

Comparison between topical and systemic treatment of vulvovaginal candidiasis

A.Rahimzadeh, MD¹ E.Rahimi, MD².

Assistant professor, Department of Obstetric & Gynecology, Kordestan University of Medical Sciences¹ Internal Medicine resident, Oromieh University of Medical Sciences²

ABSTRACT

Introduction: Vulvovaginal candidiasis is a common problem faced by physicians in their outpatient department. The objective of the study was to compare the efficacy of topical versus systemic treatment of systematic vaginal candidiasis in outpatient setting of women who came to the Beasat gynecologic clinic in Sanandaj.

Methods: In this randomized clinical trial, Forty five women with diagnosis of vulvovaginal candidiasis were randomized into three equal groups getting intravaginal topical clotrimazole daily for 7 days (group 1), Fluconazole (150 mg) as one time dose (group 2) and Ketoconazole (200 mg) twice daily for seven days (group 3). The women were reevaluated after 1 week when they were called for follow up. Data were analyzed using Fisher and Chi-square statistical tests.

Results: There was significant improvement in all three groups of treatment. Cure rate was highest in group 1 (84.6%) followed by group 3 (69.2%) and group 2 (46.7%). But the difference was not statistically significant.

Conclusion: All the three treatment group were found to equally effective in the management of vulvovaginal candidiasis. Single dose Fluconazole seems to be the best for its ease of use.

Key words: Candidiasis – Vulvovaginal – Treatment Outcome Clotrimazole – Ketoconazole – Fluconazole

Correspondence:

A.Rahimzadeh, MD
Beasat Hospital, Kordestan
University of Medical
Sciences
Sanandaj - Iran.
Tel: +98 871 3238756

مقایسه اثر درمان سیستمیک و موضعی واژینیت کاندیدایی

دکتر آویز رحیم زاده^۱ دکتر عزت ا... رحیمی^۲

^۱ استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی کردستان^۲ دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مجله پزشکی هرمزگان سال نهم شماره دوم تابستان ۸۴ صفحات ۱۵۰-۱۵۶

چکیده

مقدمه: وولوواژینیت کاندیدایی یافته شایعی است که هر پزشکی به کرات با آن مواجه می شود. این مطالعه به منظور مقایسه اثر درمان سیستمیک و موضعی واژینیت کاندیدایی علامت دار در بیماران مراجعه کننده به کلینیک تخصصی بعثت سندج بوده است.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۴۵ نفر از بانوان مبتلا به وولو - واژینیت کاندیدایی وارد مطالعه شدند و سپس بطور کاملاً تصادفی به سه گروه درمانی کلوتریمازول موضعی واژینال برای هفت روز (گروه یک)، فلوکونازول تک دوز خوراکی ۱۵۰ میلی گرم، گروه ۲ و کتوکونازول خوراکی ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز برای پنج روز، گروه ۳ تقسیم شدند و سپس یک هفته بعد برای پیگیری دوباره بررسی شدند. ابزار گردآوری اطلاعات چک لیست بود. تجزیه و تحلیل داده ها از طریق نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون Fisher و کای اسکوتر صورت گرفته است.

نتایج: هر سه گروه درمانی به میزان قابل توجهی به درمان پاسخ دادند. پاسخ به درمان در گروه یک از همه بالاتر ۸۴/۶٪ و پس از آن گروه سه ۶۹/۲٪ و در گروه دو ۴۶/۷٪ می باشد. این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده و در مقایسه بین سه رژیم کلوتریمازول، فلوکونازول و کتوکونازول نشانه مؤثر بودن هر سه رژیم به یک میزان است.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده فوق مشخص می شود که تأثیر درمانی در هر سه گروه پیشنهادی در درمان واژینیت کاندیدایی به یک اندازه می باشد و می توان از هر سه گروه دارویی جهت درمان واژینیت کاندیدایی استفاده نمود. که با توجه به سهولت درمان با تک دوز فلوکونازول به نظر می رسد که نسبت به دو گروه دیگر ارجح باشد.

کلیدواژه ها: واژینیت کاندیدایی - نتایج درمان - کلوتریمازول - فلوکونازول

نویسنده مسئول:

دکتر آویز رحیم زاده
بیمارستان بعثت - دانشگاه
علوم پزشکی کردستان
سندج - ایران
تلفن: ۳۲۳۸۷۵۶ - ۸۷۱ - ۹۸

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۱۲ اصلاح نهایی: ۸۴/۳/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۴/۵/۸

مقدمه:

سیستمیک جهت درمان واژینیت کاندیدایی شناخته شده است. در یک طبقه بندی جدید ولو واژینیت به دو دسته عارضه دار و بدون عارضه تقسیم می شود که این انتخاب درمان و مدت درمان ضد قارچی را آسان می کند (۴،۵). درمانها شامل فلوکونازول خوراکی، کتوکونازول خوراکی و کلوتریمازول موضعی می باشد. فلوکونازول به صورت دوز واحد ۱۵۰ میلی گرم تجویز می شود که عوارض جانبی خفیف و نادر آن شامل عدم تحمل گوارشی، سردرد و بثورات جلدی می باشد. ۷۲ ساعت بعد از مصرف تک دوز آن به سطح درمانی مناسب میرسد (۶).

کتوکونازول به مدت ۵ روز تجویز می شود (۷) و احتمال مسمومیت کبدی شدید که برگشت پذیر است را به

واژینیت با ترشحات غیرعادی و ناراحتی در ناحیه وولو، واژن و یا هر دو مشخص می شود. واژینیت شایعترین مشکل ژنیکولوژی است که زنان به علت آن در جستجوی درمان برمی آیند (۱). از بین عوامل ایجادکننده، کاندیدا دومین عامل شایع می باشد. ۸۰ تا ۹۰ درصد اپی زودهای وولوواژینیت کاندیدایی ناشی از کاندیدا آلیکانس می باشد و به تازگی موارد ناشی از سایر کاندیداها C.Gelabetra، C.Famanta، C.Tropicalis، C.Krusei و ۸٪/۶ C.Krusei رو به افزایش است (۲). علت آن را استفاده وسیع الطیف و طولانی مدت داروهای ضدقارچ و آزول ها می دانند (۳). چندین روش درمانی موضعی و

مبتلا به واژینیت کاندیدیایی بوده و معیارهای خروج از مطالعه بیماری سیستمیک و مصرف داروهای هورمونی بوده است (۱۳). تشخیص واژینیت کاندیدیایی براساس علائم و نشانه‌های تیپیک بالینی که شامل سوزش، خارش و تحریک وولو و نیز وجود ترشحات سفید و چسبیده در معاینه با تأیید آزمایشگاهی از راه تست KOH بوده است (۱۰،۷،۱۴). پس از انتخاب بیماران اطلاعات لازم در هنگام مراجعه با روش مصاحبه و در یک برگ چک لیست ثبت شد و سپس به طور کاملاً تصادفی هر بیمار در یکی از سه گروه درمانی که شامل کلوتریمازول موضعی به مدت یک هفته (گروه یک)، فلوکونازول تک دوز ۱۵۰ میلی گرم (گروه دو) و کتوکونازول ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت پنج روز (گروه سه) قرار گرفت.

سپس به بیماران توصیه شد که یک هفته پس از مصاحبه و درمان مجدداً جهت پیگیری مراجعه نمایند. پاسخ به درمان توسط پزشک متخصص معاینه کننده بررسی و ثبت گردید. سپس داده‌های بدست آمده مرتب شده و وارد نرم افزار آماری SPSS win گردید و با استفاده از آزمون Fisher و آزمون کای اسکور تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام شد و $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج:

جدول شماره ۱ نتایج مقایسه سه روش درمانی را نشان می‌دهد. ۸۴/۶٪ از بیماران تحت درمان با کلوتریمازول موضعی واژینال به درمان پاسخ داده و ۱۵/۴٪ پاسخ ندادند. ۴۶/۷٪ از بیماران تحت درمان با فلوکونازول تک دوز خوراکی به درمان پاسخ داده و ۵۳/۳٪ پاسخ ندادند. ۶۹/۲٪ از بیماران تحت درمان با کتوکونازول خوراکی به درمان پاسخ داده و ۳۰/۸٪ پاسخ ندادند. در مقایسه بین دو گروه کلوتریمازول و فلوکونازول تفاوت معنی دار نبوده و نشانه تأثیر مساوی هر دو رژیم درمانی می‌باشد. در مقایسه بین دو گروه کتوکونازول و کلوتریمازول آزمون فیشر نشان دهنده تأثیر مساوی هر دو رژیم درمانی می‌باشد. در مقایسه بین دو گروه فلوکونازول و کتوکونازول نیز معنی دار نبوده و نشانه تأثیر مساوی هر دو رژیم درمانی می‌باشد. مقایسه بین سه رژیم کلوتریمازول، فلوکونازول و

همراه دارد. در صورت افزایش در تستهای عملکرد کبد و یا علائم بالینی اختلال عملکرد سلولهای کبدی، مصرف دارو باید قطع شود. سایر عوارض که اهمیت کمتری دارد شامل علائم عصبی مانند سرگیجه و سردرد، علائم پوستی مانند خارش، علائم گوارشی، مانند تهوع و استفراغ، درد شکم، اسهال و یبوست می‌باشد (۸). این دارو در بارداری منع مصرف دارد (۹). یک مورد آژنزی انگشت با مصرف کتوکونازول در بارداری گزارش شده است (۱۰). کلوتریمازول به صورت موضعی داخل واژینال که شامل قرصهای ۱۰۰ میلی گرم و کرمهای داخل واژینال است کاربرد دارد که به مدت ۷ تا ۱۴ روز استعمال می‌شود. عوارض آن شامل کرامپ شکمی، زخمهای واژینال در خلال مقاربت، دیس پارونی، سوزش واژینال و تکرر ادرار می‌باشد. مصرف کلوتریمازول موضعی در طی حاملگی نیز منعی ندارد و نه تنها شیوع ناهنجاری مادرزادی را افزایش نمی‌دهد بلکه به صورت چشمگیری میزان زایمان پره‌ترم را کاهش می‌دهد و حتی شیوع بیضه نزول نکرده را نیز کاهش می‌دهد (۱۱،۱۲).

با توجه به شیوع فراوان بیماری و با توجه به اینکه علائم آزار دهنده‌اش بیمار را درصدد درمان هرچه سریعتر برمی‌آورد لذا هر پزشکی در تاریخ طبابت خود به کرات با این بیماران مواجه خواهد شد که این، به ضرورت آشنایی کامل پزشکان با رژیمهای مختلف درمانی و نیز عوارض هر کدام تأکید می‌کند، تا در هر بیماری بتواند داروی مناسب تر را انتخاب نماید.

لذا به نظر پژوهشگر، انجام تحقیقی در زمینه بررسی و مقایسه آثار رژیمهای متفاوت درمانی واژینیت کاندیدیایی جهت انتخاب بهترین و آسان‌ترین روش درمانی لازم است، تا بلکه کمکی به کلیه همکاران برای درمان کامل این بیماران باشد.

روش کار:

در این کار آزمایی بالینی تصادفی، جامعه آماری شامل کلیه بیمارانی بود که با تشخیص واژینیت کاندیدیایی به کلینیک تخصصی بیمارستان بعثت سمنان در طول شش ماه مراجعه کردند. حجم نمونه شامل ۴۵ نفر از افراد جامعه آماری است که وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از کلیه بانوان ۱۵-۴۹ سالگی که

کتوکونازول حاکی از مؤثر بودن هر سه رژیم به یک میزان است.

جدول شماره ۱: مقایسه آثار درمانی بین سه گروه درمانی مراجعه کننده جهت بررسی پاسخ به درمان

گروه	بهبودی		عدم بهبودی		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کلوتریمازول (۱)	۱۱	۸۴/۶	۲	۱۵/۴	۱۳	۱۰۰
فلوکونازول (۲)	۷	۴۶/۷	۸	۵۳/۳	۱۵	۱۰۰
کتوکونازول (۳)	۹	۶۹/۲	۴	۳۰/۸	۱۳	۱۰۰
جمع	۲۷	۶۵/۹	۱۴	۳۴/۲	۴۱	۱۰۰

بحث و نتیجه‌گیری:

هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه اثر درمانی سیستمیک و موضعی در درمان واژینیت کاندیدیایی در ۴۵ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی بیمارستان بعثت سمنان در شش ماهه اول سال ۱۳۸۱ بود.

در این مطالعه ۴۵ بیمار با واژینیت کاندیدیایی حاد تحت درمان با ۳ رژیم متفاوت درمانی قرار گرفتند که به صورت تصادفی ۱۵ بیمار معادل ۳۳/۳٪ تحت درمان با کلوتریمازول موضعی، ۱۵ بیمار معادل ۳۳/۳٪ تحت درمان با فلوکونازول تک دوز (۱۵۰ میلی گرم) خوراکی و ۱۵ بیمار معادل ۳۳/۳٪ تحت درمان با کتوکونازول خوراکی (۴۰۰ میلی گرم) به مدت ۵ روز قرار گرفتند. از بین ۴۵ نفر بیمار تحت درمان ۴ بیمار جهت بررسی پاسخ به درمان مراجعه نکردند که ۲ بیمار جزء گروه کلوتریمازول موضعی و ۲ بیمار جزء گروه کتوکونازول خوراکی بوده‌اند. که شاید علت عدم مراجعه، پاسخ به درمان بوده است. زیرا عمده بیمارانی که دو باره مراجعه می‌کنند به علت عود یا باقی ماندن علایم می‌باشد.

از بین ۱۳ نفر تحت درمان با کلوتریمازول ۱۱ بیمار معادل ۸۴/۶٪ به درمان پاسخ دادند و ۲ بیمار معادل ۱۵/۴٪ به درمان پاسخ ندادند. که این نشان‌دهنده مطلوب بودن این روش درمانی می‌باشد که با نتایج مطالعات قبلی انجام شده که بهبودی را در ۹۰-۸۰٪ موارد ذکر کرده همخوانی دارد (۱،۷،۱۱).

در گروه درمانی فلوکونازول تک دوز خوراکی ۷ بیمار معادل ۴۶/۷٪ بهبودی داشته و ۸ بیمار معادل ۵۳/۳٪ بهبودی نداشتند. مراجعه به نتایج مطالعات قبلی بهبودی

را در ۸۳/۵ تا ۹۴ درصد بیماران تحت درمان با فلوکونازول نشان می‌دهد (۱۵،۱۶). این اختلاف شاید به دلیل تفاوت‌های فردی، ژنتیکی و یا نامناسب بودن ترکیبات داروی فلوکونازول در کشور باشد.

از میان ۱۳ بیمار تحت درمان با کتوکونازول ۹ بیمار معادل ۶۹/۲٪ پاسخ مطلوبی داشته و ۴ بیمار معادل ۳۰/۸٪ پاسخ به درمان نداشتند که این نشان‌دهنده مؤثر بودن این روش درمانی است. شاید علت اختلاف اندک با نتایج مطالعات قبلی که بهبودی را در ۸۶٪ موارد گزارش کرده (۷،۱۷) عدم مصرف کامل دارو توسط بیماران باشد.

در مقایسه آثار درمانی بین دو گروه کلوتریمازول و فلوکونازول، ۸۴/۶٪ از گروه کلوتریمازول و ۴۶/۷٪ از گروه فلوکونازول پاسخ مناسبی به درمان داشتند که براساس P بدست آمده که کمتر از ۰/۰۶ بوده است ارجحیتی بین هیچکدام از دو روش درمانی موجود نمی‌باشد. البته در مطالعات قبلی پاسخ به درمان در هر دو گروه بسیار نزدیک بوده است به طوریکه در گروه کلوتریمازول ۹۷٪ و در گروه فلوکونازول ۹۴٪ بوده است (۱۵) که علت این اختلاف با نتیجه مطالعه انجام شده شاید به دلیل اختلاف فردی، تفاوت در ریسک فاکتورها (نوع لباس، رژیم غذایی) (۱۸)، تفاوت ژنتیکی، نامتناسب بودن ترکیبات دارویی کشور، یا تفاوت در شدت بیماری یا تفاوت در سرعت تاثیر داروی موضعی با سیستمی باشد.

در مقایسه آثار درمانی بین دو گروه کلوتریمازول و کتوکونازول ۸۴/۶٪ از گروه کلوتریمازول و ۶۹/۲٪ از گروه کتوکونازول پاسخ به درمان داشتند که با توجه به آزمون فیشر ارجحیتی بین دو گروه موجود نبوده و هر دو روش به یک اندازه مؤثر می‌باشد. که منطبق بر نتایج مطالعات قبلی انجام شده می‌باشد (۱۷،۱۹).

در مقایسه بین دو گروه فلوکونازول و کتوکونازول، ۴۶/۷٪ از گروه فلوکونازول و ۶۹/۲٪ از گروه کتوکونازول پاسخ به درمان مطلوب بوده است. که نتایج آماری نشان می‌دهد. ارجحیتی بین هیچکدام از این دو روش وجود نداشته و هر دو روش درمانی به یک اندازه مؤثر می‌باشد. در مطالعات قبلی نیز پاسخ به درمان در هر دو گروه تقریباً یکسان بوده است ولی بیماران نسبت به تک دوز درمان راغب تر بوده اند (۲).

داروهای خوراکی احتمال بروز مقاومت دارویی و موارد واژینیت کاندیدایی غیر آلبیکانس را زیاد مینماید (۲۳)، که خود از محدودیتهای این روش درمانی میباشد. معمولاً در مواردی که مقاومت دارویی به یک نوع داروی ضد قارچ وجود دارد نسبت به آزولهای دیگر نیز مقاوم است که در این صورت استفاده از داروهای دیگر مثل نیستاتین و آمفوتریسین توصیه میشود (۲۴).

در صورت بروز مقاومت دارویی، بخصوص در بیماران مبتلا به نقص ایمنی اکتسابی و عفونت با انواع غیر آلبیکانس کشت واژینال و تعیین ضد قارچ مناسب از راه کشت توصیه می شود (۲۵،۲۶).

در مجموع با توجه به موثر بودن هر سه رژیم درمانی و اینکه در هیچ کدام از این سه روش عارضه خاصی توسط بیماران ذکر نشده است، نوع درمان را بر اساس شدت بیماری، خصوصیات و تمایلات بیمار و شناخت ریسک فاکتور ها می توان انتخاب نمود و در صورت مقاومت دارویی علاوه بر مطالعات میکروبیولوژیکی، انتخاب انواع جدید داروهای ضد قارچ که در حال بررسی و عرضه می باشند، توصیه می شوند (۲۷).

در مقایسه سه روش درمانی ۸۴/۶٪ از گروه کلوتریمازول، ۴۶/۷٪ از گروه فلوکونازول و ۶۵/۹٪ از گروه کتوکونازول بهبودی کامل داشتند که با توجه به $P < 0.1$ نشانه مؤثر بودن هر سه روش درمانی و عدم ارجحیت بین آنها می باشد.

از محدودیت های پژوهش می توان عدم اطمینان از مصرف کامل ۵ روزه کتوکونازول و ۷ روزه کلوتریمازول توسط بیماران و هم چنین پیگیری کوتاه مدت بیماران ما که در برخی مطالعات تا پنج هفته نیز ذکر شده است را نام برد. طبعاً مطالعات طولانی مدت بروز مقاومت دارویی را مشخص خواهد کرد.

با توجه به نتایج به دست آمده فوق مشخص می شود که تأثیر درمانی در هر سه گروه پیشنهادی در درمان واژینیت کاندیدایی به یک اندازه می باشد و می توان از هر سه گروه دارویی جهت درمان واژینیت کاندیدایی استفاده نمود. که با توجه به سهولت درمان با تک دوز فلوکونازول به نظر می رسد که نسبت به دو گروه دیگر ارجح باشد. در مطالعات اخیر نیز بر تاثیر و مصرف روبه تزاید آن تاکید شده است (۲۱). در پژوهش دیگری با تأکید بر آنکه واژینیت کاندیدایی یک بیماری مقاربتی نبوده از راه خوراکی منتقل می شود، داروی فلوکونازول را داروی انتخابی معرفی نموده است (۲۲). از طرف دیگر استفاده از

References

منابع

1. Kenneth J, Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. Kistner`s Gynecology and Women`s Health. 7th Ed. London: Mosby; 1999
2. Saporiti AM, Gomez D, Levalle S, Galeano M, Vivit W, Rodero L. Vaginal Candidiasis: etiology and sensitivity profile to antifungal agent in clinical use. *Rev Argent Microbiol.* 2001;33(4):217-222
3. Candidiasis of Genitalia. In: Odds FC. *Candidia and Candidiasis a review and bibliography.* 2nd Ed. London: WB Saunders; 1988
4. Sobel JD. Treatment of vaginal candidia infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2002; 3(8):1059-1065
5. Reef SE, Levine WC, McNeil MM. Treatment Options for vulvovaginal candidiasis. *Clin Infect Dis* 1995; 20.(Supp 7): 580-590
6. Houang ET, Chappatte O, Byrne D, Macrae PV, Thorpe JE. Fluconazole levels in plasma and vaginal secretion of patients after a 150 milligram Single oral dose and rate of eradication of infection in vaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(5): 909-910.
7. Van der Pas H, Peeters F, Janssens D, Snauwaret E, Van Cutsem J. Treatment of vaginal candidiasis with oral ketoconazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 14(6): 399-404.
8. Jonathan SB. *Novak`s Gynecology.* 13th Ed. New York: Williams and Wilkins; 2002.
9. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2(5):475-483.
10. Cabou C, Lcroix I, Rista C, Rolland M, Chassaing N, Calvas P, et al. Finger agenesis after in utero exposure to ketoconazole: a case report. *Therapie.* 2003; 58(2): 172-174.
11. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology.* 1999; 10(4): 437-440.
12. Czeizel AE, Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 116: 157-163.
13. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis; risk Factor. *Am J Public Health* 1990; 80: 329-331.
14. Plourd DM. Practical guide to diagnosing and treating vaginitis. *Medscape Women Health.* 1997; 2(2): 12.-18
15. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Tomason JL, Wermiling DP, Bradiey B, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of candida vaginitis, Fluconazole vaginitis Study Group. *Am J Gynecol.* 1995; 172(4 Pt 1): 1263-1268.
16. Kaplan B, Rabinerson D, Gibor Y. Single dose systemic oral fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis. *Int J Gynecol Obstet.* 1997; 57(3): 281-286.

17. Sobel JD, Schmitt C, Stein G, Mummaw N, Christensen S. Initial management of recurrent vulvovaginal candidiasis with oral ketoconazole and topical clotrimazole. *J Reprod Med.* 1994; 39(7): 517-520.
 18. Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, Leaman D, Nyirjesy P, Weitz MV, et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(3):644-653.
 19. Bingham JS. Single blind comparison of ketoconazole 200mg oral tablets and clotrimazole 100mg vaginal tablets and 1% cream in treating acute vaginal candidosis. *Br J Vener Dis.* 1984; 60(3): 175-178.
 20. Bottino G, Menna C. Comparison of fluconazole and ketoconazole in the therapy of vaginal candidiasis by administration in two different oral doses. *Minerva Ginecol.* 1990; 42 (5):197-199.
 21. Cha R, Sobel JD. Fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004; 2(3): 357-366.
 22. Mazneikova V. Vaginal candidiasis –treatment protocols using miconazole and fluconazole. *Akush Ginecol.* 2003; 42 (Supl 2):30-34.
 23. Sobel JD. Antimicrobial resistance in vulvovaginitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2001; 3(6): 546-549.
 24. Sojakova M, Liptajova D, Borovsky M, Subik J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. *Mycopathologia.* 2004; 157(2): 163-169.
 25. Sojakova M, Liptajova D, Simoncicova M, Borovsky M, Subik J. Vulvovaginal candidiasis and sensitivity of pathogens to antimycotics. *Ceska Gynekol.* 2003; 68(1): 24-29.
 26. Sobel JD. Controversial aspects in the management of vulvovaginal candidiasis. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31(3 Pt 2): S10-13.
- Chen A, Sobel JD. Emerging azole antifungals. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2005; 10(1): 21-33.