



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

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

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **prof. dr hab. Jan Kotarski** – Lublin
- **prof. dr hab. Tomasz Paszkowski** – Lublin
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba** – Tychy
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński** – Poznań

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

Zapalenia pochwy o mieszanej etiologii

Najczęstsze przyczyny zapaleń pochwy, które odpowiedzialne są łącznie za ponad 90% tych infekcji to: grzybica, rzęsistkowica i bakteryjna waginoza (ang. *Bacterial Vaginosis* – BV). Niedocenianą co do skali zjawiska postacią zapalenia pochwy jest tzw. mieszane zapalenie pochwy (ang. *mixed vaginitis* – MV), czyli sytuacja, w której stan zapalny wywołany jest złożoną florą patogenną obejmującą co najmniej dwie spośród takich grup patogenów jak: grzyby, bakterie i *Trichomonas vaginalis* (TV). Częstość występowania MV oceniona została przez Bohbota i wsp. na 32,2% [1]. Zapalenia pochwy o wieloczynni-

kowej etiologii występowały w tym materiale ponad trzykrotnie częściej niż BV. Autorzy tej pracy w konkluzji rekomendują, aby wobec dużego zróżnicowania etiologicznego przypadków objawowych zakażeń pochwy rozważyć leczenie pierwszego wyboru w postaci preparatów o jak najszerszym spektrum działania.

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

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

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

Nierzadko obraz kliniczny MV jest nietypowy odbiegający od klasycznych objawów rzęsistkowicy, grzybicy czy waginozy bakteryjnej. Nieuwzględnienie w diagnostyce różnicowej zapaleń pochwy o złożonym tle etiologicznym i w konsekwencji zastosowane jako leczenia pierwszego rzutu preparatu o zbyt wąskim spektrum działania, wydaje się stanowić jedną z głównych przyczyn niepowodzeń terapeutycznych w leczeniu tych infekcji [1]. Warto w tym kontekście przypomnieć, że wprawdzie czułość diagnozy co do postaci zapalenia pochwy wyłącznie w oparciu o kryteria kliniczne w porównaniu z wynikiem badania mikrobiologicznego wynosi aż 95% to swoistość takiej diagnozy wynosi zaledwie 13% [3].

Skuteczność nifuratelu i nystatyny w leczeniu zapaleń pochwy

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

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

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

W niedawno opublikowanym doniesieniu porównano przeciwbakteryjną aktywność *in vitro* nifuratelu w odniesieniu do bakterii dominujących w waginozie bakteryjnej (*Gardnerella vaginalis* i *Atopobium vaginae*) w porównaniu z antybiotykami najczęściej używanymi w leczeniu BV tj. metronidazolem i klindamycyną [10]. Okazało się, że nifuratel wykazuje szersze spek-

trum działania antybakteryjnego i większą aktywność przeciwko *G. vaginalis* i *A. vaginae*, niż metronidazol i porównywalną do klindamycyny. W odróżnieniu od klindamycyny, nifuratel nie wykazał w tym badaniu aktywności w stosunku do szczepów *Lactobacillus*. Wyniki tego badania sugerują, że nifuratel stanowi uzasadniony wybór jako lek pierwszego rzutu w leczeniu waginozy bakteryjnej. Polattii w niedawno opublikowanej pracy wnioskuje wręcz, iż nifuratel jest najlepszą opcją terapeutyczną BV [11]. Wniosek ten oparto na spostrzeżeniu wyjątkowej skuteczności nifuratelu w odniesieniu do *Atopobium vaginae*, bakterii stwierdzanej w ok. 80% przypadków BV, której obecność w pochwie jest prawdopodobnie odpowiedzialna za większość przypadków niepowodzeń terapeutycznych przy użyciu najczęściej używanych w leczeniu antybiotyków jakimi są metronidazol i klindamycyna. Szacuje się, że w ok. 30% przypadków po standardowym leczeniu BV występują nawroty objawów tej dysbakteriozy. Ostatnie lata przyniosły szereg doniesień sugerujących przyczyny niepowodzeń standardowego leczenia BV. Shopova i wsp. wykazali oporność szczepów *Gardnerella vaginalis* na metronidazol w 66% przypadków a na klindamycynę w 18% przypadków [12]. Tomusiak i wsp. poddali szczegółowej analizie mikrobiologicznej 67 szczepów *Gardnerella vaginalis* wyizolowanych od 604 kobiet zamieszkujących teren Polski południowo-wschodniej [13]. Tylko 31,3% szczepów *G. vaginalis* wykazywało lekowrażliwość w stosunku do metronidazolu. Mendling i wsp. poddali metaanalizie dotychczas opublikowane wyniki badań porównujące skuteczność nifuratelu i metronidazolu w leczeniu zakażeń pochwy/sromu [14]. Skuteczność obu tych substancji w całości badanej populacji (1777 kobiet) okazała się porównywalna (odpowiednio 88,5 i 90,0-procentowe wskaźniki wyleczeń przy użyciu nifuratelu i metronidazolu). W przypadkach mieszanych infekcji pochwy (TV+Candida, TV+AV lub BV+AV) skuteczność nifuratelu okazała się w tym badaniu znamienne wyższa niż metronidazolu [14].

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

Nystatyna posiada szerokie spektrum działania przeciwgrzybicznego. Jest aktywna w niskich dawkach na liczne szczepy grzybów, spośród których najbardziej wrażliwe na działanie tego antybiotyku są: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae* oraz *Cryptococcus neoformans* [7]. Zastosowanie w leczeniu kandydozy pochwy/sromu dopochwowych preparatów nystatyny zawierających od 100 000 do 200 000 IU tego antybiotyku przez co najmniej 7 dni daje kliniczny wskaźnik wyleczeń od 90 do 100% [15].

Nystatyna jest lekiem dobrze tolerowanym o bardzo korzystnym profilu bezpieczeństwa. Nie wykazuje działania teratogennego, co powoduje, że jest jednym z nielicznych leków przeciwrzybiczych dopuszczonych do stosowania w ciąży. Opublikowane w roku 2012 badanie porównujące kliniczną skuteczność nystatyny i flukonazolu w leczeniu kandydozy pochwy wykazało nieznamienne różne wskaźniki skuteczności zastosowania obu tych leków (wskaźnik wyleczeń przy użyciu nystatyny wynosił 74%). Różnicę na korzyść flukonazolu wykazano jedynie w odniesieniu do przypadku kandydozy powodowanej przez szczepy rodzaju *Candida*, inne niż *C. albicans* [16].

Badania nad skutecznością preparatu Macmiror Complex 500®

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

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

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

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

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

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

Podsumowanie

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

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

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

- możliwość indywidualnego dopasowania sposobu podawania dopochwowego leku dzięki dostępności na rynku zarówno globulek dopochwowych, jak i maści z aplikatorem.

Piśmiennictwo

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