



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

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

- **prof. dr hab. Tomasz Niemiec**  
– Warszawa
- **prof. dr hab. Krzysztof Drews**  
– Poznań
- **prof. dr hab. Jan Kotarski**  
– Lublin
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**  
– Łódź
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**  
– Poznań
- **dr Jacek Tomaszewski**  
– Lublin
- **dr Witold Ziemniak**  
– Kraków

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacjentki z nierozpoznaną kandydozą przewodu pokarmowego częściej uskarżają się na niespecyficzne dolegliwości o charakterze pobołowań, wzdęć, przelewania treści pokarmowej, uczucia pełności czy biegunek fermentacyjnych. Obecność w 1g kału poniżej  $10^3$  jednostek tworzących kolonie drożdży uznaje się za normę. Stwierdzenie obfitego wzrostu (powyżej  $10^5$  i powyżej komórek grzybów w 1g kału) świadczy o nadkażeniu grzybiczym jelit, i przy obecności objawów klinicznych, daje podstawę do rozpoznania drożdżycy przewodu pokarmowego, często współistniejącej z rVVC. Jednakże, badanie mykologiczne kału stanowi narzędzie diagnostyczne o ograniczonej czułości/swoistości i służy jedynie do przybliżonej, szacunkowej oceny ilościowej/jakościowej mykobiocenozy jelita grubego. Metoda ta może być użyteczna w sytuacjach wątpliwych klinicznie przy podejmowaniu decyzji o wyborze niestandardowego schematu leczenia przeciwdrożdżakowego u kobiet z rVVC. Terapia empiryczna, czy nawet ustalona na podstawie identyfikacji szczepu grzyba, bez oznaczenia lekowrażliwości, często prowadzi do niepowodzenia terapeutycznego i selekcji szczepów opornych na dostępne leki p/grzybicze. Za przewlekłą kandydozę przewodu pokarmowego prowadzącą do wznowy VVC mogą odpowiadać przyczyny inne niż choroby systemowe czy leczenie immunosupresyjne/cytostatyczne.

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

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

U pacjentek z rVVC często stwierdza się nieprawidłowe nawyki żywieniowe (preferowanie pokarmów wysokoprzetworzonych, bogatych w konserwanty, chlorowanie wody, znikome spożycie kiszonek/produktów mlecznych przetworzonych przez bakterie fermentacyjne), a w wywiadzie przedmiotowym – nieracjonalna długoterminowa antybiotykoterapia, często wielolekowa oraz przebyte procedury stomatologiczne z zastosowaniem graftów (implanty, protezy, mostki, aparaty korekcyjne), na których kolonie drożdży tworzą strukturę biofilmu [9].

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

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

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

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

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

## Leczenie nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu

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

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

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

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

Flukonazol zastosowany u ludzi w jednorazowej dawce 200 mg charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa. W badaniach na zwierzętach doświadczalnych nie odnotowano epizodów śmiertelnego zatrucia po podaniu leku w dawce 1000 mg/kg. Toksyczność flukonazolu jest zależna od dawki i czasu terapii a lek wykazuje mniejsze działanie uszkodzające wątrobę w porównaniu do ketokonazolu. Niska toksyczność flukonazolu przy jego wysokim potencjale działania przeciwgrzybicznego wskazuje na wysoki margines bezpieczeństwa terapii [19].

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

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



Leczenie kolejnych epizodów VVC suboptymalnym, pod względem dawki i czasu trwania terapii, schematem opartym na flukonazolu, prowadzi do wykształcenia oporności na ten lek przez uprzednio wrażliwe szczepy *Candida* [15]. Donders i wsp. rekomendują u kobiet z rVVC zwiększenie terapeutycznej dawki flukonazolu do 200mg/dobę, a następnie indywidualizację schematu leczenia w zależności od uzyskanego efektu klinicznego [20].

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

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

## Piśmiennictwo

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