

Validità della associazione metronidazolo-clotrimazolo nella pratica clinica quotidiana

E. Arisi

Introduzione

La patologia flogistica cervico-vaginale nelle sue varie forme è certamente uno degli impegni più frequenti nella attività ambulatoriale del ginecologo. Peraltro le vaginiti nel corso degli anni hanno subito delle evoluzioni, condizionate da un lato dall'evolversi dell'ecosistema vaginale (uso diffuso di antibiotici, cambiamenti negli atteggiamenti igienici, maggiore promiscuità sessuale, uso di metodiche contraccettive, maggiore attenzione alle malattie a trasmissione sessuale dopo la pandemia di AIDS, eccetera), e dall'altro dall'evolversi della sensibilità dei patogeni ai chemioterapici, inclusa l'induzione di nuove resistenze.

Epidemiologia

Le vaginiti microbiche rappresentano oggi il 95% di tutte le forme flogistiche vaginali; una minima percentuale sono le flogosi virali e di altra origine (es. lattobacillosi, conseguente a super-moltiplicazione di lattobacilli). Le forme batteriche miste, meglio definite come "vaginosi batterica" (bacterial vaginosis, BV), hanno una prevalenza del 65%. La definizione attuale di vaginosi batterica, piuttosto che di vaginite, indica l'assenza di reazione infiammatoria ed è più adatta a descrivere la vera natura polimicrobica di questa condizione⁽¹⁾.

La sua definizione clinica è stata la conseguenza della scoperta negli anni '50 del suo agente, l'*Haemophilus vaginalis*, poi definito *Gardnerella vaginalis* in onore del suo scopritore⁽²⁾. Le forme micotiche hanno una incidenza del 20-40% e quelle correlate a *Trichomonas vaginalis* del 10-20%. I dati più recenti indicherebbero un declino di questo ultimo tipo di infezione⁽³⁾. Spesso si sovrappongono agenti multipli, e la diagnostica talora è

piuttosto soggettiva, anziché ricorrere alle pur semplici possibilità oggettive; e questo influenza l'epidemiologia così come le probabilità di riuscita della terapia instaurata. Queste incidenze fornite dalla letteratura possono variare anche in relazione a differenze sociali, di età, di comportamenti sessuali, di condizioni cliniche generali, ed in certi sottogruppi. Inoltre l'incidenza aumenta se invece di riferirci alla popolazione in generale, si parla di utenti di ambulatori o cliniche specialmente dedicate alle malattie a trasmissione sessuale. Ad esempio nelle donne gravide l'incidenza può variare dal 10% al 40% in certe nazioni africane, ed ancora dal 2.1% in Brasile al 27.5% in Nicaragua⁽⁴⁾. In generale l'incidenza della candidiasi raddoppia in gravidanza rispetto alle donne non-gravide; questo aumento è particolarmente evidente nel terzo trimestre. Vi è anche una maggiore incidenza di recidive durante tutta la gravidanza.

Questo è probabilmente dovuto all'aumentata produzione di estrogeni e di corticosteroidi endogeni, che riducono i meccanismi di difesa contro le infezioni opportunistiche da *Candida*⁽⁵⁾.

Sintomi

I sintomi più rappresentati nelle vaginiti in generale sono il prurito, il bruciore, le perdite vaginali, il dolore ai rapporti, spesso variamente associati. Molte volte il partner maschile si presenta asintomatico. La vaginosi batterica si accompagna a modesta sintomatologia, con perdite vaginali scarse e odore tipo pesce. Non dà realmente grandi problemi. Il suo problema è piuttosto a distanza, in particolare nella donna gravida, correlandosi con maggiore incidenza di aborto settico, rottura prematura delle membrane, parto prematuro, endometriti post-cesareo o post-isterectomia. La relazione con l'aumentata incidenza di parto prematuro è sempre stata sottoposta a particolare attenzione da parte del clinico⁽⁶⁾.

In realtà fino al 40-50% delle donne può essere asintomatica o paucisintomatica. Non viene generalmente rite-

E. Arisi U. O. Ostetricia Ginecologia, Ospedale Regionale "S. Chiara", Trento

nuta una malattia a trasmissione sessuale, poiché la colonizzazione uretrale del partner maschile non è superiore a quella dei partner di donne senza vaginosi. Inoltre la incidenza della vaginosi batterica non aumenta aumentando il numero dei partners, e co-trattare i partners non riduce l'incidenza delle possibili recidive⁽¹⁾.

La trichomoniasi talora è asintomatica, fino nel 50% dei casi; ma i segni tipici sono una perdita vaginale schiumosa, talora abbondante, bruciore vulvo-vaginale, dispareunia, disuria. Si tratta di una malattia sessualmente trasmessa.

La candidosi vaginale si accompagna a perdite vaginali dense, non maleodoranti, vulva arrossata, talora escoriata, gonfia, con prurito. Anche la vagina è iperemica. Anche se lo scambio con il partner è possibile e frequente, questa infezione non viene definita come malattia a trasmissione sessuale.

Diagnosi

Prioritaria è ovviamente una accurata anamnesi, che indagherà la durata dei sintomi, i suoi riflessi sulla sessualità, se le perdite mutano odore dopo i rapporti, se vi sono malattie intercorrenti, se sono in corso terapie, se si stanno utilizzando metodi contraccettivi, se vi sono stati precedenti episodi analoghi, se vi è una storia di STD, quale è lo status sociale. Ma va indagato anche se la donna ha cambiato detergente intimo. Infine va verificata la presenza di eventuali segni di complicazioni sistemiche, come dolori addominali, disuria, febbre.

Gli strumenti diagnostici a disposizione sono piuttosto semplici, e vanno dalla applicazione di uno speculum con una buona luce alle spalle per l'osservazione della quantità e qualità delle perdite vaginali (colore, consistenza, odore), alla misurazione del pH vaginale (che si può fare con una cartina di tornasole posta a contatto delle pareti laterali della vagina, e non nel fornice posteriore, che può essere contaminato dal muco cervicale), al fluor a fresco, alla coltura vaginale con eventuale antibiogramma.

La vaginosi batterica è tipicamente caratterizzata da caduta dei lattobacilli e proliferazione di altra flora, tra cui in particolare il *Mobiluncus*, che non è mai stato ritrovato in donne senza vaginosi, e la *Gardnerella vaginalis*, ritrovata pressoché nel 100% delle donne sintomatiche.

La diagnosi viene guidata dalla presenza di almeno 3 dei 4 criteri di Amsel⁽⁷⁾:

1. perdita vaginale omogenea non infiammatoria;
2. pH vaginale > 4.5;
3. presenza di clue cells (batteri adesi ai bordi delle cellule epiteliali, in oltre il 20% delle cellule epiteliali);
4. sniff test positivo.

Il solo Pap-test non è diagnostico di per se, né lo è la coltura vaginale, poiché la flora della BV deriva ampiamente dal normale ecosistema vaginale. Talora vengono utilizzati altri supporti diagnostici, quali la colorazione di gram. La trichomoniasi viene testimoniata dalla presenza del flagellato nel semplice esame microscopico a fresco. Lo si ritrova nel 50-75% dei casi. Ma vi è anche un puntato cervicale microemorragico nel 25% dei casi. Il pH vaginale è > 4.5 nel 70% dei casi, ed in un terzo dei casi è presente la tipica perdita vaginale schiumosa abbondante. Anche il Pap-test può

essere utilizzato per la diagnosi di trichomoniasi, potendosi osservare un caratteristico colpo d'ungchia, talora confondibile con dei leucociti, non essendovi la controprova della motilità come nel fluor a fresco. In termini iniziali non è raccomandata la coltura vaginale, che risulta utile nei casi di recidiva e di resistenza alla terapia primitivamente instaurata. La *Candida albicans* si diagnostica con l'esame microscopico a fresco (fluor a fresco), che permette di vedere ife e pseudoife. Se alla preparazione a fresco si aggiunge una goccia di soluzione di KOH al 10% si ha una lisi batterica ed una più facile identificazione delle ife e delle spore, che non vengono intaccate dal KOH.

La coltura non risulta utile in prima istanza⁽⁸⁾.

La terapia

Nella vaginosi batterica (BV) il trattamento di prima scelta è risultato il metronidazolo per via orale⁽⁸⁾. Un'altra alternativa sistemica è la clindamicina per via orale. Gli stessi due farmaci sono stati utilizzati per via vaginale sotto forma di crema. In realtà è stato osservato che la clindamicina, pur essendo terapeutica per la BV, peggiorava l'outcome ostetrico, probabilmente perché riduceva la popolazione di lattobacilli endogeni oppure per una crescita eccessiva di *Escherichia coli* ed *Enterococcus*⁽⁹⁾.

Anche nella trichomoniasi è il metronidazolo orale il farmaco di prima scelta, con risultati terapeutici attorno al 90-97%; esso può essere supportato dalla via vaginale. Il partner maschile deve ricevere un trattamento contemporaneo, anche se spesso risulta asintomatico. Il clotrimazolo, che è chimicamente simile al metronidazolo, può ottenere un buon risultato terapeutico almeno nel 50% dei casi, se dato per via vaginale⁽¹⁰⁾. Per la *Candida albicans* sono disponibili una miriade di derivati azolici, imidazoli e triazoli, la gran parte somministrabili per via vaginale. Nell'ultimo decennio sono entrati in commercio anche parecchi farmaci utilizzabili per via orale. Anche l'acido borico per via vaginale sotto forma di candlette è stato utilizzato per il trattamento della *Candida*⁽¹¹⁾. Se, dal punto di vista terapeutico, è facile individuare un trattamento specifico per un agente specifico, non sempre questo è così semplice nelle forme miste, che sono peraltro le più frequenti. In questa direzione i dati sperimentali e quelli clinici mostrano la validità terapeutica di una associazione metronidazolo-clotrimazolo attiva per via locale, capace di agire su *Trichomonas*, *Candida*, Gram + anaerobi, Gram - anaerobi, bacilli sporigeni, *Gardnerella*, *Toxoplasma*⁽¹²⁻¹⁴⁾. L'azione dei due componenti è di tipo additivo⁽¹²⁾. L'associazione è tanto più valida in gravidanza, quando si vogliono minimizzare gli effetti collaterali della assunzione sistemica⁽¹⁵⁾.

IL METRONIDAZOLO

Il metronidazolo è un chemioterapico di sintesi, derivato dal 5-nitroimidazolo (Fig.1).

È caratterizzato da una ottima attività antiprotozoaria ed antiamebica e da una buona attività antibatterica; ha infine una spiccata attività sugli anaerobi e sulla *Gardnerella vaginalis*⁽¹²⁾.

Viene assorbito dal tubo gastro-intestinale per l'80% della dose introdotta, e raggiunge il picco in 1-3 ore.

La sua emivita, in pazienti normali non nefropatici né epatopatici, è di 6-8 ore. Il suo assorbimento sistemico attraverso la mucosa vaginale raggiunge il 20-25%, ed il picco ematico viene raggiunto in 6-12 ore.

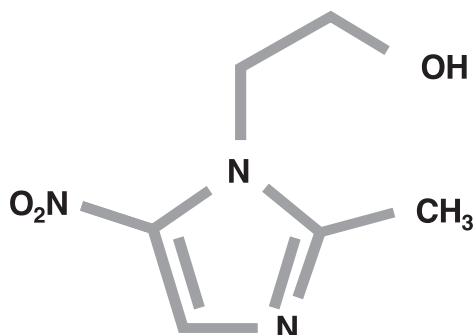


Fig. 1 - La molecola del metronidazolo

La sua eliminazione non è stata ben studiata, ma viene presumibilmente metabolizzato nel fegato ed eliminato attraverso le urine, che assumono un colore bruno quando il farmaco è stato somministrato per via orale od endovenosa. Il meccanismo d'azione non è ancora completamente chiarito.

Viene comunque ridotto a prodotti polari non identificati, che sarebbero responsabili del danno citotossico ed antimicrobico esercitato dal farmaco, attraverso la rottura della catena del DNA e l'inibizione della sintesi dell'acido nucleico⁽¹⁶⁾.

Nonostante in passato vi siano stati alcuni studi che ponevano dei dubbi sul suo utilizzo in gravidanza, gli studi più recenti, corroborati da ampie review, concludono che il metronidazolo non è teratogeno, oltre che dare un ampio contributo al trattamento della vaginosi batterica e della trichomoniasi in gravidanza⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

IL CLOTRIMAZOLO

Il clotrimazolo (Fig.2) è caratterizzato da una ottima attività antimicotica ed antibatterica, ma effettua anche una sufficiente attività antiprotozoaria⁽¹²⁾.

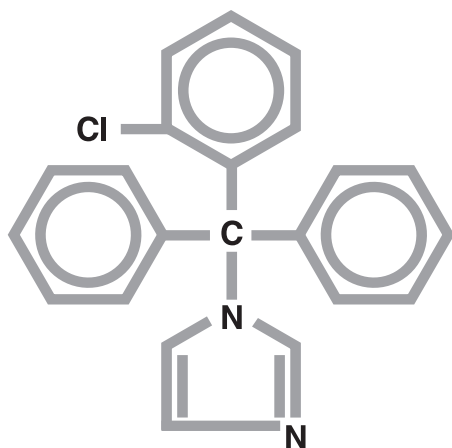


Fig. 2 - La molecola del clotrimazolo

La sua azione viene esercitata alterando la permeabilità della membrana cellulare, apparentemente legandosi con i fosfolipidi della membrana cellulare del fungo.

Come risultato di questa alterazione della permeabilità, la membrana cellulare non è più in grado di esercitare le sue funzioni di barriera selettiva, perde così potassio ed altri costituenti cellulari, ed il fungo si lisa⁽¹⁹⁾.

La somministrazione intravaginale di clotrimazolo viene seguita da un assorbimento sistemico minimo, che raggiunge al massimo il 3-10% della dose somministrata, principalmente sotto forma di metaboliti.

Le concentrazioni vaginali di clotrimazolo possono mostrare alcune variazioni interindividuali.

La presenza di acido lattico nelle formulazioni vaginali sembra aumentarne la bio-disponibilità a livello locale diminuendo il pH e conseguentemente aumentando la solubilità acquosa del farmaco⁽¹⁹⁾.

Tutti gli imidazoli a livello topico possono essere utilizzati in gravidanza, incluso il clotrimazolo; mentre le forme orali (triazoli) vanno evitate⁽⁸⁾, anche se per molti di essi non vi sono segnalazioni negative nonostante l'accertato uso in gravidanza⁽¹⁸⁾.

Il trattamento con clotrimazolo in gravidanza si è dimostrato capace di ridurre l'incidenza del parto pretermine⁽²⁰⁾.

Quando vi sia trichomoniasi resistente al metronidazolo, molti clinici propongono l'uso alternativo di una terapia locale con clotrimazolo, che è attivo sul *Trichomonas*

ad una concentrazione superiore a 32 mcg/ml⁽¹⁵⁾.

Tale uso è possibile anche in gravidanza⁽¹⁰⁾.

Peraltro i dati della letteratura comparano l'attività del clotrimazolo con un altro farmaco di grande utilizzazione nel trattamento della candidosi vaginale, quale è l'econazolo, verificandone la pari efficacia⁽²¹⁾.

Dimostrazione di eguale attività terapeutica esiste anche tra il clotrimazolo locale ed il fluconazolo in dose singola orale nel trattamento della vaginite da *Candida*⁽²²⁾.

Il clotrimazolo è ben attivo anche sul versante maschile nella balanite da *Candida*, anche se comparato con il fluconazolo per via orale⁽²³⁾.

L'ASSOCIAZIONE METRONIDAZOLO-CLOTRIMAZOLO

• Il razionale della combinazione

è legato all'intento di essere terapeuticamente attivi su un più ampio spettro di patogeni, di essere sinergicamente attivi potenziando le rispettive capacità terapeutiche, di minimizzare le resistenze spontanee di alcuni microorganismi, ed infine a quello di prevenire eventuali superinfezioni da *Candida albicans*.

Si è infatti verificato, sia in vitro che in vivo, che la combinazione dei due farmaci in un rapporto relativo di 5:1 (5 parti di metronidazolo ed una parte di clotrimazolo) riesce ad agire in modo sinergico.

È importante sottolineare che questo rapporto di 5:1 è stato efficacemente validato sia durante valutazioni in vitro^(13,12) che in vivo nella pratica clinica^(24,14), ed è presente nelle formulazioni del commercio (100 grammi di

crema vaginale, ad esempio, contengono metronidazolo 20 grammi e clotrimazolo 4 grammi).

• **L'associazione dei due farmaci**

è capace di combattere bene tutti i sintomi ed i segni delle flogosi vaginali, rispettando però l'ecosistema vaginale, perchè non interferisce nella presenza e nella quantità dei lattobacilli endogeni.

• **Le caratteristiche dell'associazione**

la rendono capace di affrontare le infezioni vaginali della gravidanza, come la protezione dell'ambiente vaginale e della cupola vaginale dopo gli interventi di isterectomia, ma anche prima e dopo piccoli interventi vaginali, come l'applicazione di uno IUD o l'esecuzione di una diatermocoagulazione cervicale o vaginale, od infine nelle così frequenti condizioni di micosi vaginale.

• **L'intera catena dei meccanismi d'azione**

resta ancora completamente da comprendere, perchè se da un lato c'è una azione diretta sui germi e sui funghi, con una evidente azione secondaria riflessa sui fenomeni dell'infiammazione, **non si può escludere una azione diretta anche sulle cellule dell'epitelio vaginale e sul loro biochimismo**, come potrebbero far ipotizzare certi studi sugli animali, che supporterebbero una azione neuroprotettiva del clotrimazolo⁽²⁴⁾.

L'associazione metronidazolo-clotrimazolo nella pratica clinica

L'attività antiprotozoaria, trichomonicida, antimicotica ed antibatterica dell'associazione metronidazolo-clotrimazolo in terapia locale è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi clinici, che hanno validato le diverse indicazioni di uso.

Gli studi clinici

Zacutti⁽²⁵⁾, in uno studio che ha coinvolto 202 donne suddivise in 3 gruppi di trattamento ed un ulteriore sottogruppo di gestanti, ha evidenziato la semplicità e l'efficacia della terapia locale sia rispetto alle forme infiammatorie vaginali che a quelle vulvari. Il partner veniva trattato con metronidazolo per os.

Trovati et Al⁽²⁶⁾ hanno posto a confronto l'uso locale della associazione metronidazolo-clotrimazolo con la terapia orale di metronidazolo, escludendo le donne gravide. I risultati sono stati molto buoni. Terapia e controlli nel partner non erano programmati.

Raffaelli et Al⁽²⁷⁾, allo stesso modo, in una sperimentazione in cui è stato coinvolto anche il partner maschile, hanno verificato positivi risultati in una percentuale elevatissima, attorno al 96% dei casi.

Gori⁽²⁸⁾ ha condotto uno studio di confronto tra metronidazolo-clotrimazolo e nifuratel-nistatina; la prima associazione ha ottenuto migliori risultati, con valori di cura del 90% rispetto al 70% del confronto.

Tartaglia⁽²⁹⁾, dopo avere trattato localmente con metronidazolo-clotrimazolo in crema vaginale un gruppo di donne per sei giorni, ha provato ad aggiungere una lavanda vaginale contenente la stessa associazione, ottenendo un netto miglioramento dei risultati, che arrivavano così al 100%, ed una riduzione delle persistenze⁽²⁹⁾. Analoghe osservazioni sono state fatte da Maresi et Al⁽³⁰⁾.

Bertellini et Al⁽¹⁴⁾, hanno effettuato uno studio sistematico in cui 62 donne suddivise in due gruppi, trattati rispettivamente a 3 e 6 giorni, sono state valutate con colposcopia, fluor a fresco, pH vaginale e tampone vaginale, prima della terapia, alla fine di essa e dopo 15 giorni. È stato evidenziato come già una terapia di tre giorni sia altamente efficace, e come sia fondamentale trattare anche il partner.

N.B. *Poichè la vaginosi batterica e l'infezione da Trichomonas possono associarsi a rottura prematura delle membrane, parto prematuro e basso peso alla nascita, l'uso di questo farmaco ad azione locale è particolarmente indicato per prevenire queste complicazioni della gravidanza*^(13,17,24).

CONCLUSIONI

- Il metronidazolo ha una ottima attività antiprotozoaria, ed una buona attività verso gli anaerobi, ma non agisce verso gli aerobi. Il clotrimazolo ha una buona attività antimicotica, ma agisce anche verso gli aerobi, avendo però azione nulla sugli anaerobi.
- L'associazione dei due farmaci è capace di coprire un ampio spettro di germi, ed agisce in modo sinergico ed additivo, permettendo di intervenire in forme cliniche di grande diffusione nella pratica quotidiana del ginecologo e del medico di medicina generale, come le vaginiti miste e quelle micotiche, ma anche quale protezione nei piccoli interventi cervico-vaginali.
- Le forme cervico-vaginali da trichomoniasi, in particolare quelle resistenti, hanno un notevole giovamento da questa terapia per l'attività sinergica esercitata dai due componenti.
- Le forme miste, in particolare anche la vaginosi batterica nella donna gravida, risultano ben trattate da questa associazione terapeutica, che in questo ambito si dimostra capace di ridurre tutte le possibili conseguenze da infezione delle membrane amniotiche, compresa una riduzione del parto prematuro e di tutto ciò che ne deriva.
- Questa terapia è ben indicata anche nelle donne operate per via vaginale, ma anche nelle isterectomizzate per via addominale, per la profilassi di eventuali complicanze locali nel dopo-intervento.
- Non andrebbe infine dimenticata la possibilità di

usare questa terapia anche nel partner che, pur non indispensabile in certe situazioni, può tuttavia limitare un interscambio dei germi vaginali ed il perpetuarsi di alcuni sintomi.

BIBLIOGRAFIA

1. Plourd D.M., "Practical guide to diagnosis and treating vaginitis", *Medscape General Medicine*, 1, 2, 1997.
2. Soebel J.D., "Vaginitis in adult women", *Ob.Gyn.Clin.North Am.*, 17, 851-879, 1990.
3. Monif G.R.G., "Diagnosis of infectious vulvovaginal disease"; *Infect.Med.*, 18, 532-533, 2001.
4. WHO, "Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections overview and estimates", World Health Organisation, Geneva, 2001.
5. Soebel J.D., "Vaginitis", *N.Engl.J.Med.*, 337, 1896-1903, 1997.
6. Wang J., "Bacterial vaginosis", *Prim. Care Update Ob/Gyns*, 7, 181-185, 2000.
7. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., et Al., "Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbiologic and epidemiologic associations", *Am.J.Med.*, 298, 1429-1434, 1978.
8. Scharbo-DeHaan M., Anderson D.G., "The CDC 2002 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: implications for women's health care", *J.Midwifery Womens Health*, 48, 2, 96-104, 2003.
9. Hill G.B., Livengood C.H., "Bacterial vaginosis-associated microflora and effects of topical intravaginal clindamycin", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 171, 1198-1204, 1994.
10. Schnell J.D., "The incidence of vaginal Candida and Trichomonas infections and treatment of Trichomonas vaginitis with clotrimazole", *Postgrad. Med. J.*, 50 (suppl); S79-S81, 1974.
11. Nyirjesy P., Seeney S.M., Grody M.H., et Al., "Chronic fungal vaginitis: the value of cultures", *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 173, 820-823, 1995.
12. Chisari G., Lo Bue A.M., Gismondo M.R., "Valutazione in vitro dell'attività antimicrobica dell'associazione metronidazolo clotrimazolo", *Farmaci e Terapia*, 5, 4, 302-308, 1988.
13. Debbia E.A., Campora U., Massaro S., Boldrini E., Schito G.C., "In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of Trichomonas vaginalis", *Journal of Chemotherapy*, 8, 2, 96-101, 1996.
14. Bertellini C., Baraldi R., Battioni M., Bianchini A., Bertoli C., Guidi G., Radighieri G., Luciani G., Arisi E., "Trattamento delle infezioni vaginali con una crema a base di metronidazolo e clotrimazolo", LXVIII Congresso SIGO-XXXIII Congresso AOGOI, Genova 26-30 aprile 1992, Clas International Edizioni, 1992.
15. Lossik J.G., Kent H.L., "Trichomoniasis: trends in diagnosis and management", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 165, 1217-1222, 1991.
16. Metronidazole Oral, Monograph- Metronidazole, Metronidazole Hydrochloride (www.medscape.com/druginfo/), come visto il 29/03/2005.
17. Struthers B., "Metronidazole appears not to be a human teratogen: review of literature", *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 5, 326-335, 1997.
18. Arisi E., "Farmaci in gravidanza", Edra Medical Publishing, Milano, 2001.
19. Clotrimazole vaginal, monograph (www.medscape.com/druginfo/), come visto il 29/03/2005.
20. Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P., "Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy", *Eur. J. Obstet. Gynecol. Repr. Biol.*, 116, 157-163, 2004.
21. Gabriel G., Thin R.N., "Clotrimazole and econazole in the treatment of vaginal candidosis. A single-blind comparison", *Br.J.Ven.Dis.*, 59, 1, 56-58, 1983.
22. Soebel J.D., Brooker D., Stein G. E., et Al., "Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of Candida vaginitis", *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 172, 1263-1268, 1995.
23. Stary A., Soeltz-Szoets J., Ziegler C., Kinghorn G.R., Roy R.B., "Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis", *Genitourinary Medicine*, 72, 2, 98-102, 1996.
24. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Dirnagl U., et Al., "Neuroprotective effects of the antifungal drug clotrimazole", *Neuroscience*, 113, 1, 47-53, 2002.
25. Zacutti A., "Sperimentazione clinica di un preparato ad azione topica antimicotica, antiprotozoaria ed antibatterica nelle vaginiti e vulviti ad etiologia isolata od associata", *Quad. Clin. Ost.Ginecol.*, 30, 6, 65-96, 1975.
26. Trovati G.C., Ottaggio G., Brizzi C., Cucuccio S., "Trichomoniasi: sperimentazione clinica su una nuova applicazione posologica del metronidazolo per via orale e su una associazione per uso topico con il clotrimazolo", *Gior. It. Ost.Gin.*, 12, 1273-1283, 1984.
27. Raffaelli F., Bracchitta R., Santoni G., "L'associazione clotrimazolo-metronidazolo nelle cervico-vaginiti ad eziologia mista", *Min.Gin.*, 36, 47-57, 1984.
28. Gori G., Bottiglioni F., "Impiego del Meclon "1000" crema nel trattamento delle infezioni vaginali", *Quad. Clin. Ost. Ginecol.*, 56, 3, 132-140, 1991.
29. Tartaglia P., "Studio clinico relativo all'impiego del Meclon "1000" crema e lavanda nel trattamento delle infezioni vaginali", *Quad. Clin. Ost. Ginecol.*, 56, 3, 140-147, 1991.
30. Maresi M.P., Baldi L., Bogi G., De Santis R., Guarnotta M., Balatri L., Cosimi A., Baisi F., "Trattamento delle vaginiti infettive con un nuovo preparato per uso topico", *Quad. Clin. Ost. Ginecol.*, 56, 3, 104-114, 1991.