



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **na temat zastosowania flukonazolu w leczeniu zakażeń grzybiczych pochwy i sromu**

Zespół Ekspertów PTG na spotkaniu w dniu 4 kwietnia 2012 roku w Warszawie w składzie:

- **prof. dr hab. Romuald Dębski**
– Warszawa
- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
– Łódź
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**
– Lublin
- **prof. dr hab. Ryszard Poręba**
– Tychy
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań

na podstawie dostępnego piśmiennictwa dokonał analizy skuteczności zastosowania doustnej postaci preparatu fluconazol w leczeniu ostrej postaci grzybiczego zapalenia pochwy i sromu spowodowanego drożdżakami.

Zakażenia grzybicze stanowią jeden z najczęstszych powodów występowania dolegliwości zmuszających pacjentkę do wizyty u ginekologa. Brak skuteczności leczenia tego zakażenia powoduje ciągłe poszukiwanie odpowiedniej drogi podania, dawki i czasu stosowania preparatów przeciwgrzybiczych.

Doustna droga podania leków przeciwgrzybiczych może wiązać się z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, wzrostem stężeń enzymów wątrobowych, bólami głowy i wchodzeniem w interakcje z innymi lekami. Leczenie miejscowe powodować może miejscowe odczyny uczuleniowe, reakcje kontaktowe i nie dawać trwałego efektu terapeutycznego.

Obecnie w leczeniu ostrej infekcji drożdżakowej dotyczącej sromu i pochwy stosuje się antybiotyki polienowe lub azole. Azole wykazują wysoką aktywność grzybobójczą, a flukonazol należy do trzeciej generacji leków tej grupy.

Mechanizm i spektrum działania

Mechanizm działania flukonazolu opiera się działaniu statycznym wobec grzybów przez wybiórcze hamowanie aktywności 14 alfa-demetylasy lanosterolowej cytochromu P-450. Specyficzność działania tego leku zmniejsza efekty uboczne w odniesieniu do metabolizmu cholesterolu, hormonów sterydowych w porównaniu do innych preparatów.

Spektrum działania flukonazolu to drożdżaki z rodzaju *Candida* [*albicans*, *parapsilosis*, *tropicalis*], *Cryptococcus neoformans* a w stężeniach terapeutycznych <8 mikrogramów/ml działa na *Candida*: *lusitaniae*, *kephyr*, *dubiliensis*, *guilliermondi*. W zakażeniu *Candida glabrata* w przypadku braku oporności na preparaty azolowe konieczne jest stosowanie stężeń 16-32 mikrogramów/ml i dłuższy czas terapii. Flukonazol okazał się również skuteczny w leczeniu zakażeń *Blastomycosis*, czy *Histoplasosis capsulatum*.

Właściwości preparatu

Flukonazol stosowany w formie doustnej wykazuje dobrą rozpuszczalność w wodzie, brak efektu pierwszego przejścia oraz dobrą biodostępność uzyskaną dzięki osłabionemu wiązaniu się z białkami osocza. Stężenie terapeutyczne leku wynoszące $>0,5$ mikrogramów/ml osiągnięte jest już po godzinie od podania doustnego. Okres półtrwania leku wynoszący do 25 godzin pozwala na utrzymanie stężenia terapeutycznego leku w tkankach przez 72 godziny, a w wydzielinie pochwowej nawet przez 96 godzin, umożliwiając zastosowanie jednorazowej dawki leku.

Zastosowanie jednorazowej doustnej dawki wynoszącej 150 mg pozwoliło na uzyskanie wyleczenia u około 85% kobiet z ostrą grzybicą drożdżakową, a u 13% jednakże doszło do nawrotu zakażenia. Zniesienie objawów następuje średnio po około 22 godzinach od zastosowania tego leku, a najpóźniej po 46.

Jednorazowa dawka od 50 do 200 mg nie powoduje obniżenia profilu bezpieczeństwa dla organizmu ludzkiego, a toksyczność narządowa wobec wątroby w postaci ryzyka łagodnej degeneracji pojawia się przy wydłużeniu czasu terapii i zwiększeniu dawki leku dając duży margines bezpieczeństwa. Dawki toksyczne mogą spowodować zaburzenia rytmu serca i wydłużenie odcinka QT.

Wpływ na mutagenność

Nie potwierdzono mutagennego wpływu flukonazolu w badaniach *in vitro* z limfocytami ludzkimi nawet w stężeniach 1000 mikrogramów/ml. Nie wykazano również działania karcinogenego wobec myszy po zastosowaniu dawek do 7 razy wyższych od terapeutycznych przez okres 24 miesięcy. Zastosowanie w dawkach znacznie przekraczających stężenia terapeutyczne flukonazolu może zwiększać ryzyko powstania aberracji chromosomalnych.

Ryzyko zastosowania flukonazolu w ciąży

Zastosowanie wysokich dawek flukonazolu doustnie podczas ciąży może dawać efekt teratogeny i kardiotoksyczny. W badaniach na zwierzętach potwierdzono teratogenne działanie przy stosowaniu dawek wyższych niż 175 mg/kg oraz wpływ na metabolizm estrogenów. Wśród opisywanych anomalii rozwojowych u noworodków kobiet przyjmujących flukonazol opisano zaburzenia rozwoju kości długich, przedwczesne zarośnięcie szwów czaszki, zrośnięcie stawów paliczkowo-śródręczowych oraz nieprawidłowości w budowie ucha środkowego.

Opisano również prawidłowy przebieg ciąży u kobiet, które przyjęły pojedynczą dawkę leku w okresie prekonceptyjnym lub na początku ciąży nie obserwując wzrostu ryzyka pojawienia się wad rozwojowych oraz nieprawidłowego przebiegu ciąży.

Brak jest jednoznacznych dowodów na niekorzystny wpływ przyjmowania flukonazolu na rozwój ciąży, ale nie jest to zalecany sposób postępowania w zakażeniach grzybiczych pochwy u kobiet ciężarnych.

Karmienie piersią

Nie potwierdzono niekorzystnego działania flukonazolu przyjmowanego przez matkę na noworodka. Flukonazol przedostaje się do pokarmu matki osiągając w nich około 85% wartości stężenia osiąganego w surowicy krwi. Decyzja o zastosowaniu flukonazolu u kobiet karmiących powinna być podejmowana w oparciu o rozważenie korzyści terapeutycznych i ewentualnego ryzyka dla dziecka.

Bezpieczeństwo zastosowania

Na podstawie dostępnych badań klinicznych potwierdzono dobrą tolerancję flukonazolu stosowanego doustnie. U kobiet przyjmujących flukonazol w dawce 150 mg objawy uboczne opisano u 5 do 20 % leczonych. Brak było poważnych działań niepożądanych a opisywane dolegliwości to bóle głowy, nudności, zawroty głowy, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne. Opisano również jeden przypadek wstrząsu anafilaktycznego u kobiety z alergią na flukonazol.

Skuteczność

Uzyskano skuteczność terapeutyczną jednorazowej dawki doustnej 150 mg flukonazolu w leczeniu pierwotnej ostrej grzybicy pochwy, nawrotowej i przewlekłej przy 0,1% pacjentek zgłaszających objawy nietolerancji leku.

Flukonazol nie powinien być stosowany w przypadkach nietolerancji na ten lek, podczas jednoczesnego przyjmowania cisapridu, astemizolu, terfenedyny, pimozyd, quinidyny - leków metabolizowanych przez izozym C29 cytochromu P450 i CYP3A4.

Flukonazol wykazuje również interakcje z innymi lekami – blokerami kanału wapniowego, antykoagulantami, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, niektórymi lekami psychotropowymi i wieloma innymi.

Podsumowanie

Flukonazol jest skutecznym lekiem przeciwgrzybiczym stosowanym w pojedynczej lub powtarzalnej dawce doustnej w leczeniu drożdżakowego ostrego zapalenia sromu i pochwy. Leczenie to nie wymaga monitorowania laboratoryjnego a objawy uboczne występują rzadko i zwykle nie są silnie wyrażone. Ryzyko teratogenności jest niewielkie przy stosowaniu dawki jednorazowej.

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

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

Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że żaden z członków panelu ekspertów nie zgłasza konfliktu interesów w związku z powstaniem niniejszego opracowania.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Piśmiennictwo

- Buitrón García-Figueroa R, Araiza-Santibáñez J, Basurto-Kuba E, Bonifaz-Trujillo A. *Candida glabrata*: an emergent opportunist in vulvovaginitis. *Cir Cir*. 2009, 77, 423-427.
- Ono F, Yasumoto S. Genital candidiasis. *Nihon Rinsho*. 2009, 67, 157-161.
- Kim CY, Kim JG, Oh CW. Fluconazole induced fixed drug eruption. *Ann Dermatol*. 2011, 23, 1:S1-3.
- Sekhvat L, Tabatabaai A, Tezerjani FZ. Oral fluconazole 150 mg single dose versus intra-vaginal clotrimazole treatment of acute vulvovaginal candidiasis. *J Infect Public Health*. 2011, 4, 195-199.
- Martins H, da Silva M, Paiva L, [et al.]. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species. *Acta Derm Venereol*. 2012, 92, 78-82.
- Beikert F, Le M, Koeninger A, [et al.]. Recurrent vulvovaginal candidosis: focus on the vulva. *Mycoses*. 2011, 54, e807-e810.
- Genital Candidiasis. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Bacterial and Mycotic Diseases, http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/candidiasis_gen_g.htm Accessed on March 26, 2008.
- 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.
- 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.
- Nurbhai M, Grimshaw J, Watson M, [et al.]. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008, 1. CD002845. DOI: 10.1002/14651858.CD002845.pub2.
- Watson M, Bond C. Evidence-based guidelines for non-prescription treatment of vulvovaginal candidiasis (VVC). *Pharm World Sci*. 2003, 254, 129-134.
- Cha R, Sobel J. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004, 2, 357-366.
- Reyes C, Edelman D, Bruin M. Clinical experience with single-dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the world-wide database. *Int J Gynecol Obstet*. 1992, 37, 9-15.
- Somchit N, Norshahida A, Hasiah A, [et al.]. Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study. *Hum Exp Toxicol*. 2004, 23, 519-525.
- Yoshiyama Y, Kanke M. Toxic interactions between fluconazole and disopyramide in chick embryos. *Biol Pharm Bull*. 2005, 28, 151-153.
- Tiboni G, Giampietro F. Murine teratology of fluconazole: evaluation of developmental phase specificity and dose dependence. *Pediatr Res*. 2005, 58, 94-99.
- Lopez Rangel E, Van Allen M. Prenatal exposure to fluconazole: An identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res*. 2005, 73, 919-923.
- Norgaard M, Pedersen L, Gislum M, [et al.]. Maternal use of fluconazole and risk of congenital malformations: a Danish population-based cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008, 62, 172-176.
- Patel D, Gillespie B, Sobel J, [et al.]. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of prospective cohort study. *AJOG*. 2004, 190, 644-653.
- Pitsouni E, Iavazzo Ch, Falagas M. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trial. *AJOG*. 2008, 198, 153-160.
- 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-e7.
- Jick S. Pregnancy outcome after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy*. 1999, 19, 221-222.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące leczenia drożdżakowych zakażeń sromu i pochwy u ciężarnych. *Ginekologia po Dyplomie*. 2008, 1, 90-92.
- Briggs G, Freeman R, Yaffe S. Fluconazole. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 726-732.
- Diflucan – product label. Revised March 2008. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed on September 8, 2008
- Yuzbasioglu D, Unal F, Yilmaz S, [et al.]. Genotoxicity testing of fluconazole in vivo and in vitro. *Mutat Res*. 2008, 649, 155-160.
- Mendling W, Krauss C, Fladung B. A clinical multicenter study comparing the efficacy and tolerability of topical combination therapy with clotrimazole (Canesten, two formats) with oral single dose fluconazole (Diflucan) in vulvovaginal mycoses. *Mycoses*. 2004, 47, 136-142.
- Del Punzio C, Garutti P, Mollica G, [et al.]. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003, 106, 193-197.
- Elo H. Fatal bradyarrhythmia (slow atrial fibrillation) and shock possibly caused by a single dose of fluconazole. *Eur J Pharm Sci*. 2006, 28S, S20-S39.
- Turrentine M. Single-dose fluconazole for vulvovaginal candidiasis - Impact on prothrombin time in women taking warfarin. *Obstet Gynecol*. 2006, 107, 310-313.