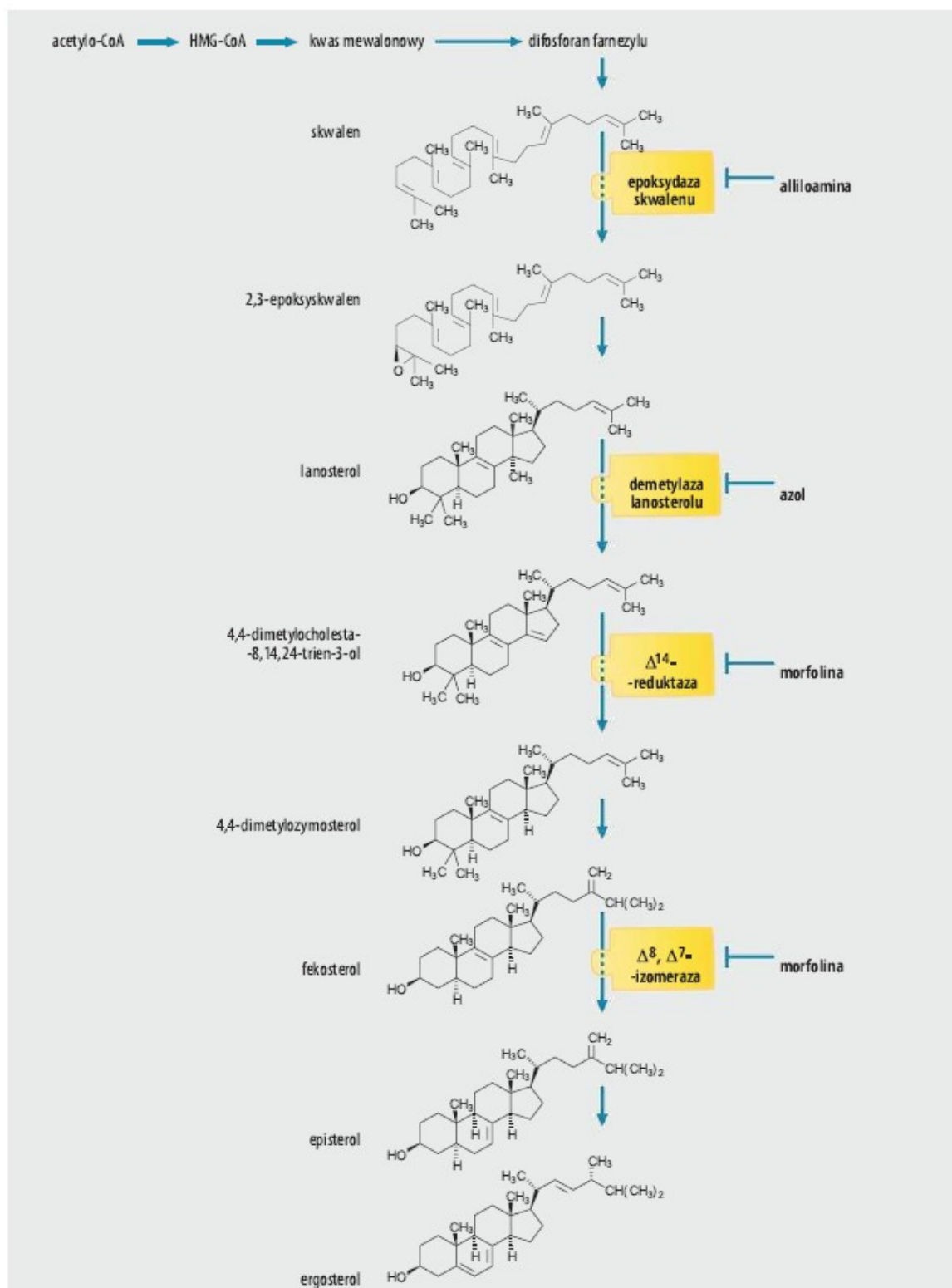
Leczenie infekcji niepowikłanych opiera się na doustnym podaniu flukonazolu lub itrakonazolu albo miejscowym stosowaniu leków azolowych takich jak klotrimazol, butokonazol, mikonazol, ekonazol bądź pochodnych polienowych- nystatyny czy natamycyny.

Preparaty o działaniu miejscowym zawierające wysoką dawkę leku osiągają wymaganą skuteczność już po jednokrotnej aplikacji.

Farmakoterapia infekcji powikłanych trwa dłużej i może wymagać równoległego podawania różnych leków, w tym leków przygotowywanych w aptece na indywidualne potrzeby pacjentki.

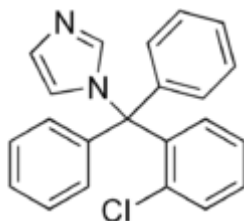
Pochodne azolowe

Pochodne azolowe działają grzybobstatycznie przez hamowanie biosyntezy ergosterolu – składnika błony komórkowej grzybów. Inhibicja 14- α -demetylasy lanosterolu zaburza prawidłową funkcję błony komórkowej. Dodatkowe mechanizmy niektórych leków, np. klotrimazolu, zwiększają skuteczność działania do grzybobójczego [19].



Hamowanie biosyntezy ergosterolu przez leki przeciwgrzybicze [19].

Klotrimazol



Klotrimazol w zależności od stężenia może działać grzybostatycznie lub grzybobójczo. Hamuje syntezę białek, tłuszczów, DNA i polisacharydów oraz uszkodza komórkowe kwasy nukleinowe i przyspiesza wydalenie potasu [20]. Może także hamować aktywność enzymów oksydacyjnych i peroksydacyjnych oraz biosyntezę triglicerydów i fosfolipidów w grzybach. W wyższych stężeniach powoduje uszkodzenie błon komórkowych za pomocą mechanizmów niezależnych od syntezy steroli. Klotrimazol stosowany w zakażeniach *Candida albicans* hamuje przekształcanie blastofory w inwazyjną formę grzybni. Zmiany czynności błon komórkowych są przyczyną śmierci komórek, a działanie zależy od stopnia narażenia drobnoustrojów na działanie leku.

Badania kliniczne wykazały, że w miejscowym leczeniu zakażeń klotrimazol jest tak samo skuteczny, jak inne pochodne imidazolu - ekonazol i ketokonazol.

Klotrimazol ma szeroki zakres działania przeciwdrobnoustrojowego. Hamuje rozwój i niszczy dermatofity (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*), drożdżaki (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*), grzyby dimorficzne (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*) i pierwotniaki (*Trichomonas vaginalis*). Działa także na niektóre bakterie Gram-dodatnie (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis*) i Gram-ujemne (*Bacteroides*). Nie wykazuje działania na *Lactobacillus*.

Ogólnie przyjmuje się, że po podaniu dopochwowym wchłania się 3-10% dawki.

Wskazania

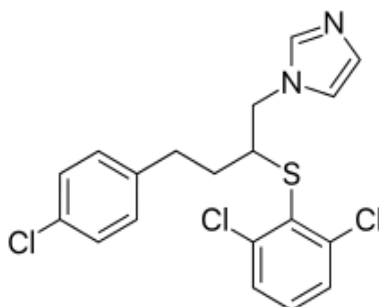
Klotrimazol w postaci tabletek dopochwowych stosuje się w zakażeniach drożdżakowych pochwy i sromu, w tym zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje odporne na nystatynę.

Dawkowanie

Dorośli 2 razy po 1 tabletkę 100mg przez 3 kolejne dni lub 1 tabletkę na dobę przez 6-7 dni lub kapsułka dopochwowa 500mg głęboko dopochwowo, w dawce jednorazowej, wieczorem.

Jeśli zakażenie obejmuje wargi sromowe i sąsiadujące okolice, w skojarzeniu z terapią dopochwową należy zastosować leczenie kremem.

Butokonazol

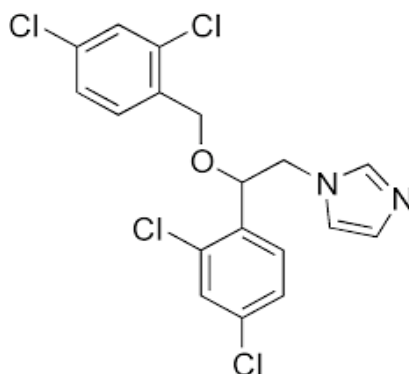


Butokonazol w postaci kremu dopochwowego o charakterze emulsji w/o jest uwalniany powoli i przez długi czas (około 4 doby). Z podanej dawki jedynie 1,7% wchłania się do krążenia ogólnego [21].

Lek działa skutecznie w zakażeniach pochwy wywołanych przez szczepy *Candida albicans*.

Zaleca się jednorazowe podanie 5g kremu, co odpowiada 100mg azotanu bukonazolu, najlepiej wieczorem.

Mikonazol

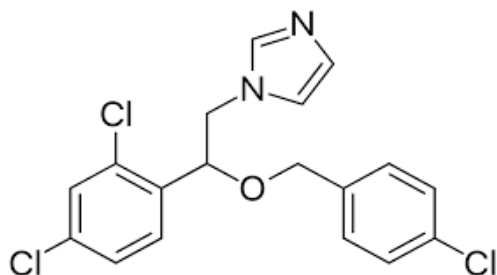


Mikonazol cechuje się szerokim spektrum działania przeciwko grzybom patogennym (w tym drożdżakom i dermatofitom) oraz posiada aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*) [22].

Dawkowanie

Stosuje się 1 tabletkę raz na dobę, wieczorem. Leczenie powinno trwać 15 dni.

Ekonazol



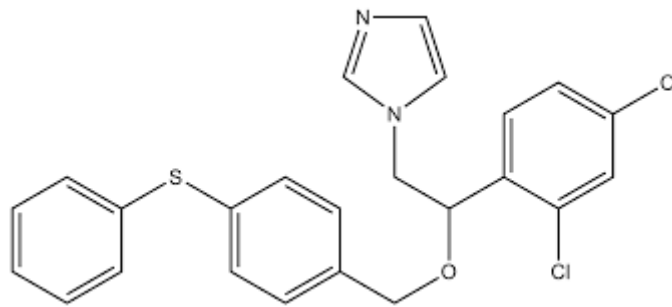
Azotan ekonazolu ma szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego. Działa na dermatofity, drożdżaki i grzyby pleśniowe. Wykazano również skuteczność kliniczną na bakterie Gram-dodatnie [23].

Wchłonięciu ulegało około 5- 7% podanej dawki w postaci kremu.

Wskazany jest w leczeniu grzybiczego zakażenia sromu i pochwy.

Dawkowanie: globulkę należy wprowadzać głęboko do pochwy, najlepiej w pozycji półleżącej, raz w ciągu doby, przed spoczynkiem nocnym, przez 3 kolejne dni. W razie nawrotu choroby lub pozytywnego wyniku posiewu tydzień po zakończeniu leczenia, kurację należy ponowić.

Fentikonazol



Oprócz wpływu na proces powstawania ergosterolu w komórkach grzyba, fentikonazol hamuje również uwalnianie kwaśnej proteazy przez *C.albicans* oraz blokuje cytochromową oksydazę i peroksydazę [24].

Fentikonazol ma szerokie działanie przeciwgrzybicze- in vitro wykazuje szerokie spektrum działania grzybobójczego i grzybobójczego na dermatofity (wszystkie z rodzaju *Trichophyton*, *Microsporum*) i drożdżaki (*Candida albicans*). In vivo powoduje wyleczenie grzybicy skóry wywołanej przez dermatofity i *Candida* u świnek morskich w ciągu 7 dni. Fentikonazol działa przeciwbakteryjnie na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne [25].

Wykazano działanie fentikonazolu in vitro i in vivo na *Trichomonas vaginalis*.

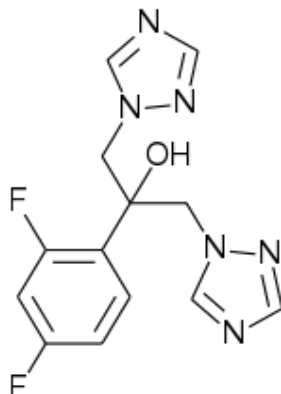
Wskazania

Drożdżycza błon śluzowych narządów płciowych (zapalenie sromu i pochwy, zapalenie pochwy, upławy). Leczenie zakażeń mieszanych pochwy.

Lek należy aplikować głęboko do pochwy wieczorem przed snem:

- w postaci kremu przez 6 kolejnych dni lub dwa razy na dobę - wieczorem przed snem oraz rano, przez 3 kolejne dni
- w postaci globulek w dawce 200mg przez 3 kolejne dni
- w postaci globulek w dawce 600mg jednorazowo

Flukonazol



Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem enzymów cytochromu P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków [26].

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na najbardziej powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Szczepy *C. glabrata* wykazują szeroki zakres wrażliwości, podczas gdy *C. krusei* są odporne na działanie flukonazolu.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo in vitro na *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, a także na endemiczne grzyby pleśniowe *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mechanizmy oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności na azole przeciwgrzybicze. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności, charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność in vivo oraz skuteczność kliniczną.

Notowano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans*, często o naturalnej oporności na flukonazol (np. *Candida krusei*). W zakażeniach takich może być konieczne zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwgrzybiczego.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku.

Wiązanie z białkami osocza jest małe (11–12%).

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalone jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Eliminacja Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej. Długi okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki produktu na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Wskazania do stosowania leczniczego flukonazolu są szerokie i obejmują:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych
- kokcydiodomikoza
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżyca pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowe zapalenie żołądka, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (onychomikoza), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Dawkowanie w ostrej drożdżycy pochwy i drożdżakowym zapaleniu żołądka:
jednorazowo 150mg doustnie

Dawkowanie w leczeniu i zapobieganiu nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w roku):
150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień. Dawkę podtrzymującą stosować przez 6 miesięcy.

Interakcje Flukonazolu:

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 oraz umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, stosowanych razem z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich leków i dokładnie kontrolować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (ok. 30 godzin).

Wzrost stężenia leku we krwi, nasilone działanie, zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz możliwa potrzeba dostosowania dawek zostały odnotowane dla następujących leków:

- fentanył, alfentanył
- amitryptylina, nortryptylina
- warfaryna
- midazolam
- triazolam
- karbamazepina
- amlodypina, nifedypina, werapamil
- celekoksyb
- cyklosporyna
- flurbiprofen, ibuprofen, naproksen, meloksykam, lornoksykam, diklofenak
- fenytoina
- sakwinawir
- glimepiryd, glipizyd, glibenklamid
- teofilina
- zydowudyna
- iwakaftor

Przy jednoczesnym stosowaniu flukonazolu z inhibitorami HMG-CoA zwiększa się ryzyko miopatii, szczególnie dla atorwastatyny i simwastatyny (metabolizowane przez CYP3A4) oraz fluwastatyny (CYP2C9). Nie odnotowano interakcji z prawastatyną, a dla rosuwastatyny jej ryzyko jest mniejsze.

Ze względu na wydłużanie odstępu QT i zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie flukonazolu i cyzaprydu oraz niezalecane połączenie z amiodaronem.

Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy.

Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do czynnego metabolitu, który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem.

Ryfampicyna jako induktor enzymatyczny zmniejsza stężenie flukonazolu i skraca jego okres półtrwania, dlatego konieczne może być zwiększenie jego dawki.

Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu.

Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

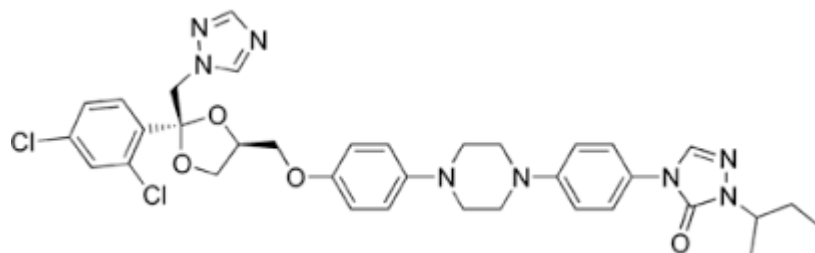
Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia mniejsze niż w osoczu. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki flukonazolu wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Częste działania niepożądane:

- zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowe
- ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności
- ból głowy
- wysypka

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest niskie przy dawce jednorazowej i zwiększa się w przypadku długotrwałego stosowania.

Itrakonazol



Badania in vitro wykazały, że itrakonazol hamuje wzrost wielu grzybów patogennych dla człowieka, w tym: dermatofitów (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*); drożdżaków (*Candida* spp., w tym *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.); *Aspergillus* spp.; *Histoplasma* spp. w tym *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei* oraz różnych innych drożdżaków i grzybów. Spośród drożdżaków *Candida* spp. najmniej wrażliwe na działanie itrakonazolu są *Candida krusei*, *Candida glabrata* i *Candida tropicalis*, przy czym niektóre z wyodrębnionych szczepów wykazują całkowitą oporność na działanie leku in vitro [27].

Maksymalne stężenie itrakonazolu w osoczu występuje od 2 do 5 godzin po podaniu doustnym. Farmakokinetyka itrakonazolu ma przebieg nieliniowy i lek kumuluje się po podaniu wielokrotnym.

Wchłanianie

Itrakonazol po podaniu doustnym szybko się wchłania. Maksymalne stężenie niezmiennego leku w osoczu występuje po upływie 2 do 5 godzin po podaniu doustnym itrakonazolu w kapsułkach. Bezwzględna biodostępność itrakonazolu po podaniu doustnym wynosi około 55%. Jest ona największa, jeśli kapsułki przyjmuje się bezpośrednio po obfitym posiłku.

Wchłanianie itrakonazolu w kapsułkach jest zmniejszone u pacjentów ze zmniejszoną kwaśnością soku żołądkowego, tj. u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego (np. antagoniści receptora H₂, inhibitory pompy protonowej) oraz u pacjentów z achlorhydrią wywołaną przez niektóre choroby. U tych pacjentów obserwuje się zwiększone wchłanianie itrakonazolu po podaniu na czczo, jeśli itrakonazol podawany jest z kwaśnym napojem (np. typu „cola” niedietetyczna). Gdy itrakonazol podawano w pojedynczej dawce 200 mg, na czczo, z niedietetyczną colą, po wcześniejszym leczeniu ranitydyną, antagonistą receptora H₂, jego wchłanianie było podobne jak po podaniu samego itrakonazolu.

Itrakonazol wiąże się z białkami osocza w 99,8%, zwłaszcza z albuminami.

Metabolizm

Itrakonazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. W badaniach in vitro stwierdzono, że izoenzym CYP3A4 odgrywa ważną rolę w metabolizmie itrakonazolu. Głównym

metabolitem jest hydroksyitrakonazol, który w warunkach in vitro wykazuje działanie przeciwgrzybicze porównywalne do itrakonazolu. Stężenia hydroksymetabolitu w osoczu są około dwukrotnie większe od stężeń itrakonazolu.

Itrakonazol jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP3A4. Inne substancje, które albo są metabolizowane tym samym szlakiem, albo zmieniają czynność CYP3A4, mogą wpływać na farmakokinetykę itrakonazolu. Podobnie itrakonazol może zmieniać farmakokinetykę innych substancji metabolizowanych tym samym szlakiem. Itrakonazol jest silnym inhibitorem CYP3A4 i glikoproteiny P.

Podobnie jak przy flukonazolu, zastosowanie itrakonazolu obejmuje różne zakażenia grzybicze, w tym także grzybicze zakażenia pochwy i sromu.

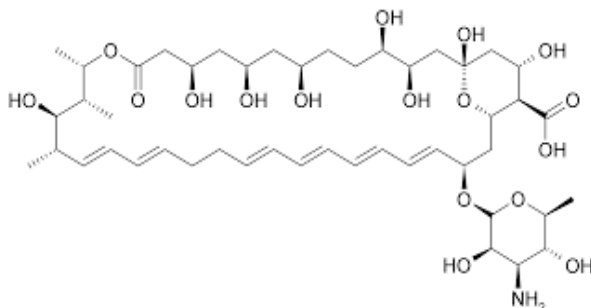
Dawkowanie w tym wskazaniu obejmuje podanie 200mg dwa razy na dobę przez 1 dzień lub 200mg raz na dobę przez 3 dni.

Działania niepożądane są rzadkie, a do najczęstszych należą ból głowy, nudności i ból brzucha.

Pochodne polienowe

Działanie grzybobójcze polega na oddziaływaniu części lipofilnej cząsteczki leku ze sterolami błony komórkowej grzyba, w wyniku czego dochodzi do utworzenia związku kompleksowego i powstania por. W tym miejscu kationy mogą opuszczać komórkę, a proces ten hamuje rozwój grzyba [19].

Nystatyna



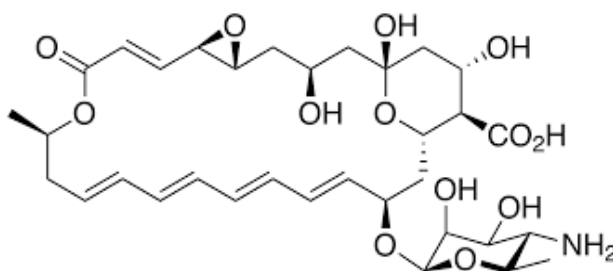
Spektrum jej działania obejmuje liczne grzyby i drożdżaki, w tym *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp. oraz *Aspergillus* spp. [28].

Nystatyna praktycznie nie wchłania się z pochwy.

Wskazania do stosowania to grzybica pochwy i sromu.

Pacjentki w wieku od 12 lat głęboko dopochwowo 1 – 2 tabletki na dobę, zazwyczaj przez 14 dni.

Natamycyna



Natamycyna działa miejscowo i nie wchłania się przez skórę ani przez błony śluzowe. Wskazania do stosowania to zakażenia pochwy wywołane przez drożdżaki *Candida albicans* [29]. Stosuje się jedną globulkę raz na dobę, na noc. Leczenie trwa od 3 do 6 dni.

Pochodne azolowe osłabiają działanie pochodnych polienowych, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania substancji z obu grup.

Rzęsistkowica

Rzęsistkowica jest uważana za najczęściej występującą niewirusową chorobę przenoszoną drogą płciową [30]. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że w 2008r. choroba ta osiągnęła poziom ponad 270 milionów przypadków, a w 2016r. dotyczyła 5,3% kobiet na świecie i 1,6% w samej Europie. Dokładne dane nie są znane ze względu na brak programu ścisłego nadzoru stwierdzanych infekcji.

Rzęsistek pochwowy (*Trichomonas vaginalis*) jest bardziej rozpowszechniony niż *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Treponema pallidum* razem wzięte.

Częstość występowania rzęsistkowicy zależy od populacji i jest różna w zależności od rejonu świata. Badania wykazały, że mieszkańcy Afryki oraz osoby pochodzenia afrykańskiego prezentują wyższy procent nosicielstwa niż ten wśród ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych. Najwyższy poziom odnotowano u afroamerykanek (do 51%) oraz u kobiet z Papui Nowej Gwinei (42,6%).

Do zarażenia rzęsistkiem dochodzi drogą kontaktu seksualnego. Możliwe jest także zakażenie dziecka w trakcie porodu.

Większość kobiet zarażonych rzęsistkiem pochwowym początkowo nie odczuwa dolegliwości (nawet 85% przypadków). U jednej trzeciej z nich objawy rozwiną się w ciągu 6 miesięcy od zarażenia i mogą obejmować:

- dysurię
- świąd i pieczenie warg sromowych
- występowanie ropnej, zielonkawej/ szarej/ żółto- szarej, piennej się wydzieliny o nieprzyjemnym zapachu,
- ból dolnej części brzucha,
- podrażnienie i zaczerwienienie błony śluzowej pochwy i warg sromowych
- krwawienie z pochwy lub cewki moczowej

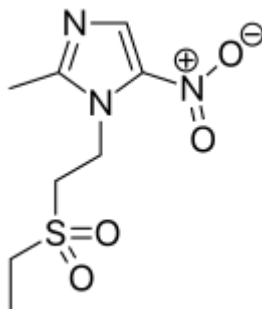
Krwawienie może się także pojawić po stosunku płciowym.

Podczas infekcji *Trichomonas vaginalis* pH pochwy wzrasta powyżej 5,0.

Podczas badania ginekologicznego widoczne są liczne niewielkie uszkodzenia nabłonka pochwy i szyjki macicy. Ostateczna diagnoza powinna być potwierdzona wynikiem badania preparatu pod mikroskopem.

Leczenie zakażenia *Trichomonas vaginalis* obejmuje obojga partnerów. Podstawę farmakoterapii stanowią pochodne nitroimidazolu: metronidazol (lek z wyboru) oraz tynidazol.

Tynidazol



Mechanizm działania przeciwpierwotniakowego i przeciwbakteryjnego tynidazolu polega na przenikaniu leku do komórki drobnoustroju i uszkodzeniu struktury lub zahamowaniu syntezy DNA.

Tynidazol działa przeciwpierwotniakowo i przeciwbakteryjnie. Działa na *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* i *Giardia lamblia*. Wykazuje również działanie na *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* oraz działa bakteriobójczo na większość bakterii beztlenowych, takich jak: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacterioides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. i *Veillonella* spp [31].

Po podaniu doustnym tynidazol szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Tynidazol przenika do wszystkich tkanek organizmu osiągając w nich stężenia terapeutyczne.

Tynidazol przenika przez barierę łożyska i do mleka kobiecego. Przenika również przez barierę krew-mózg.

Okolo 12% leku wiąże się z białkami osocza.

Wskazania

Leczenie wymienionych niżej zakażeń, wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje.

- Zakażenia bakteriami beztlenowymi, takie jak:
 - zakażenia wewnątrztrzewnowe: zapalenie otrzewnej, ropień;
 - zakażenia ginekologiczne: zapalenie błony śluzowej macicy, zapalenie błony mięśniowej macicy, ropień jajowodowo-jajnikowy;
 - posocznica;
 - zakażenia ran po zabiegach chirurgicznych;
 - zakażenia skóry i tkanki miękkiej;
 - zakażenia układu oddechowego: zapalenie płuc, ropniak, ropień płuc
- Niespecyficzne zapalenie pochwy
- Ostre wrzodziejące zapalenie dziąseł
- Rzęsistkowica układu moczowo-płciowego, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn

- Giardioza (lamblioza)
- Pełzakowica (ameboza) jelitowa
- Pełzakowy ropień wątroby
- Zakażenie *Helicobacter pylori*, występujące w chorobie wrzodowej dwunastnicy i żołądka, w połączeniu z innymi lekami

W profilaktyce zakażeń pooperacyjnych wywołanych przez bakterie beztlenowe, zwłaszcza po zabiegach na okrężnicy, żołądka i jelitach oraz zabiegach ginekologicznych.

Dawkowanie:

Niespecyficzne zapalenie pochwy

Dorośli 2 g tynidazolu (4 tabletki po 500 mg) jednorazowo. Większą skuteczność leczenia obserwowano po zastosowaniu 2 g tynidazolu (4 tabletki po 500 mg) na dobę w dawce jednorazowej podawanej przez 2 dni (całkowita dawka lecznicza 4 g).

Rzęsistkowica

Jeśli potwierdzi się zakażenie rzęsistkiem pochwowym, wskazane jest równoczesne leczenie partnerów seksualnych.

Dorośli 2 g tynidazolu (4 tabletki po 500 mg) jednorazowo.

Dzieci Od 50 do 75 mg/kg masy ciała jednorazowo.

W razie konieczności dawkę można powtórzyć.

Interakcje podobne do metronidazolu ze względu na podobieństwo w budowie:

- nasila toksyczne działanie alkoholu. Równoczesne spożywanie alkoholu może wywołać efekt disulfiramowy (uczucie gorąca, bóle brzucha, wymioty, tachykardia).
- może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych. Należy ściśle kontrolować czas protrombinowy i, jeśli to konieczne, odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego.

Działania niepożądane występują rzadko, mają lekkie lub umiarkowane nasilenie i najczęściej ustępują samoistnie.

Rekomendacje PTGiP w nieswoistym zapaleniu pochwy

W nieswoistym zapaleniu pochwy Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników rekomenduje stosowanie także innych, nieprzytoczonych dotąd antyseptyków, takich jak jony srebra, kwas borny, chlorheksydyna, jodopowidon i poliheksanid oraz pałeczek kwasu mlekowego w połączeniu z estriolem lub bez [32].

Jony srebra

Srebro hamuje podział komórkowy, uszkodza błonę komórkową i zaburza transport jonów, co prowadzi do śmierci komórki.

Srebro w cząsteczce TIAB (*titanum-argentum-benzoicum*) jest skuteczne wobec takich drobnoustrojów jak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (b hemolizujący z grupy B) *Chlamydia trachomatis*. Dodatkowo spektrum działania tej formy srebra obejmuje również patogeny charakteryzujące się wysoką antybiotykoopornością.

Kwas borny

W postaci globulek zalecany jest do terapii infekcji grzybiczych oraz profilaktyki bakteryjnego zapalenia pochwy u pacjentek z czynnikami ryzyka, zwłaszcza podczas antybiotykoterapii i w stanach hipiestrogenizmu.

Chlorheksydyna

Wykazuje działanie przeciwbakteryjne, polegające na uszkodzaniu błony komórkowej bakterii, co w konsekwencji doprowadza do zwiększenia jej przepuszczalności i rozpadu komórki. Zgodnie z zaleceniami, wykazuje skuteczność w leczeniu bakteryjnego zapalenia pochwy oraz może być stosowana w profilaktyce i jako leczenie wspomagające przed i po zabiegach ginekologicznych.

Lactobacillus + estriol

Skojarzenie podawania powyższych pałeczek kwasu mlekowego z estriolem zwiększa efekt działania regeneracyjnego pochwy, szczególnie w jej atroficznym zapaleniu w okresie okołomenopauzalnym oraz w leczeniu wspomagającym w hormonalnej terapii menopauzalnej (HTM).

Poliheksanid

Poliheksametylen biguanidu charakteryzuje się potrójnym mechanizmem działania:

- blokuje przyleganie mikroorganizmów do powierzchni
- zwiększa płynność i przepuszczalność błony komórkowej bakterii, co prowadzi do utraty jej integralności i ostatecznie do śmierci komórki

- hamuje metabolizm komórek bakterii, mając wyższą skuteczność w patologicznie podwyższonym środowisku pH, oraz skutecznie zapobiega ponownemu powstaniu biofilmu.

Poliheksametylen biguanidu nie generuje oporności bakteryjnej i redukuje liczbę bakterii, ale efekt ten nie dotyczy pałeczek kwasu mlekowego.

Wykazuje aktywność wobec bakterii beztlenowych (*Bacteroides spp.*, *Fusobacteria*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococci*, *Poryphyromonas spp.*)

Przykłady leków recepturowych stosowanych w zapaleniu pochwy:

Rp.

Neomycyni 0,2

Nystatyni 200 000j.m.

Acidi borici 0,03

Sacchari lactis 0,2

Olei cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Neomycyni 0,1

Metronidazoli 0,5

Nystatyni 200 000j.m.

Acidi borici 0,06

Olei cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Gentamycini 0,02

Nystatyni 200 000j.m.

Acidi borici 0,06

Linomagi liq. 0,4

Lactosae 0,4

Olei cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Neomycyni 0,1

Nystatyni 200 000j.m.

Vit. A oleosae 5000j.m.

Acidi borici 0,06

Lactosae 0,15

Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Clotrimazoli 0,5

Olei cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 1

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Metronidazoli 0,5

Acidi lactici 0,2

Nystatyni 200 000j.m.

Vit. A oleosae 10 000j.m.

Cacao olei q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Ciprofloxacini 0,2
Acidi borici 0,06
Lactosae 0,2
Gliceroli 0,2
Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Doxycyclini 0,09
Nystatyni 200 000j.m.
Vit. A 5000j.m.
Acidi borici 0,03
Lactosae 0,2
Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Clindamycyni 0,1
Acidi borici 0,06
Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Ciprofloxacini 0,3
Biseptoli 0,1
Clotrimazoli pulvis 0,1
Acidi borici 0,06
Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Chloramphenicoli 0,5
Nystatyni 200 000j.m.
Acidi borici
Hydrocortisoni aa 0,05
Olei Cacao q.s.

M. f. Globuli vaginalis

D.t.d. No 12

S. 1 globulkę na noc

Rp.

Clotrimazoli pulvis 1,0
Benzocaini 2,0
Lekobazae LUX ad 100,0

M. f. ung. [33]

Bibliografia

1. Ventolini G.: Progresses In vaginal microflora physiology and implications for bacterial vaginosis and candidiasis, *Womens Health* (2016) 12(3), 283- 291.
2. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C. S., Cone R. A.: The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health, *Research In Microbiology* 168 (2017) 782-792.
3. Amabebe E., Anumba D. O. C.: The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lacobacilli, *Frontiers In Medicine*, June 2018, Volume 5, Article 181.
4. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania probiotyku w tamponie *ellen*, *Ginekol Pol.* 2012, 83, 633-638.
5. Paladine H. L., Desai U. A.: Vaginitis: Diagnosis and Treatment, *American Family Physician*, Volume 97, Number 5, March 1, 2018.
6. Ma B., Forney L. J., Ravel J.: The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. *Annu Rev Microbiol.*, 2012; 66: 371- 389.
7. ChPL Metronidazol Polpharma, 500 mg, tabletki. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA.
8. ChPL Metronidazol Polpharma, 500 mg, tabletki dopochwowe. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA.
9. ChPL Gynalgin, 250 mg + 100 mg, tabletki dopochwowe Bausch Health Ireland Limited.
10. Murphy P. B., Bistas K. G., Le J. K.: Clindamycin. *StatPearls*.
11. ChPL DALACIN, 20 mg/g (2%), krem dopochwowy. Pfizer Europe.
12. ChPL Macmiror, 200 mg, tabletki powlekane. Polichem S.A.
13. ChPL Macmiror Complex 500, globulki. Polichem S.A.
14. ChPL Fluomizin, 10 mg, tabletki dopochwowe. GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
15. ChPL Betadine VAG, 200 mg, globulki. Egis Pharmaceuticals
16. Mastromarino P., Macchia S., Meggiorini L., Trinchieri V., Mosca L., Perluigi M., Midulla C.: Effectiveness of *Lactobacillus*- containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 67- 74.
17. Wang Z., He Y., Zheng Y.: Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, 3859.

18. Dovník A., Golle A., Novak D., Arko D., Takac I.: Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature, *Acta Dermatovenerol APA*, 2015;24:5-7.
19. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H. K., Menzel S., Ruth P.: *Farmakologia i toksykologia*.
20. ChPL Clotrimazolum GSK, 100mg, tabletki dopochwowe. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna.
21. ChPL GYNAZOL, krem dopochwowy. Gedeon Richter Plc.
22. ChPL Gyno-Femidazol, 100mg, tabletki dopochwowe. GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
23. ChPL Gyno-Pevaryl, 150mg, globulki. KowalskaJanssen-Cilag International NV.
24. Tumietto F., Giacomelli L.: Fenticonazole: an effective topical treatment for superficial mycoses as the first- step of antifungal stewardship program. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017; 21: 2749- 2756.
25. ChPL Gynoxin, krem dopochwowy. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
26. ChPL Flucofast, kapsułki twarde. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
27. ChPL Trioxal, 100mg, kapsułki twarde. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
28. ChPL Nystatyna VP, 100 000j.m., tabletki dopochwowe. Bausch Health Ireland Limited.
29. ChPL Pimafucin, 100mg, globulki. LEO Pharma.
30. Kissinger P.: *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:307.
31. ChPL Tinidazolum Polpharma, 500mg, tabletki powlekane. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
32. Zimmer M., Huras H., Kamiński P., Karowicz- Bilińska A., Drews K., Fuchs T., Pomorski M.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników- zastosowanie antyseptyków w przypadkach nieswoistych stanów zapalnych pochwy. *Ginekologia i Perinatologia praktyczna* 2020, tom 5, nr 2, str. 90-97.
33. *Receptariusz ginekologiczny*. Fagron sp. z o.o.