

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego po flukonazolu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Gastrointestinal adverse effects following fluconazole – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
(<https://ror.org/02zbb259>)

Streszczenie

Wstęp. Najczęstszą przyczyną grzybicy są drożdżaki z rodzaju *Candida*. Kandydoza sromu i pochwy (ang. *vulvovaginal candidiasis*, VVC) to powszechna choroba, która dotyka do 75% kobiet w pewnym momencie ich życia. Możliwości terapii kandydozy dróg rodnych w ostatnich latach znacznie wzrosły dzięki wprowadzeniu do leczenia, oprócz antybiotyków polienowych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, których przedstawicielem jest flukonazol. **Materiał i metody.** Przypadek 25 letniej pacjentki leczonej doustnie flukonazolem, który wywoływał działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego – bóle brzucha i nudności. **Wyniki.** Kolejne badanie ginekologiczne potwierdziło skuteczność zastosowanej terapii, a wywiad ustąpienie dolegliwości. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku – objawów ze strony przewodu pokarmowego. (*Farm Współ* 2026; 19: 162-166) doi: 10.53139/FW.20261921

Słowa kluczowe: kandydoza sromu i pochwy, flukonazol, działania niepożądane

Summary

Introduction. The most common cause of thrush is the yeast genus *Candida*. Vulvovaginal candidiasis (VVC) is a common condition that affects up to 75% of women at some point in their lives. Treatment options for genital candidiasis have expanded considerably in recent years due to the introduction, alongside polyene antibiotics, of azole antifungal drugs, notably fluconazole. **Material and Methods.** A case of a 25-year-old patient who was treated with oral fluconazole, which caused gastrointestinal adverse effects – abdominal pain and nausea. **Results.** A subsequent gynecological examination confirmed the effectiveness of the therapy, and the interview showed the symptoms had subsided. **Conclusions.** The described case confirms the risk of the most frequently observed adverse drug reactions – gastrointestinal symptoms. (*Farm Współ* 2026; 19: 162-166) doi: 10.53139/FW.20261921

Keywords: vulvovaginal candidiasis, fluconazole, adverse effects

W ostatnich dekadach wzrosła częstość występowania infekcji grzybiczych, przede wszystkim wśród osób hospitalizowanych i z obniżoną odpornością. Najczęstszą przyczyną grzybicy są drożdżaki z rodzaju *Candida*, występujące powszechnie na całym świecie. Znanych jest około 200 gatunków tego rodzaju, z których 20 opisano jako chorobotwórcze dla człowieka. 90% przypadków infekcji jest wywoływanych przez gatunki *Candida* – *albicans*, *glabrata*, *tropicalis*,

parapsilosis i *krusei*. Grzyby z rodzaju *Candida* mogą powodować kandydozy skóry, paznokci, błon śluzowych jamy ustnej, przewodu pokarmowego, pochwy i układu moczowego oraz grzybice inwazyjne, np.: płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, trzustki, kręgosłupa czy szpiku kostnego. Mogą też być przyczyną kandydozy uogólnionej, co może prowadzić do rozwoju sepsy. Do czynników predysponujących do rozwoju grzybic powierzchownych zaliczamy czynniki miejscowe,

takie jak: nadmierna potliwość, uszkodzenie bariery nabłonkowej (dysplazja, hiperplazja, zanik nabłonka jamy ustnej), oraz czynniki ogólne, takie jak: cukrzyca i inne zaburzenia endokrynologiczne, długotrwała antybiotykoterapia, zaburzenia odżywiania i wchłaniania, nowotwory oraz choroby krwi [1,2].

Kandydoza sromu i pochwy (ang. *vulvovaginal candidiasis*, VVC) to powszechna choroba, która dotyka do 75% kobiet w pewnym momencie ich życia. Ludzka pochwa to wyjątkowe środowisko ze względu na swój odmienny skład mikrobiomu, w którym dominują pałeczki kwasu mlekowego – wysokie jego stężenie skutkuje kwaśnym pH (3,5–4,7). Skład mikrobiomu i stężenie kwasu mlekowego pochwy różnią się od tych występujących w jakimkolwiek innym miejscu ciała ludzkiego. Kwaśne środowisko chroni przed wieloma potencjalnymi patogenami, podczas gdy *Candida spp.* są odporne na kwasy i mogą przetrwać w tych warunkach. Bezobjawowa kolonizacja pochwy przez grzyby *Candida* jest powszechna i występuje u 20–30% zdrowych kobiet, co sugeruje, że grzyby te mogą stanowić część normalnego mikrobiomu pochwy [3]. Wykazano, że *Candida albicans* jest najczęstszym patogenem wywołującym 85–95% infekcji VVC, chociaż coraz powszechniejsze są zakażenia innymi gatunkami *Candida* – według niektórych badań stanowią one 10–45% przypadków. Czynniki predysponujące do zakażeń sromu i pochwy obejmują m.in.: ciążę, cukrzycę, terapię antybiotykową, stosowanie tabletek antykoncepcyjnych i immunosupresję. Do istotnych objawów klinicznych zakażenia należą: nieprawidłowa wydzielina z pochwy, świąd i podrażnienie, obrzęk i zaczerwienienie pochwy, ból podczas stosunku płciowego oraz dyspareunia. Zakażenie grzybami *Candida* opornymi na leki przeciwgrzybicze stanowi wyzwanie w leczeniu tej choroby. Obecnie za najbardziej prawdopodobną hipotezę wyjaśniającą patogenезę grzybicy pochwy uważa się zakażenie endogenne drożdżakami pochodzącymi z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, w wyniku transmisji tych drobnoustrojów z okolic odbytu do pochwy. Możliwości leczenia kandydozy dróg rodnych w ostatnich latach znacznie wzrosły dzięki wprowadzeniu do leczenia, oprócz antybiotyków polienowych leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. W porównaniu do nystatyny, preparaty azolowe, stosowane doustnie lub miejscowo, charakteryzują się wyższą skutecznością w terapii kandydozy sromu i pochwy [4-6].

Opis przypadku

25 letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza ginekologa z powodu nieprawidłowej wydzieliny z pochwy, świądu, podrażnienia oraz bólu podczas stosunku płciowego. Na podstawie przeprowadzonego badania ginekologicznego oraz zebranego wywiadu (stosowanie doustnej antykoncepcji, przebyta infekcja bakteryjna leczona antybiotykiem, stosowanie dostępnych bez recepty globulek dopochwowych z klotrimazolem przez 7 dni) zalecono jednorazowe podanie doustne 150 mg flukonazolu. Po przyjęciu leku u pacjentki wystąpiły objawy ze strony przewodu pokarmowego – ból brzucha i nudności, które ustąpiły. Pacjentce zalecono zmianę bielizny na bardziej oddychającą i luźną, odpowiednie dbanie o higienę okolic intymnych (mycie tylko zewnętrznych narządów płciowych, rezygnacja z preparatów perfumowanych, drażniących), odpowiednio częste zmienianie środków higienicznych w trakcie miesiączki, unikanie gorących kąpeli a po płukaniu szybkie zdjęcie mokrego kostiumu i założenie suchej bielizny. Kolejne badanie ginekologiczne potwierdziło skuteczność zastosowanej terapii.

Omówienie

Kandydoza sromu i pochwy jest jedną z najczęstszych infekcji żeńskich narządów płciowych o wysokiej zapadalności a jej postać nawracająca to długotrwała choroba, która może poważnie wpływać na jakość życia dotkniętych nią kobiet. Przegląd systematyczny Denninga i wsp. w oparciu o bazy danych PubMed, Embase i Web of Science (badania opublikowane w latach 1985–2016) dotyczył częstości występowania nawracającej kandydozy sromu i pochwy, definowanej jako cztery lub więcej epizodów zakażenia każdego roku, uwzględnił 17 365 pacjentek z 11 krajów. Zdaniem autorów na całym świecie nawracająca kandydoza sromu i pochwy dotyka około 138 milionów kobiet rocznie (zakres 103–172 milionów), globalna roczna częstość jej występowania wynosi 3871 na 100 000 kobiet, 372 miliony kobiet jest dotkniętych nawracającą kandydozą sromu i pochwy w ciągu swojego życia, najwyższą częstość występowania (9%) obserwuje się w grupie wiekowej 25–34 lata. Szacuje się, że do 2030 roku populacja kobiet z nawracającą kandydozą sromu i pochwy wzrośnie każdego roku do prawie 158 milionów, co spowoduje przeszło 20 milionów dodatkowych przypadków [7]. Kolonizacja *Candida* w pochwie wzrasta średnio do 30% w czasie ciąży, zarówno objawowa, jak i bezobjawowa. Według

badań, częstość występowania zakażenia VVC w czasie ciąży jest wyższa niż u kobiet zdrowych. Badania Roya i wsp. potwierdziły wysoką częstość występowania kandydozy sromu i pochwy u kobiet w ciąży (35%) i wysoką wrażliwość *Candida albicans* na flukonazol [8].

Chociaż dostępnych jest wiele leków przeciwgrzybiczych do leczenia drożdżakowego zapalenia pochwy, istnieje niewiele danych porównawczych dotyczących aktywności tych leków *in vivo* i *in vitro*. Subedi i wsp. przeprowadzili badanie w celu zidentyfikowania różnych gatunków *Candida* wywołujących kandydozę sromu i pochwy oraz określenia ich wrażliwości na różne leki przeciwgrzybicze. Do badania w okresie sześciu miesięcy, od września 2022 roku do marca 2023 roku włączono 300 kobiet zamężnych, od których wyizolowano wymazy z pochwy zgodnie ze standardowymi procedurami mikrobiologicznymi, a następnie wykonano badanie wrażliwości na leki przeciwgrzybicze. Całkowita częstość występowania kandydozy sromu i pochwy wyniosła 37,3% (112/300), a zakażenia *Candida albicans* występowały najczęściej – 52,6%, następnie *Candida glabrata* – 29,3%. Kobiety w grupie wiekowej 25-35 lat były bardziej narażone na zakażenie (47,3%), a związek między stosowaniem antykoncepcji a kandydozą sromu i pochwy okazał się statystycznie istotny. Gatunki *Candida* wykazywały najwyższą wrażliwość na amfoterycynę B (68,1%), a następnie flukonazol i klotrimazol (50,9%). Natomiast najmniejszą wrażliwość zaobserwowano na worykonazol (27,6%) i itraconazol (35,30%). *Candida albicans* była stosunkowo bardziej wrażliwa na różne leki przeciwgrzybicze niż gatunki inne niż *Candida*. *Candida parapsilosis* była wrażliwa jedynie na amfoterycynę B [9].

Flukonazol to syntetyczny lek przeciwgrzybiczy z grupy leków azolowych, silny swoisty inhibitor syntezy steroli przez komórkę grzyba. Zaburza on biosyntezę ergosterolu – podstawowego składnika błony komórkowej wrażliwych grzybów. W dużych stężeniach flukonazol może zwiększać saturację kwasów tłuszczowych błony komórkowej grzyba. Działa na *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans* oraz inne rodzaje *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton*. Oporność na lek występuje rzadko, jednak stwierdzono niewrażliwe szczepy *Candida albicans* u chorych na AIDS, leczonych długotrwale flukonazolem z powodu kandydozy gardła i przełyku

[10,11].

Chociaż większość pacjentów toleruje flukonazol, często zgłaszanym działaniem niepożądanym są objawy ze strony przewodu pokarmowego – między innymi nudności, ból brzucha, wymioty i biegunkę, zwłaszcza u dzieci. Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić to anafilaksja, hepatotoksyczność, astenia, bóle mięśni, zmęczenie, gorączka, złe samopoczucie, wydłużenie odstępu QT, torsade de pointes, drgawki, zawroty głowy, bezsenność, parestezie, senność, drżenie, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, trombocytopenia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia, cholestaza, suchość w ustach, niestrawność, zaburzenia smaku, ostra osutka krostkowa, wysypka polekowa, nadmierne pocenie się, łysienie, spierzchnięte usta oraz złuszczone choroby skóry, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka. Terapia flukonazolem może powodować przejściowe, łagodne do umiarkowanego, podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy i jest znaną przyczyną polekowego uszkodzenia wątroby, które ma zazwyczaj charakter hepatocytarny i występuje w ciągu pierwszych kilku tygodni terapii. Hepatotoksyczność może być związana z reakcjami nadwrażliwości, w tym eozynofilią, gorączką i wysypką. Większość pacjentów wraca do zdrowia po odstawieniu flukonazolu, ale powrót do zdrowia klinicznego może trwać od 3 do 4 miesięcy. Ponowne podawanie flukonazolu może prowadzić do nawrotu hepatotoksyczności [12]. Pitsouni i wsp. przeprowadzili metaanalizę 6 randomizowanych badań kontrolowanych, w których uczestniczyło 1092 pacjentek z objawami i wynikami potwierdzonymi mikroskopowo i/lub na podstawie hodowli mikrobiologicznych pobranych z szyjki macicy i/lub dna pochwy. Celem analizy było porównanie aktywności *in vivo* i *in vitro* oraz bezpieczeństwa leczenia per os itraconazolem i flukonazolem niepowikłanej ostrej kandydozy pochwy/sromu i pochwy u kobiet niebędących w ciąży. Skuteczność i bezpieczeństwo doustnego itraconazolu i flukonazolu w leczeniu ostrej niepowikłanej kandydozy pochwy/sromu i pochwy były podobne [13]. Jednym z celów badania Davisa i wsp. była analiza działań niepożądanych podczas podawania flukonazolu. Spośród 124 pacjentów objętych badaniem, u 64 (51,6%) wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszymi powikłaniami były suchość skóry (16,9%), łysienie (16,1%) i zmęczenie (11,3%). Spośród 64 pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane

dane, 42 (65,6%) wymagało interwencji terapeutycznej, takiej jak zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub zmiana leku przeciwwgrzybiczego. Pacjentom, u których wystąpiły działania niepożądane, przepisano większe całkowite dawki dobowe flukonazolu [14]. Su i wsp. przeprowadzili analizę profilu bezpieczeństwa flukonazolu z wykorzystaniem bazy danych Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych FDA (FAERS), aby uzyskać informacje na temat jego bezpiecznego stosowania w latach 2004–2024, dodatkowo zbadano wpływ COVID-19 na bezpieczeństwo leku. Zidentyfikowano łącznie 7720 działań niepożądanych, z czego 40,3% miało charakter poważny. Najczęstsze działania niepożądane obejmowały reakcje skórne, żołądkowo-jelitowe i w miejscu podania. Wysokie dawki flukonazolu wiązały się ze zwiększonym ryzykiem teratogenności. Cotygodniowe schematy dawkowania i dawki poniżej 200 mg/dobę wiązały się z mniejszą liczbą ciężkich działań niepożądanych. Podczas pandemii COVID-19 odnotowano znaczny wzrost liczby zgłoszeń o nieskuteczności leku oraz uszkodzeniu wątroby/nerek. Dodatkowo zidentyfikowano 45 nowych działań niepożądanych [15]. Mollazadeh-Narestan i wsp. porównali wpływ podania probiotyku i flukonazolu na leczenie i nawroty kandydozy sromu i pochwy (VVC). To potrójnie zaślepienie, randomizowane badanie przeprowadzono z udziałem 80 zamężnych kobiet w wieku 18–49 lat z VVC potwierdzoną diagnozą kliniczną i laboratoryjną. Uczestniczki podzielono na dwie grupy – grupa pierwsza leczona flukonazolem otrzymała pojedynczą dawkę leku (150 mg) uzupełnioną 30 kapsułkami placebo probiotyku, a grupa druga leczona probiotykiem otrzymała 30 kapsułek probiotyku zawierających 1×10^9 CFU/g LA-5 z 1 kapsułką placebo flukonazolu. Od pacjentek pobrano próbki w celu oceny pH pochwy i wykonania testów mikrobiologicznych przed, 30-35 dni i 60-65 dni po rozpoczęciu leczenia. Objawy oceniano przed interwencją oraz podczas pierwszej i drugiej wizyty kontrolnej. Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między obiema grupami w częstości ujemnych posiewów 30-35 dni po rozpoczęciu leczenia, ale częstość ujemnych posiewów 60-65 dni po rozpoczęciu leczenia w grupie flukonazolu była istotnie wyższa. Nieprawidłowe upławy i rumień sromowo-pochwowy podczas pierwszej i drugiej wizyty kontrolnej, a także świąd podczas drugiej wizyty kontrolnej w grupie flukonazolu były istotnie rzadsze niż w grupie probiotycznej. Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnej różnicy w częstości piecze-

nia, częstego oddawania moczu, bolesnego oddawania moczu i bolesnych odczuć w okolicy odbytu między badanymi grupami. Suplementacja *Lactobacillus acidophilus* miała podobny wpływ jak flukonazol w leczeniu większości objawów VVC, ale była mniej skuteczna niż flukonazol w zapobieganiu nawrotom [16]. W badaniu Deenadayalan i wsp. wzięło udział 55 pacjentów z kandydozą jamy ustnej związaną z HIV. Pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech grup: pacjenci z grupy A otrzymywali film mukoadhezyjny z flukonazolem w dawce 20 mg (o przedłużonym uwalnianiu), który miał być nakładany przed snem oraz film 10 mg (o pośrednim uwalnianiu), który miał być nakładany w ciągu dnia po obiedzie. Grupa B leczona była doustnie flukonazolem w dawce w 100 mg/dzień a grupa C korzystała z płynu do płukania ust z lekiem. Wszystkie trzy schematy leczenia były dobrze tolerowane. W grupie A nie zaobserwowano działań niepożądanych. W grupie B odnotowano 2 przypadki podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, 6 przypadków dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego. W grupie C odnotowano 2 przypadki podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych i 7 przypadków dyskomfortu ze strony przewodu pokarmowego [17].

Nowymi lekami stosowanymi w leczeniu nawracającej kandydozy sromu i pochwy są otesekonazol i ibrexsafungerp. Konieczne są jednak dalsze badania, nowe terapie i ewentualne opracowanie szczepionki, aby zmniejszyć znaczące globalne obciążenie, jakie stanowi ta choroba grzybicza [18].

Podsumowanie

Grzybica narządów płciowych dotyka około 75 % wszystkich kobiet przynajmniej raz w życiu, a niemal u połowy wystąpi ona co najmniej dwukrotnie. Szacuje się, że nawracające, powikłane jej postacie mogą się pojawiać nawet u 10–20% populacji żeńskiej. Leczenie grzybicy pochwy i sromu opiera się przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwwgrzybiczych, które są dostępne w postaci preparatów dopochwowych – globulek, kremów, maści oraz tabletek doustnych. Stosowanie flukonazolu, leku należącego do grupy przeciwwgrzybiczych triazoli może spowodować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego opisane w artykule.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
💻 katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>.
2. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/candidiasis-\(yeast-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/candidiasis-(yeast-infection)).
3. Rautemaa-Richardson R, Sobel JD, Stone N, et al. State-of-the-Art Review: Managing Vulvovaginal Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2026;82(3):371-82. doi: 10.1093/cid/ciaf673.
4. https://podyplomie.pl/czasopisma/medycyna-po-dyplomie/2022/07-08/grzybice-narzadow-plciowych-jak-rozpoznać-i-leczyć?srsltid=AfmBOorw8oM93Ff4r5KLayRItRUeRdclWYsVr0znabX6Obdp1h1ChL6#Kandydoza_sromu_i_pochwy.
5. <https://www.forumginekologii.pl/artykul/zewnetrzne-zmiany-grzybicze-na-sromie-leczenie>.
6. Bhosale VB, Koparde AA, Thorat VM. Vulvovaginal candidiasis-an overview of current trends and the latest treatment strategies. *Microb Pathog*. 2025;200:107359. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107359.
7. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):e339-e347. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
8. Roy M, Majumdar T, Ray J. Vulvovaginal candidiasis in pregnant women attending a tertiary care centre in North-Eastern India. *Indian J Med Microbiol*. 2024;52:100738. doi: 10.1016/j.ijmmb.2024.100738.
9. Subedi A, Upreti MK, Rana JC, et al. Vulvovaginal candidiasis, an increasing burden to women in the tropical regions attending Bharatpur Hospital, Chitwan. *J Mycol Med*. 2024;34(4):101509. doi: 10.1016/j.mycmed.2024.101509.
10. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=307>.
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>.
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>.
13. Pitsouni E, Iavazzo C, Falagas ME. Itraconazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):153-60. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.786.
14. Davis MR, Nguyen MH, Donnelly MA, Thompson Iii GR. Tolerability of long-term fluconazole therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):768-71. doi: 10.1093/jac/dky501.
15. Su T, Jianglin L, Si S, Xin L. Analysis of adverse events induced by fluconazole based on FAERS database. *Expert Opin Drug Saf*. 2025;1-9. doi: 10.1080/14740338.2025.2490837. Epub ahead of print. PMID: 40202020.
16. Mollazadeh-Narestan Z, Yavarikia P, Homayouni-Rad A, et al. Comparing the Effect of Probiotic and Fluconazole on Treatment and Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis: a Triple-Blinded Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15(5):1436-46. doi: 10.1007/s12602-022-09997-3.
17. Deenadayalan S, Shenoy A, Kamath A, et al. Efficacy and Safety of Fluconazole Mucoadhesive Patches in Human Immunodeficiency Virus-Related Oral Candidiasis. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2024;23:23259582241299014. doi: 10.1177/23259582241299014.
18. Bhosale VB, Koparde AA, Thorat VM. Vulvovaginal candidiasis-an overview of current trends and the latest treatment strategies. *Microb Pathog*. 2025;200:107359. doi: 10.1016/j.micpath.2025.107359.