

## Vulvovaginalna kandidoza

### *Vulvovaginal Candidiasis*

Deni Karelović<sup>1</sup>, Lukrecija Karelović<sup>2</sup>, Joško Zekan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>KBC Split

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

<sup>2</sup>Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Split

21000 Split, Spinčićeva 1

<sup>3</sup>KBC Zagreb

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Petrova 13

**Sažetak** Vulvovaginalna je mikoza, nakon bakterijske, najčešća vaginalna infekcija. Česta je bolest mladih žena i nalazi se u 15-30% simptomatskih žena koje posjećuju liječnika. Prevalencija u općoj populaciji iznosi 5-15%. Najčešći uzročnik je *Candida albicans* i odgovorna je za 80-92% epizoda vulvovaginalne mikoze. Vulvovaginalna kandidoza nije spolno prenosiva bolest. *Candida* spp. čini dio fiziološke flore rodnice u 20-50% zdravih asimptomatskih žena. Glavni simptom je svrbež, s malo vaginalnog sekreta ili bez njega koji je tipično bijel, grudast i sirast. Mogu biti prisutni i bolnost, nadražaj, pečenje, disurija i dispareunija. Dijagnoza se postavlja nalazom gljive na mokrom preparatu iscjetka s dodatkom 10%-tnog kalijeva hidroksida. Mikroskopija je lažno negativna u 50% bolesnica s potvrđenom vulvovaginalnom kandidozom. Potrebno je napraviti kulturu bolesnicama s karakterističnim simptomima i negativnom mikroskopijom. Asimptomatska kolonizacija nije indikacija za liječenje. Vrsta i trajanje liječenja simptomatske bolesti određuju se temeljem osnovne podjele na nekomplicirani i komplicirani oblik bolesti. Nekomplicirani se oblik podjednako uspješno liječi lokalnim i sistemskim lijekovima. Optimalno je liječenje jednokratna primjena oralnog flukonazola (Zenafluk®, PLIVA) u dozi od 150 mg. Komplicirane infekcije liječe se dulje.

**Ključne riječi:** mikoza, *Candida*, infekcija, kolonizacija, vulvovaginalna kandidoza, kandidni vulvovaginitis

**Summary** Following bacterial, vulvovaginal mycosis is the most common vaginal infection. It is a common disease in young women, found in about 15% to 30% of symptomatic women visiting a clinician. The overall prevalence of the disease is estimated at 5% to 15%. The most common causative agent is *Candida albicans*, responsible for 80% to 92% of episodes. Vulvovaginal mycosis is not considered a sexually transmitted disease. *Candida* spp. form part of normal vaginal flora in 20% to 50% of healthy asymptomatic women. The dominant symptom is pruritus with little or no discharge. When present, vaginal discharge is characteristically white, clumpy and curd-like. Other possible symptoms include pain, irritation, vulvar burning, dysuria and dyspareunia. Diagnosis is made by finding yeast on a wet mount of the discharge, adding 10% potassium hydroxide. Microscopy is negative in up to 50% of patients with confirmed vulvovaginal candidiasis. A culture is necessary in patients with characteristic symptoms and negative microscopy. Asymptomatic colonisation is not an indication for treatment. We differentiate between uncomplicated and complicated forms of the disease, and the type and duration of treatment are based on this classification. Uncomplicated forms are equally well treated by vaginal and oral preparations. The optimal treatment is oral fluconazole (Zenafluk®, PLIVA) in a single 150 mg dose. Complicated infections require longer courses of treatment.

**Key words:** mycosis, *Candida*, infection, colonisation, vulvovaginal candidiasis, *Candida* vulvovaginitis

### *Epidemiologija*

Epidemiološki su podaci nepotpuni, jer se bolest ne prijavljuje, često se rutinski dijagnosticira bez potvrde mikroskopijom ili kulturom, a sve veća dostupnost antimikotičkih lijekova u slobodnoj prodaji dodatno otežava epidemiološke studije. Prevalencija vulvovaginalne kandidoze (engl. *Vulvovaginal candidiasis* – VVC) u općoj populaciji procjenjuje se na 5-15% (1). VVC je nakon bakterijske najčešći oblik vaginalne infekcije i čini trećinu svih vaginitisa.

Najčešći je uzročnik *Candida albicans*. *Candida* species čini dio fiziološke flore donjeg dijela spolnog sustava u 20-50% zdravih asimptomatskih žena (2). To je česta bolest u odraslih i pogađa većinu žena barem jednom tijekom života, najčešće u reproduktivnoj dobi (3). U populaciji premenopausalnih žena njih 75% ima barem jednu epizodu VVC-a tijekom života (4), a 45% ima dvije ili više. VVC nije spolno prenosiva bolest, ipak učestalost bolesti drastično raste u 20-im godinama života kada većina žena započinje spolnu aktivnost (3). Vrh incidencije nastupa u trećem i četvrtom desetljeću, a opada u žena starijih od 40 godina (4).

## Mikrobiologija

Porodica *Candida* obuhvaća oko 200 vrsta. Najčešći uzročnici VVC-a prikazani su u tablici 1. *Candida albicans* najčešći je uzročnik vulvovaginalne mikoze, koja uzrokuje 80-92% VVC-a (1). U posljednje vrijeme uočen je porast učestalosti vaginoza uzrokovanih drugim vrstama roda *Candida*, osobito *C. glabrata*. Uzrok tomu mogla bi biti sve veća dostupnost antimikotičkih lijekova u prodaji, terapijski režimi održavanja te jednokratno liječenje antimikotcima. Rijetki uzročnici gljivičnog vaginitisa jesu *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* i *C. krusei*. Sve vrste porodica *Candida* daju slične vulvovaginalne simptome koje je klinički gotovo nemoguće razlikovati, ali *C. glabrata* i *C. parapsilosis* češće uzrokuju blage oblike bolesti. *Non-albicans* vaginitis češće je otporan na liječenje (2, 5).

Tablica 1. Najčešći uzročnici VVC-a

- *Candida albicans* 80-92% VVC-a
- *Candida glabrata*
- *Candida tropicalis*
- *Candida parapsilosis*

## Patogeneza

*Candida* vjerojatno dopijeva u rodnicu migracijom iz rektuma kroz perianalno područje (6). Kulture probavnog sustava i rodnice često pokazuju identične sojeve, što govori u prilog podrijetlu infekcije iz rektuma. Ipak, VVC često rekurira u žena u odsutnosti istodobno pozitivnih rektalnih kultura. U 20-25% žena vaginalne kulture ponovno postaju pozitivne tijekom 30 dana od klinički učinkovitog antimikotičnog liječenja. U više od dvije trećine slučajeva radi se o identičnim sojevima. Ovaj podatak govori u prilog vaginalnom izvoru infekcije. Moguće je da mali broj mikroorganizama perzistira u rodnici te se ponovno pojavljuje tjednima ili mjesecima kasnije. Prijenos na zdravu osobu moguć je tijekom spolnog odnosa. Ipak, uloga seksualnog prijenosa u patogenezi infekcije ostaje nepoznata. Spolni partneri inficiranih žena 4 su puta češće kolonizirani (7). Sporadične epizode vulvovaginalne kandidoze ne povezuju se s ukupnim brojem spolnih partnera i odnosa, ali se povezuju s orogenitalnim i rjeđe anogenitalnim spolnim odnosom (3).

## Predisponirajući čimbenici

Sporadične epizode VVC-a mogu se pojaviti i bez poznatoga precipitirajućeg čimbenika (3). Ipak, postoji niz inkriminiranih predisponirajućih čimbenika. To su: povišenje razine glukoze (loše regulirana šećerna bolest), antimikrobno liječenje (u 1/4-1/3 bolesnica), visoke razine estrogena (npr. kontraceptivi s visokom dozom estrogena), trudnoća, korisnice uterino guloška, receptivni oralni seks, uzimanje kortikosteroida, imunosupresivni lijekovi, AIDS, smanjena rezistencija zbog bolesti, naslijeđeni poremećaji imunite- ta, radijacija, abnormalnosti lokalnoga sluzničnog imunite- ta i genska predispozicija (tablica 2) (8).

Tablica 2. Predisponirajući čimbenici vulvovaginalne kandidoze

- loše regulirana šećerna bolest
- antimikrobno liječenje
- visoke razine estrogena (kontraceptivi s visokom dozom estrogena)
- trudnoća
- korisnice uterino guloška
- receptivni orogenitalni seks
- liječenje kortikosteroidima
- liječenje imunosupresivima
- AIDS
- smanjena rezistencija zbog bolesti
- naslijeđeni poremećaji imunite- ta
- radijacija
- abnormalnosti lokalnoga sluzničnog imunite- ta
- genska predispozicija

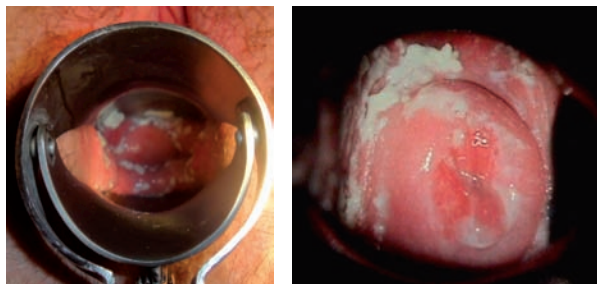
Žene s loše kontroliranom šećernom bolešću sklonije su vulvovaginalnoj kandidozi (9). Dobro kontrolirana šećerna bolest nije predisponirajući čimbenik (1). Žene sa šećernom bolešću tipa 2 sklone su obolijevanju od *non-albicans* vaginoze. Prehrana bogata rafiniranim šećerima u nekih žena može povećati rizik od nastanka bolesti. Simptomatska vulvovaginalna kandidoza često se pojavljuje nakon vaginalne ili sustavne primjene antibiotika (10). Učestalost postantibiotičkog VVC-a iznosi 28-33% (10). Ovi lijekovi inhibiraju fiziološku bakterijsku floru rodnice i tako olakšavaju umnažanje kandidate. Unatoč dokazima koji govore u prilog važnoj ulozi antibiotika u razvoju bolesti, u većine žena koje uzimaju antibiotike ne razvija se simptomatski VVC (11), a većina žena s akutnim VVC-om nije nedavno uzimala antibiotike. Primjena *Lactobacillus* tijekom antibiotskog liječenja ne sprječava nastanak postantibiotičkog vulvovaginitisa (12). Dokazi o ulozi oralnih kontraceptiva u razvoju bolesti proturječni su, ali se njihova primjena i dalje povezuje s povećanim rizikom od razvoja VVC-a. Pojava bolesti povezuje se s primjenom oralnih kontraceptiva s visokim sadržajem estrogena (1). Žene koje uzimaju oralne kontraceptive s niskim sadržajem estrogena nisu pod povećanim rizikom od obolijevanja. Nešto veća učestalost kolonizacije kandidom nalazi se u korisnicama uterino guloška, dijafragme i vaginalnih spužava. Učestalost vaginalne kolonizacije i simptomatskog VVC-a veća je tijekom trudnoće, što se objašnjava većom razinom estrogena i glikogena u vaginalnom sekretu tijekom trudnoće. Nasuprot vjerovanju ne postoje dokazi koji dovode u vezu VVC s lošijom higijenom, upotrebom sintetskog rublja i učestalijim koitusom (13).

## Klinička slika

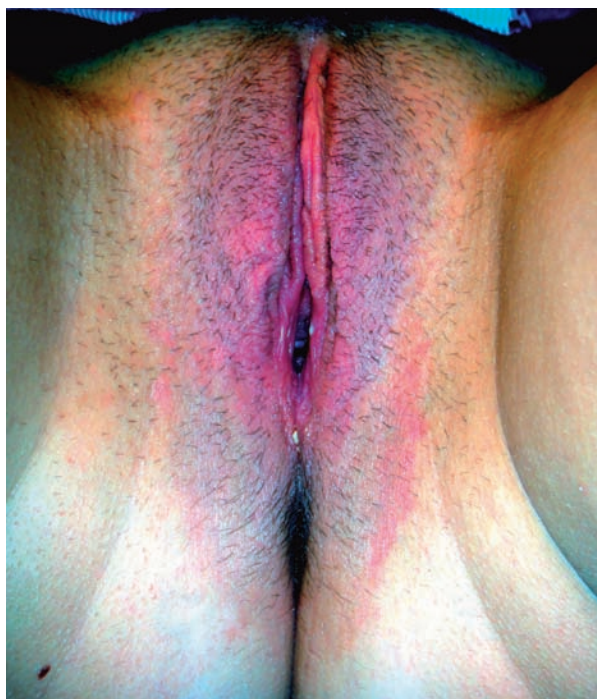
Ni jedan simptom nije specifičan za VVC. Dominantni simptom je svrbež (pruritus). Često se pojavljuje bol pri mokrenju i spolnom odnosu. Vaginalni sekret najčešće je osku-

dan ili ga bolesnice ne spominju. Karakterističan sekret je bijel, gust, grudast i sirast (engl. *Cottage Cheese-Like*) (slike 1 i 2). Rjeđe može biti proziran i vodenast ili oskudan. Nije neugodna mirisa. Neugodan miris sekreta upućuje na bakterijsku, trihomonasnu ili miješanu infekciju. Od ostalih simptoma često su prisutni nelagoda, iritacija, žarenje vulve, crvenilo (slika 3), disurija i dispareunija. Disurija se tipično opisuje kao vanjska, vulvarna, a ne uretralna. Karakteristična je egzacerbacija simptoma tjedan dana prije menstruacije. Fizikalnim se pregledom mogu vidjeti edem i eritem vulve te eritem sluznice rodnice s bjelkastim plakovima prilijepljenim na stijenku rodnice i cerviks (tablica 3). Bolesnice s VVC-om koji uzrokuje *C. glabrata* najčešće imaju blagi sekret te samo eritem u fizikalnom nalazu.

VVC se najčešće ne shvaća ozbiljno, no riječ je o čestoj bolesti koja smanjuje kakvoću života žene. Liječnici najčešće ne shvaćaju kako se osjeća bolesnica koja stalno ima osjećaj da joj je donje rublje vlažno, s obilnim sekretom, muči je svrbež vulve i/ili rodnice, ima bolne spolne odnose i bolno mokrenje.



Slike 1-2. Karakteristične slike nalaza u spekulumu



Slika 3. VVC, crvenilo vulve i perineuma

Tablica 3. Kliničke karakteristike vulvovaginalne kandidoze

- svrbež (*pruritus*) i žarenje vulve najčešći su simptomi
- konzistencija vaginalnog sekreta: gusti, grudasti, sirasti (engl. *Vaginal Discharge, Cottage Cheese-Like*)
- boja vaginalnog sekreta: bijela
- na stijenci rodnice i cerviksa *prilijepljeni* su bjelkasti plakovi
- miris vaginalnog sekreta: ne zaudara
- eritem, iritacija vulve i/ili rodnice
- disurija i dispareunija
- pH rodnice normalan (4,0-4,5)

## Klasifikacija

Razlikuju se nekomplikirani i komplicirani VVC (tablica 4). **Nekomplikirani** VVC manifestira se sporadičnim epizodama blage do srednje teške bolesti uzrokovane *Candidom albicans*, u zdravih žena koje nisu trudne (14). **Komplicirana** infekcija podrazumijeva jedan od sljedećih kriterija: trudnoća, loše kontrolirana šećerna bolest, imunosupresija, teški simptomi i znakovi, *non-albicans* vrste uzročnika, osobito *C. glabrata* i rekurentni VVC (14).

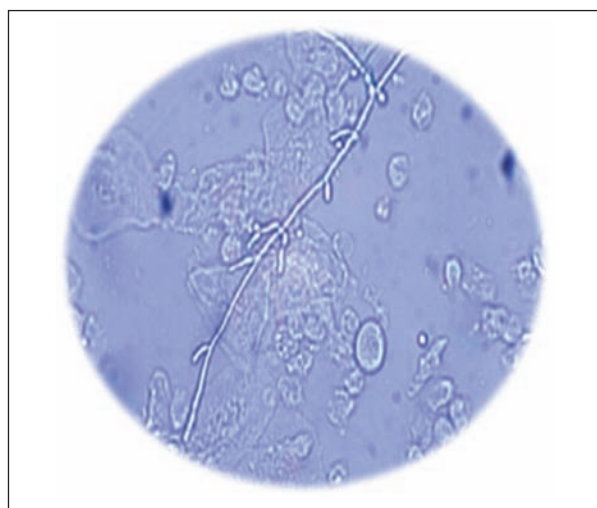
**Rekurentna vulvovaginalna kandidoza (RVVC)** definira se kao četiri ili više epizoda bolesti na godinu. Pojavljuje se u 5-8% zdravih žena (5).

## Dijagnostika

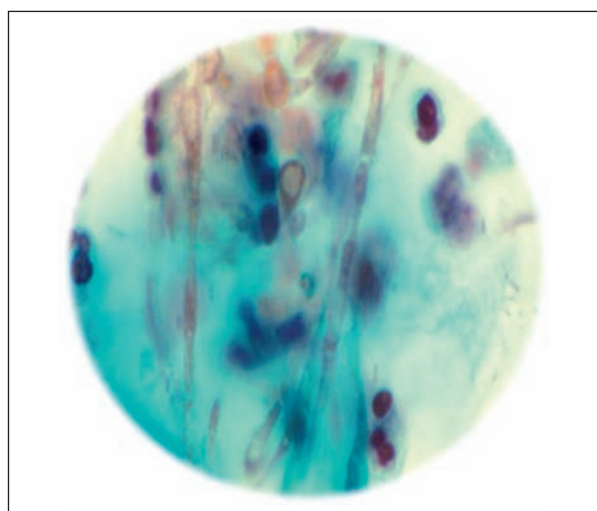
Bolest se najčešće dijagnosticira samo temeljem anamneze i fizikalnog pregleda pa se procjenjuje da čak 50% tih žena ima pogrešnu dijagnozu (4). Dijagnoza VVC-a zahtijeva podudarnost anamneze, pregleda i mikroskopskog nalaza. NajsPECIFIČNIJI je simptom genitalne kandidoze svrbež bez sekreta, ali taj kriterij točno predviđa dijagnozu u svega 38% bolesnica (15). Karakterističan je nalaz normalna pH-vrijednost rodnice koja iznosi 4,0-4,5. Nalaz pH-vrijednosti iznad 5,0 upućuje na bakterijsku vaginozu, trihomonijazu ili miješanu infekciju. Broj leukocita nije povišen, a ako jest, govori u prilog miješanoj infekciji. Mokri preparat (slika 4) mora se rutinski izvoditi, ne samo radi dokazivanja prisutnosti gljiva nego i radi isključivanja drugih potencijalnih uzročnika bolesti (*Trichomonas vaginalis*). Kultura se rutinski ne radi ženama s pozitivnom mikroskopijom, ali ju je potrebno napraviti bolesnicama s karakterističnim simptomima, normalnom pH-vrijednosti rodnice i negativnom mikroskopijom. Kulturu je obavezno napraviti i bolesnicama s perzistirajućim ili rekurirajućim simptomima, jer mnoge od njih imaju *non-albicans* infekciju otpornu na liječenje ili neku drugu bolest u podlozi. Ne preporučuje se kao početni dijagnostički test za sve simptomatske bolesnice, jer takav dijagnostički pristup povećava troškove i produljuje vrijeme do konačne dijagnoze. Papa-test nije pouzdana dijagnostička metoda, jer je pozitivan u svega 25% žena s potvrđenim VVC-om (slika 5). Testovi amplifikacije nukleinske kiseline dostupni su, ali nemaju prednosti u odnosu prema kulturi (16). U tablici 5. prikazana je

Tablica 4. Klasifikacija vulvovaginalne kandidoze

	VULVOVAGINALNA KANDIDOZA		
	NEKOMPLICIRANA (90%)	KOMPLICIRANA (10%)	KOMPLICIRANA REKURIRAJUĆA
<b>JAČINA TEGOBA</b>	umjerena do srednja	umjerena do teža	umjerena do teža
<b>UČESTALOST OBOLJEVANJA</b>	sporadično	rekurirajuće	rekurirajuće ≥ 4 epizode/god.
<b>MIKROSKOPSKI NALAZ</b>	pseudohife, hife	pupanje (klijanje)	pupanje (klijanje)
<b>DIJAGNOSTIKA</b>	ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice	ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice	ginekološki pregled, mikroskopija, pH rodnice, kultura, OGTT
<b>DOMAĆIN</b>	zdrave, negravidne žene	trudnoća, loše regulirana šećerna bolest, imunokompromitiranost	5-8% žena, genska predispozicija (Lewis KG antigeni): ↓ <i>mannose binding lectin</i> i ↑ konc. interleukina 4
<b>LIJEČENJE</b>	jednokratno, kratko	dulje	dugotrajno



Slika 4. Mokri preparat; vidi se micelij i manje laktobacila



Slika 5. Papa-test vaginalnog obrisaka; pseudohife s fokalnom vakuolizacijom, narančaste boje

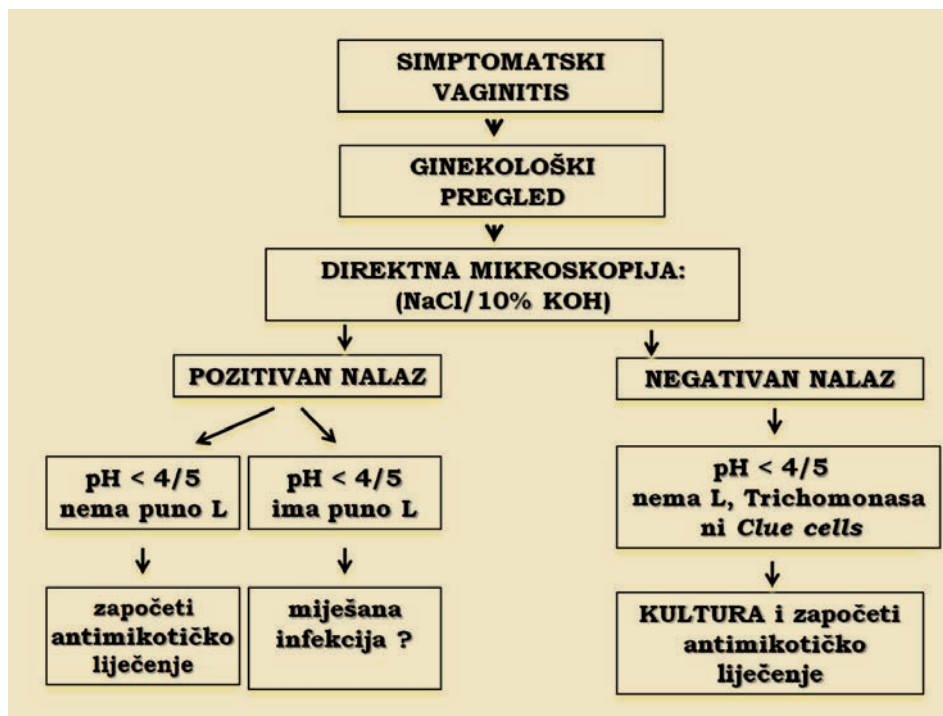
dijagnostika, a na slici 6. postupnik dijagnostike vulvovaginalne mikoze.

Tablica 5. Dijagnostika vulvovaginalne mikoze

- Anamneza
- **Status** (ginekološki pregled vulve i sekreta u spekulima)
- Mikroskopski se ne mora dokazati, ali treba isključiti druge patogene
  - Mokri preparat (stupanj čistoće, *saline wet prep*): laktobacila, micelij
  - Mokri preparat s dodatkom 10-20% KOH (razara celularne elemente: E, L), lakše se vide hife i pseudohife
- Normalan pH rodnice (4,0-4,5)
  - Ako je pH > 4,5, BV ili VVT
  - Mikroskopija je u 50% lažno negativna
- Kultura rutinski NE: cijena, vrijeme, pozitivna je i kod asimptomatske kolonizacije
- **Kultura samo kod rekurirajuće** (često nije *C. albicans*): *Sabouraudov agar*, *Nickersonova kultura* i *Microstix candida* medij - jednako su vrijedni
- Papa-test je u 25% pozitivan kod simptomatskog VV-a dokazanog kulturom

## Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostički u prvom redu treba isključiti trihomonijazu i bakterijsku vaginozu. U tipičnim slučajevima ovi klinički entiteti lako se razlikuju temeljem pH-vrijednosti rodnice, broja polimorfonukleara i izgleda mokrog preparata (tablica 6). U slučaju normalne pH-vrijednosti, broja polimorfonukleara i negativne kulture potrebno je isključiti: spolno prenosive bolesti, osobito neprepoznati genitalni herpes, alergijski vulvovaginitis, idiopatski fokalni vulvovestibulitis i fiziološku leukoreju. Ostale mogućnosti uključuju: atrofični vaginitis ili hipoestrogenizam, *lichen sclerosus*



Slika 6. Postupnik dijagnostike i liječenja VVC-a

i *atrophicus*, infekciju mokraćnog sustava i psorijazu (15).

**Citolitični ili laktobacilni vaginitis** je rijedak, no najčešće se ne prepoznaje pa se i pogrešno liječi. Karakterizira ga bijeli vaginalni sekret sniženog aciditeta (pH 3,5-4,5), pri bojenju po Gramu s obiljem laktobacila, malo leukocita i znakovima citolize te pruritus, dispareunija i disurija s intenzivnijim smetnjama tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Liječi se ispiranjem rodnice alkaliziranom otopinom (žličica sode bikarbone na 600 mL fiziološke otopine), jednom na dan, tijekom 7-14 dana (16).

## Liječenje

Antimikotičko liječenje određuje se prema osnovnoj podjeli mikotičnog vaginitisa na nekomplikirani i komplicirani oblik bolesti te napose najteži oblik kompliciranog VVC-a - rekurentne VVC (RVVC). Oko 90% bolesnica ima nekomplikirani, a 10% komplicirani oblik. Asimptomatska kolonizacija nije indikacija za liječenje. Spolne partnere nije potrebno liječiti ako nemaju kliničku sliku kandidoze, dok je u rekurentnijem obliku kontroverzno (17).

Na tržištu postoji priličan broj učinkovitih lijekova za lokalnu i sustavnu primjenu. Nema razlike u učinkovitosti između oralnih i lokalnih pa se pri izboru lijeka u obzir uzima-

Tablica 6. Diferencijalna dijagnoza prema ostalim vulvovaginitisima

	NORMALAN	VULVOVAGINALNA KANDIDOZA	BAKTERIJSKA VAGINOZA	TRIHOMONIJAZA
Simptomi	/	pruritus, bolnost, dispareunija	bez dispareunije	dispareunija
Znakovi	/	bijel, gust, grudast i sirast sekret, vulvarni eritem, edem, fisure	pjenušavi sekret	eritem, purulentni sekret
Vaginalni pH	4,0-4,5	4,0-4,5	> 4,5	5,0-6,0
Miris	bez	bez	neugodan	neugodan
Aminski test	negativan	negativan	pozitivan (70-80%)	obično pozitivan
Mikroskopski nalaz	PMN-EC < 1	<i>Pseudohyphae</i> , PMN-EC < 1	<i>clue cells</i> , ↑ kokobacila, PMN-EC < 1	pokretni trihomonas (60%) PMN++++

Legenda: PMN- polimorfonuklearni leukociti, EC- endotelne stanice

ju cijena, moguće nuspojave i sklonosti bolesnica. Većina žena preferira peroralno liječenje. Ukupne stope izlječenja premašuju 80% (18-20). Nuspojave su rijetke i blage. Najčešće nuspojave lokalnog liječenja jesu: lokalna iritacija i pečenje, a peroralnog: probavne smetnje, glavobolja, osip i prolazno povišenje jetrenih enzima.

Flukonazol (Zenafluk®, Pliva) kapsula od 150 mg primjenjuje se jednokratno za jednostavni oblik. Takvo je liječenje jeftinije od lokalnog liječenja, jednako učinkovito kao lokalno, žene preferiraju liječenje *per os*, jer im je ugodnije. Flukonazol je jedini oralni lijek za VVC koji preporučuju *Središta za kontrolu i prevenciju bolesti* (engl. *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization – WHO*). Može se uzimati bilo kada, s jelom ili bez nje. U terapijskoj koncentraciji rodničkog sekreta nalazi se 72 sata (21, 22) (tablica 7).

Tablica 7. Preporuke CDC-a za liječenje vulvovaginalne kandidoze

- **Za oralnu primjenu:**
  - flukonazol kaps. od 150 mg - jednokratno 1 kaps.
- **Za intravaginalnu primjenu:**
  - butokonazol 2 krema, 5 g intravaginalno, 3 dana
  - butokonazol 2 sporootpuštajuća krema, 5 g intravaginalno jednokratno
  - klotrimazol 1 krema 5 g intravaginalno, 1x1, 7-14 dana
  - klotrimazol 100 mg vaginalete, 1x1, 7 dana
  - klotrimazol 100 mg vaginalete, 2x1, 3 dana
  - klotrimazol 500 mg vaginalete, 1 jednokratno
  - mikonazol 2 krema 5 g intravaginalno, 7 dana
  - mikonazol 100 mg vaginalete, 1x1, 7 dana
  - mikonazol 200 mg vaginalete, 1x1, 3 dana
  - nistatin 100.000 i.j. vaginalete, 1x1, 14 dana
  - tiokonazol 6,5 mast 5 g intravaginalno, jednokratno
  - terkonazol 0,4 krema 5 g intravaginalno, 7 dana
  - terkonazol 0,8 krema 5 g intravaginalno, 3 dana
  - terkonazol 80 mg vaginalete, 1x1, 3 dana

### Liječenje nekomplikiranog oblika

Optimalno liječenje nekomplikiranih infekcija provodi se jednokratnom primjenom oralnog flukonazola u dozi od 150 mg. Ovaj oblik liječenja jednako je učinkovit, a jeftiniji je od lokalnoga. Flukonazol je jedini oralni lijek za kandidozu odobren od WHO-a. Ostale mogućnosti liječenja uključuju lokalne lijekove: nistatin vaginalne tablete 6 dana, klotrimazol vaginalne tablete 1 ili 3 dana i mast za vanjsku uporabu, mikonazol vaginalne tablete tijekom 7 dana i mast za vanjsku uporabu te ekonazol vaginalne tablete tijekom 3 dana. Za peroralnu primjenu dostupan je i itrakonazol. Liječenje se provodi jedan dan, ujutro i navečer po 200 mg ili tijekom 4 dana 100 mg na dan. Itrakonazol stu-

pa u interakcije s brojnim lijekovima te je prije početka liječenja potrebno provjeriti uzima li bolesnica neke od tih lijekova (22).

### Liječenje kompliciranog oblika

Teški vulvovaginitis s jako izraženim simptomima loše reagira na kratkotrajno oralno ili lokalno liječenje. U slučaju izbora lokalnih preparata potrebno je produljiti liječenje na 7-14 dana. S obzirom na to da je peroralno uzimanje lijeka većini bolesnica ugodnije i prihvatljivije, preporučuje se oralni flukonazol; dvije doze po 150 mg u razmaku od 72 sata. Za tešku vulvarnu upalu neki autori preporučuju dodatnu lokalnu primjenu niskopotentnih kortikosteroida tijekom 48 sati (22).

### Liječenje kompliciranog oblika u trudnoći

VVC ne utječe na ishod trudnoće (23). U trudnoći se provodi lokalno liječenje imidazolskim lijekovima (mikonazol, klotrimazol), 7 dana (24), a u slučaju liječenja nistatinom 7-14 dana. Odgovor na liječenje je nešto sporiji, a češća je i rekurencija.

Oralni azoli u trudnoći su kontraindicirani (25).

### Liječenje kompliciranog – rekurentnog oblika

Liječenje rekurentne infekcije sastoji se od medikamentnog liječenja te uklanjanja ili smanjivanja predisponirajućih čimbenika, kad god je to moguće. Medikamentno liječenje uključuje početno liječenje i liječenje održavanja. Početno liječenje sastoji se od 3 doze oralnog flukonazola: po 150 mg svaka 72 sata (1., 4. i 7. dana). Liječenje održavanja provodi se flukonazolom sljedećih 6 mjeseci, po 150 mg jednom na tjedan. Šestomjesečno liječenje održavanja može se provoditi i: vaginalnim tabletama klotrimazola – 500 mg jednom na tjedan, oralnim ketokonazolom – 100 mg jednom na dan te oralnim itrakonazolom – 400 mg jednom na mjesec ili 100 mg jednom na dan. Ako se terapija održavanja prekine, 50% bolesnica ući će u relaps tijekom 3 mjeseca (26). U slučaju relapsa potrebno je ponoviti početnu terapiju i terapiju održavanja, ovaj put u trajanju od godine dana. Relaps koji se pojavljuje nakon prestanka liječenja flukonazolom uvijek je uzrokovan istim sojem kandidate kao i primoinfekcija, a mikroorganizam ostaje osjetljiv na flukonazol. Malen broj bolesnica nastavlja ulaziti u relaps nakon prestanka liječenja. U tom slučaju liječenje flukonazolom treba nastaviti u dozi održavanja još mjesecima pa i godinama. Profilaktička primjena laktobacila nema dokazane učinkovitosti (27). Ako je riječ o rekurentnoj infekciji koju uzrokuje *C. glabrata*, potrebno je ispitati osjetljivost soja, jer je oko 50% sojeva rezistentno na azole. U slučaju rezistencije potrebna je terapija održavanja bornom kiselinom.

## Prevenција

Ne postoje jedinstvene mjere koje pružaju zaštitu protiv svih patogenetskih mehanizama. Ako postoje predisponirajući čimbenici, njihovo uklanjanje ili reduciranje može spriječiti egzacerbaciju bolesti. Dijabetičari s lošom kontrolom bolesti mogu smanjiti rizik od obolijevanja pravilnom kontrolom hiperglikemije. Korisnicama kombinirane hormonske kontracepcije treba zamijeniti propisani kontraceptiv drugim koji ima nižu dozu estrogena. Nekim ženama od pomoći mogu biti promjene prehrambenih navika: izbjegavanje alkohola i hrane bogate rafiniranim šeće-

rom. Receptivni orogenitalni seks povezuje se s većom učestalošću bolesti te u nekih žena suzdržavanje od takvog odnosa može smanjiti rizik od obolijevanja. Liječenje muških partnera ne utječe na razvoj bolesti. Primjena laktobacila, vaginalno ili oralno, ne pruža zaštitu od postantibiotičkog VVC-a (12). Jednokratna primjena oralnog flukonazola (Zenafluk®, Pliva) (150 mg) na početku i na kraju antibiotskog liječenja može spriječiti postantibiotički vulvovaginitis (28), ali zbog povećanja troškova liječenja ovakvo profilaktičko liječenje primjenjuje se samo u probranim slučajevima. Pretrage u cilju probira nisu potrebne asimptomatskim ženama (1).

## Literatura

- ODDS FC. *Candida* and Candidosis: A Review and Bibliography. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: Bailliere Tindall; 1988.
- GOLDACRE MJ, WATT B, LOUDON N, MILNE LJ, LOUDON JD, VESSEY MP. Vaginal microbial flora in normal young women. *Br Med J* 1979;2:1:1450-5.
- FOXMAN B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990;80:329-31.
- BERG AO, HEIDRICH FE, FIHN SD i sur. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice. Comparison of clinical examination and comprehensive microbiology. *JAMA* 1984;325:1:620-5.
- SOBEL JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:924-35.
- BERTHOLF ME, STAFFORD MJ. Colonization of *Candida albicans* in vagina, rectum, and mouth. *J Fam Pract* 1983;16:919-24.
- RODIN P, KOLATOR B. Carriage of yeasts on the penis. *Br Med J* 1976;1:1123-4.
- FIDEL PJ Jr, SOBEL JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:335-48.
- De LEON EM, JACOBSON SJ, SOBEL JD, FOXMAN B. Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002;2:1.
- BLUESTEIN D, RUTLEDGE C, LUMSDEN L. Predicting the occurrence of antibiotic-induced candidal vaginitis (AICV). *Fam Pract Res J* 1991;11:319-26.
- GLOVER DD, LARSEN B. Longitudinal investigation of candida vaginitis in pregnancy: role of superimposed antibiotic use. *Obstet Gynecol* 1998;91:115-8.
- PIROTTA M, GUNN J, CHONDROS P i sur. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:548.
- BARBONE F, AUSTIN H, LOUV WC, ALEXANDER WJ. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:510-4.
- FONG IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. *Genitourin Med* 1992;68:174-6.
- BERGMAN JJ, BERG AO, SCHNEEWEISS R, HEIDRICH FE. Clinical comparison of microscopic and culture techniques in the diagnosis of *Candida vaginitis*. *J Fam Pract* 1984;18:549-52.
- SOBEL JD. Vulvovaginal Candidiasis. U: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE i sur, ur. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw Hill Medical; 2008; str. 823-38.
- WORKOWSKI KA, BERMAN S. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-12):1-110.

18. REEF SE, LEVINE WC, McNEIL MM i sur. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. Clin Infect Dis 1995;20 (Suppl) 1:S80-90.
19. REX JH, WALSH TJ, SOBEL JD i sur. Practice guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000;30:662-78.
20. WATSON MC, GRIMSHAW JM, BOND CM, MOLLISON J, LUDBROOK A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev 2001;CD002845.
21. World Health Organization. Candidiasis. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. 2003;58-60.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Vulvovaginal Candidiasis. MMWR 2010;59 (No. RR 12):61-3.
23. SOBEL JD, KAPERNICK PS, ZERVOS M i sur. Treatment of complicated *Candida vaginitis*: Comparison of single and sequential doses of fluconazole. Am J Obstet Gynecol 2001;185:363-9.
24. SOBEL JD, CHAIM W, NAGAPPAN V, LEAMAN D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1297-300.
25. MOUDGAL VV, SOBEL JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. Expert Opin Drug Saf 2003;2:475-83.
26. SOBEL JD, WIESENFELD HC, MARTENS M i sur. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. N Engl J Med 2004;351:876-83.
27. DONDEERS GG, BABULA O, BELLEN G, LINHARES IM, WITKIN SS. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. BJOG 2008;115:1225-31.
28. SOBEL JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007;369 :1961-71.

**Adresa za dopisivanje:**

Prof. dr. sc. Deni Karelović, dr. med.

KBC Split

Klinika za ženske bolesti i porode

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Spinčićeva 1

e-mail: deni@kbsplit.hr

**Primljeno/Received:**

25. 1. 2012.

January 25, 2012

**Prihvaćeno/Accepted:**

13. 2. 2012.

February 13, 2012