



Rekomendacja

Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników odnośnie zastosowania antyseptyków w przypadkach nieswoistych stanów zapalnych pochwy

Grupa robocza

1. Prof. dr n. med. Mariusz Zimmer (Wrocław) – Przewodniczący
2. Prof. dr n. med. Hubert Huras (Kraków)
3. Prof. dr n. med. Paweł Kamiński (Warszawa)
4. Prof. dr n. med. Agata Karowicz Bilińska (Łódź)
5. Prof. dr n. med. Krzysztof Drews (Poznań)
6. Dr hab. n. med. Tomasz Fuchs (Wrocław)
7. Dr hab. n. med. Michał Pomorski (Wrocław)

" Rekomendacje przedstawiają aktualny sposób postępowania, który może być modyfikowany i zmieniony w uzasadnionych przypadkach, po wnikliwej analizie danej sytuacji klinicznej, co w przyszłości może stanowić podstawę do modyfikacji i aktualizacji zaleceń"

Zespół Ekspertów w składzie j.w. podjął się analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy oraz doświadczeń własnych w zakresie możliwości leczenia niespecyficznego stanu zapalnego pochwy o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, mieszanej i o nieznanym etiologii.

Rekomendacja przedstawia stan wiedzy na ww. temat, aktualny na dzień przeprowadzenia analizy, przy czym Zespół Ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych, istotnych doniesień naukowych.



Badania nad ekosystemem pochwy sięgają XIX wieku i wiążą się z opracowaniem przez Döderleina roli i znaczenia pałeczek kwasu mlekowego, czyli bakterii gram dodatnich, którym przypisano wówczas podstawowe znaczenie w utrzymaniu prawidłowej wydzieliny pochwy. Kolejne badania dowiodły, że w pochwie również są obecne inne bakterie tlenowe i beztlenowe, które łącznie tworzą tzw. ekosystem pochwy. Powyższa fizjologiczna flora bakteryjna pochwy tworzy złożony i zamknięty ekosystem, który może zmieniać się w zależności od wieku kobiety, jej statusu hormonalnego, szczególnie estrogenowego, aktywności seksualnej, stosowanych zabiegów dopochwowych, używanych leków oraz ekspozycji na substancje zewnętrzne, z którymi może mieć kontakt śluzówka pochwy (49)

Zmiany stosunków ilościowych i jakościowych własnej flory bakteryjnej pochwy, przy braku stwierdzenia jednoznacznego czynnika infekcyjnego nazwano wcześniej nieswoistym zapaleniem pochwy (NSV – Non-specific vaginitis) a obecnie określa się ją, jako Bacterial Vaginosis (BV)

Pojęcie bakteryjnej waginozy (BV) oznacza zmiany zachodzące we florze bakteryjnej pochwy polegające na redukcji stężenia produkujących nadtlenek wodoru bakterii *Lactobacillus* i wzroście stężenia innych drobnoustrojów, głównie rozwijających się w środowisku beztlenowym bakterii Gram-ujemnych (*Gardnerella vulgaris*, *Prevotella sp.*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.* oraz wiele innych).

Wzrost kolonii *Gardnerella v.* prowadzi do wykształcenia na powierzchni komórek nabłonkowych biofilmu bogatego w enzymy proteolityczne, co powoduje złuszczenie nabłonka tworząc miejsca kolonizacji dla innych beztlenowców (49,33).

Zmiany ekosystemu pochwy postrzegane w BV predysponują także do nadkażeń HSV-2, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*. Zwiększeniu ulega ryzyko zakażenia i transmisji HIV. Ponadto przewlekła BV sprzyja przetrwaniu zakażenia HPV i chore cechują się wyższym ryzykiem rozpoznania nieprawidłowych komórek w badaniu cytologicznym, a tym samym w pewnych sprzyjających warunkach, wyższym ryzykiem rozwoju CIN. Nielezione BV sprzyja częstszym infekcjom górnych pięt narządu płciowego jak endometrium i przydatków w tym jajowodów. U kobiet ciężarnych BV jest czynnikiem ryzyka samoistnego poronienia lub porodu przedwczesnego.(33)

Zaburzenie składu flory bakteryjnej pochwy, obniżając liczbę bakterii z rodzaju *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus* *L. jensenii*, *L. brevis*, *L. plantarum*, *L. crispatus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. Gasperi*) prowadzi do zmiany pH pochwy i możliwości wystąpienia różnego rodzaju dolegliwości, w tym patologicznej oraz symptomatycznej nadmiernej wydzieliny z pochwy.



Powyzsza wydzielina, często o zmienionym kolorze i zapachu, dyskomfort, pieczenie, świąd, obrzęk śluzówki, dyspareunia to dominujące objawy BV. Obraz kliniczny zakażeń pochwy oraz zmiany biochemiczne zależne są od tego, czy zakażenie dotyczy bakterii tlenowych, beztlenowych czy grzybów. Spadek udziału bakterii *Lactobacillus* we florze pochwy skutkuje wzrostem pH powyżej 6 oraz wzrostem stężenia cytokin prozapalnych.

Odmienności w składzie różnych elementów mikrobiomu człowieka mogą prowadzić do zaburzeń funkcji m.in. narządu płciowego. Mikrobiom pełni funkcję ochronną poprzez współzawodnictwo o składniki odżywcze i miejsce do adhezji. Może też ulegać zmianom wraz z wiekiem, co obserwuje się np. w zakresie jego składu w obrębie pochwy, w różnych etapach życia i zależnie od stanu hormonalnego organizmu. Do zaburzeń mikrobiomu pochwy dochodzić może pod wpływem stosowanej antybiotykoterapii, w okresie menopauzy, podczas ciąży, zwiększonej ekspozycji na mikroorganizmy, stosowania leków hormonalnych, immunosupresji.

Należy zaznaczyć, że zaburzenia flory bakteryjnej pochwy, zmieniające pH wydzieliny, mogą też przebiegać skąpo objawowo lub nawet bezobjawowo. W tych sytuacjach pomiar pH pochwy ma znaczenie diagnostyczne wczesnych bezobjawowych, nieswoistych stanów zapalnych pochwy, skłaniając lekarza do wdrożenia, już na tym etapie, optymalnego postępowania terapeutycznego.

Ze względu na etiologię nieswoiste infekcje pochwy można podzielić na bakteryjne i niebakteryjne.

Najczęściej rozpoznaje się zakażenia bakteryjne -BV - (w zależności od źródeł od 20% do nawet powyżej 60%), następnie zakażenia grzybami typu *Candida* (17% – 39%) i infekcje wywołane *Trichomonas* (4% – 30%). Ocenia się, że prawie każda kobieta, co najmniej raz w życiu, przeżyła infekcję bakteryjną lub grzybiczą pochwy. (49,33)

Druą grupą infekcji to grzybicze stany zapalne, przy czym najczęstszą formą są kandydozy, natomiast zakażenia innymi rodzajami grzybów występują rzadziej.

Zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* rozpoznaje się na podstawie objawów zapalenia pochwy i często sromu przy obecności w/w drobnoustrojów. W przypadku zakażeń grzybiczych *Candida albicans* odpowiada za 80% do 92% przypadków grzybicy pochwy i sromu.

Czynnikami predysponującymi do nagłego wzrostu kolonii drożdżaków są między innymi cukrzyca, antybiotykoterapia, oraz immunosupresja (49)



Czynniki powodujące występowanie zakażenia pochwy, a w ich następstwie pojawienia się objawowych stanów zapalnych mogą mieć również postać mieszaną: bakteryjno grzybiczą.

Diagnostyka bakteriologiczna polegająca na ocenie wymazu lub posiewu nie zawsze jest dostępna lub wymaga czasu koniecznego do uzyskania wyniku.

Wobec czego podejmowanie leczenia przed uzyskaniem wyników posiewów jest zasadne lekami z grupy leków antyseptycznych, których skuteczność obecnie opisywana jest w licznych doniesieniach (62,38)

Należy też zwrócić uwagę, że u kobiet po menopauzie, w wyniku spadku poziomu estrogenów, dochodzi do wielu zmian o charakterze zanikowym w obrębie narządów płciowego, które stanowią pierwotną przyczynę rozwinięcia nieswoistego stanu zapalnego pochwy.

Menopauzalny niedobór hormonów płciowych jest przyczyną wzrostu pH pochwy i towarzyszącego mu zaniku fizjologicznej flory bakteryjnej, co w konsekwencji zwiększa podatność na infekcje, spowodowane głównie bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu (*Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *E. coli*). Wymazy pochwowe charakteryzuje większa częstość występowania nasilonych odczynów leukocyтарnych, słabo nasilone złuszczenie komórek nabłonka. Zanikowi fizjologicznej flory pochwy towarzyszy pojawienie się licznych patogenów.

U kobiet po menopauzie ziarniaki Gram- dodatnie występują 2,5 raza częściej niż przed menopauzą. W hodowlach kultur bakteryjnych izoluje się szczepy *Staphylococcus aureus* (5 razy częściej niż przed menopauzą), *Corynebacterium sp.* (3 razy częściej), *Streptococcus agalactiae* i *Enterococcus faecalis* (2 razy częściej), *E. coli* (2 razy częściej), a ponadto *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *C. freundii*, niespotykane przed menopauzą. Z powodu braku glikogenu i wzrostu pH w drogach rodnych, rzadziej niż w grupie kobiet przed menopauzalnych, występują szczepy *Candida albicans*. (56)

Wśród czynników etiologicznych nieswoistych stanów zapalnych pochwy u kobiet w wieku rozrodczym na pierwszym miejscu pozostaje nadal etiologia bakteryjna, choć w ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost odsetka infekcji grzybiczych. Z kolei 1/3 zapaleń pochwy u kobiet po menopauzie ma podłoże bakteryjne, grzybicze lub rzęsistkowe. Na pozostałe 2/3 składają się atrofia pochwy, czynniki alergiczne, przyczyny dermatologiczne i choroby ogólne. (56)

Standardem postępowania w tej grupie kobiet tj. w okresie hypoestrogenizacji, jest zlikwidowanie w pierwszej kolejności stanu zapalnego a w drugim etapie zwiększenie odbudowy nabłonka pochwy – rewitalizacji -przez stosowania estrogenizacji miejscowej. Podobny efekt uzyskuje



się przez zastosowanie laserowej rewitalizacji pochwy. Ta metoda wydaje się mieć szczególne zastosowanie u kobiet z przeciwwskazaniem do stosowania estrogenów (46,11)

Dotychczasowe rekomendacje Centrów Kontroli i Zapobieganie Chorobom (CDC) w leczeniu BV zasadniczo obejmuje leczenie antybiotykami i lub chemioterapeutykami (klindamycyna, metronidazol, tinidazol) stosowanymi doustnie lub dopochwowo. Należy zauważyć, że powyższe metody leczenia są związane z dość dobrym rokowaniem w zakresie krótkoterminowych wskaźników leczenia, niestety w dłuższej perspektywie w połowie przypadków nie zapobiegają nawrotom BV.

Rosnąca oporność na antybiotyki, stosowane często nadmiernie w różnych formach zapaleń pochwy, coraz bardziej utrudnia skuteczność powyższej terapii. Skłania to do ograniczania stosowania antybiotyków jako formy leczenia pierwszego rzutu na rzecz środków antyseptycznych.

Dowodzono, że stosowanie typowego, dotychczasowego leczenia BV antybiotykami i chemioterapeutykami typu klindamycyna i metronidazol, ze względu na pojawiająca się coraz częściej lekooporność, bywa mało skuteczne. W jednej z prac oceniających wpływ powyższego leczenia na 30 szczepach bakteryjnych wyhodowanych w BV wykazano, iż wszystkie badane szczepy były odporne na metronidazol i tinidazol, a 67% okazało się opornych również na klindamycynę. (2)

Podobnie jest w stanach zapalnych spowodowanych grzybami. Z uwagi na rozwój oporności *Candida* na flukonazol, niezbędne stają się nowe opcje terapeutyczne. (34)

Ponadto nowe informacje na temat struktury i funkcji kolonizacji pochwy, pomagają wyjaśnić, dlaczego leczenie antybiotykami ma jedynie ograniczone zastosowanie w zakażeniach obejmujących biofilmy mikrobiologiczne. Niska skuteczność antybiotyków w zapobieganiu nawrotom spowodowana jest brakiem zdolności do całkowitego wyeliminowania bakterii związanych z waginalnym biofilmem, który jest tylko tymczasowo tłumiony, a po zaprzestaniu leczenia szybko odzyskuje swoją aktywność. Poza tym, w przypadku bakteryjnego nieswoistego zapalenia pochwy (BV), leczenie antybiotykami jest często ograniczone stanem ogólnym pacjentki i mogą wystąpić działania niepożądane związane z ich podawaniem ogólnoustrojowym.

W związku z tym należy w przypadkach BV rozważyć formę leczenia znaną jeszcze sprzed ery antybiotykowej, ale w nowym wydaniu technologicznym wykorzystującym zdobycze nowych technologii farmaceutycznych tj. stosowanie dopochwowe środków antyseptycznych. (61,33)

Nowoczesne środki antyseptyczne stanowią alternatywę dla leczenia antybiotykami, pod warunkiem, że łączą szerokie spektrum przeciwdrobnoustrojowe z niską toksycznością i wysoką biogodnością tkankową. Środki antyseptyczne stosowane miejscowo, co stanowi ich zaletę, powinny stanowić obecnie pierwszy wybór w leczeniu lokalnych infekcji drobnoustrojowych pochwy.



Dlatego nowe środki o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które będą działać w sposób celowany nie tworząc lekooporności oraz eliminujące biofilm, powinny dominować w leczeniu BV jako pierwszorazowe postępowanie.

Dostępny jest szeroki arsenał środków dopochwowych, który przebadano pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu niespecyficznego zapalenia pochwy typu: BV, kandydozy czy też infekcji wirusowych.

Do nich należy:

1. Poliheksametylen biguanidu (poliheksanid, PHMB) 33,28,16,1,30,31,20,52, 24,65,17,19,27,22,26,25,32,54,15,33,55,43,35,18
2. Chlorek dekwalininy; 57,6,64,45,44,39
3. Powidon jodu 30,4,42,36
4. Jony srebra 14,60,59,50,9,51,63,48,37,53,21,29,12
5. Kwas borny 47, 41,23,58
6. Chlorheksydyna 40,13
7. Bakterie kwasu mlekowego z lub bez estriolu 42



Skrótowe omówienie poszczególnych związków antyseptycznych mających zastosowanie w leczeniu nieswoistych stanów zapalnych pochwy o różnej etiologii:

I. Poliheksametylen biguanidu (poliheksanid, PHMB)

Poliheksanid to antyseptyk o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, obejmującego: bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym MRSA, VRE, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (33), wirusy HPV, HSV-1, HIV, adenowirusy (28) grzyby (*Candida albicans* i in.) (16), pierwotniaki wywołujące zakaźne zapalenie rogówki (*Acanthamoeba*)(1)

PHMB charakteryzuje się potrójnym mechanizmem działania:

- blokuje przyleganie mikroorganizmów do powierzchni (28, 20,53)
- zwiększa płynność i przepuszczalność błony komórkowej bakterii, co prowadzi do utraty jej integralności i ostatecznie do śmierci komórki (28,24,67,17,19,27)
- hamuje metabolizm komórek bakterii, posiadając wyższą skuteczność w patologicznie podwyższonym środowisku pH oraz skutecznie zapobiega ponownemu powstaniu biofilmu (28, 27,22,26,25,)

PHMB nie generuje oporności bakteryjnej i redukuje liczbę bakterii.

Z uwagi na różnice w wiązaniu do ścian komórkowych PHMB w stosunku do szczepów *Lactobacillus* wykazuje efekt oszczędzający (44)

Poliheksanid (PHMB) cechuje się dobrą skutecznością i bezpieczeństwem w stosowaniu miejscowym w leczeniu niespecyficznych zakażeń pochwy o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, wirusowej oraz mieszanej a także, jako profilaktykę okołoperacyjną przy zabiegach pochwowych. **(10)**

Nie stwierdzono działań niepożądanych nawet przy dłuższym stosowaniu, a częstotliwość uczuleń jest niska (32,54)

Istnieją wstępne doniesienia o skuteczności leczenia w przypadkach wątpliwych i małego stopnia nieprawidłowości cytologicznych w skojarzeniu z istniejącą infekcją HPV. Doniesienia powyższe są bardzo obiecujące i stanowią mogą podstawę dalszych badań w tym kierunku. (18)



PODSUMOWANIE PHMB:

1. przy stosowaniu dopochwowym PHMB charakteryzuje się oszczędzającym działaniem na wzrost *Lactobacillus* spp. (44)
2. skuteczność leczenia przez braku powstawania oporności bakteryjnej oraz likwidację biofilmu (22,33)
3. dobra tolerancja przy małej liczbie działań niepożądanych nawet przy dłuższym stosowaniu, niską częstotliwością uczuleń (32,54)
4. nie ma przekonujących dowodów o bezpieczeństwie stosowania w ciąży (31)

II. Chlorek dekwaliniowy

Chlorek dekwaliniowy jako pochodna chinoliny jest substancją powierzchniowo czynną o szerokim spektrum aktywności biologicznej, w tym działaniu przeciwbakteryjnym. Jest, wykorzystywany w leczeniu zapaleń pochwy bakteryjnych, grzybiczych, mieszanych i o nieznannej etiologii. (57)

Wykazuje się szerokim spektrum aktywności przeciwbakteryjnej wobec tlenowych bakterii Gram-dodatnich (*Enterococcus faecalis* *Lactobacillus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*), Gram-ujemnych (*Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.), bakterii beztlenowych (*Bacteroides* spp., *Fusobacteria*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Peptostreptococci*, *Poryphyromonas* spp.)(49, 27, 22. *Badania kliniczne donoszą o możliwość stosowania go w leczeniu stanów zapalnych pochwy u kobiet ciężarnych (we wszystkich trymestrach) oraz w okresie laktacji. (64,45)*

Związek ten wykazuje działanie pomiędzy 24 a 72 godziny po zaaplikowaniu pierwszej dawki.

Leczenie zwykle trwa ok 6 dni.

PODSUMOWANIE – CHLOREK DEKWALINIOWY:

1. skuteczność w leczeniu BV
2. dobra tolerancja - działania niepożądane występują z częstotliwością 7, 8% i mogą obejmować głównie kandydozę pochwy, upławy, świąd sromu i pochwy oraz uczucie pieczenia w obrębie sromu i pochwy. (6,44,39)
3. ze względu na chemiczny charakter substancji – czwartorzędowy związek amoniowy, substancje anionowe, takie jak mydła, detergenty i surfaktanty, mogą dodatkowo osłabiać



działanie przeciwbakteryjne chlorku dekwalinowego. W związku z tym nie zaleca się, jednoczesnego dopochwowego stosowania mydeł, środków plemnikobójczych ani irygacji. (6, 44,39)

4. producent deklaruje możliwość stosowania u ciężarnych (we wszystkich trymestrach) oraz w okresie laktacji (6)
5. przeciwwskazany w przypadku owróżnienia nabłonka pochwy i części pochwowej szyjki macicy oraz u dziewcząt, które nie rozpoczęły jeszcze miesiączkowania, czyli nie osiągnęły dojrzałości płciowej (6,44)

III. Jodopowidon

Jodopowidon (powidon jodu) cechuje się szerokim spektrum działania wobec bakterii Gram-dodatnich, łącznie ze szczepami *Lactobacillus* spp. i Gram-ujemnych, przetrwalników bakteryjnych, wirusów, pierwotniaków, a także grzybów i drożdżaków (43). Główne zastosowanie wg opracowania Kramera to zastosowanie w dezynfekcji pola operacyjnego, miejsc wkłucia, punkcji, cewnikowania, pobierania krwi oraz jako środek czynny do krótkotrwałego stosowania odkażającego (30) W formie globulek dopochwowych może być stosowany w różnego rodzaju stanach zapalnych pochwy szczególnie w bakteryjnym zapaleniu pochwy wywołanym przez *Gardnerella vaginalis* lub zakażeniach rzęsiastkiem pochwowym (*Trichomonas vaginalis*).

Ma zastosowanie w profilaktyce zakażeń przed zabiegami chirurgicznymi oraz diagnostycznymi w obrębie pochwy.

Ze względu na ryzyko dysfunkcji tarczycy, powidon jodu, w każdej formie stosowania, ma dodatkowe ograniczenia tj.:

- nie powinno się go stosować powyżej 7 dni;
- przeciwwskazane jest stosowanie przed i po leczeniu radiojodem,
- przeciwwskazane jest łączne stosowanie z oktenidyną i/lub srebrem w formie globulek dopochwowych

PODSUMOWANIE - JODOPOWIDON:

1. jednorazowe przygotowanie pola operacyjnego – przepłukanie pochwy przed zabiegiem pochwowym.



2. przygotowanie pochwy przed pochwowymi zabiegami operacyjnymi w formie globulek dopochwowych

IV. Jony srebra

Mechanizm antyseptyczny działania srebra polega na hamowaniu podziału komórek, uszkodzeniu błony komórkowej bakterii, zaburzeniu transportu jonów w komórce, co doprowadza do jej śmierci. Srebro, jako miejscowy antyseptyk, ma odmienny mechanizm działania od antybiotyków i wielokierunkowe działanie na komórkę bakterii, co sprawia, że prawdopodobieństwo wytworzenia oporności na srebro jest bardzo niskie. (51,63)

Stworzenie srebra TIAB, czyli cząsteczki dwutlenku tytanu, na której osadzono aktywne nanocząsteczki jonów srebra Ag⁺, w połączeniu z chlorkiem benzalkoniowym, pozwoliło na uzyskanie zwiększenia działania przeciwdrobnoustrojowego i przeciwwirusowe. Cząsteczka TIAB charakteryzuje się zwiększoną trwałością w porównaniu do innych stosowanych antyseptyków opartych na związkach srebra. (48,37)

Srebro w cząsteczce TIAB jest skuteczne wobec takich drobnoustrojów jak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (β -hemolizujący z grypy B,) *Chlamydia trachomatis*.

Dodatkowo spektrum działania tej formy srebra obejmuje również patogeny charakteryzujące się wysoką antybiotykoopornością m.in. gronkowce (MRSA) i enterokoki odporne na wankomycynę (VRE) oraz **zapobiega powstawaniu biofilmu bakteryjnego**

Preparaty zawierające kompleks srebra TIAB mogą być również zalecane u pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego małego stopnia lub o niewielkim nasileniu zmian ASC-US i L-SIL. Wykazano, że preparat jest skuteczny w leczeniu stanów zapalnych i nieprawidłowych rozmazów cytologicznych (53,21)

Związek ten charakteryzuje się wysoką aktywnością również w stosunku do grzybów drożdżopodobnych: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i pleśniowych - *Aspergillus niger*.

Wykazano również, że jest on pomocny w zwalczaniu infekcji wirusowej wykazując działanie przeciwwirusowe m.in. grypy (A/H1N1), polio, cytomegalii, ospy, półpaśca, HIV, HSV-1, HSV-2,



zapalenia wątroby typu A, B, E, różyczki, adenowirusów, opryszczki, świnki, enterowirusów, rinowirusów, astrowirusów czy koronawirusów (37,29,12)

Istnieją wstępne doniesienia o korzystnym wpływie preparatów srebra w leczeniu infekcji HPV, co, wymaga jeszcze dalszej oceny i walidacji badań prospektywnych z udziałem większej liczby osób (50)

PODSUMOWANIE: JONY SREBRA:

1. skuteczność leczenia w infekcjach bakteryjnych, w tym cechujących się antybiotykoopornością m.in. gronkowcem (MRSA) i enterokokami opornymi na wankomycynę (VRE).
2. szerokie spektrum działania przeciwzapalnego w tym przeciwgrzybiczego
3. możliwość stosowania w II/III trymestrze ciąży –
4. dobra tolerancja i bezpieczeństwo aplikacji miejscowych

V. Kwas borny

Kwas borny (Kwas borowy boraks, kwas ortoborowy) – nieorganiczny związek chemiczny w postaci słabego kwasu- (acidum boricum). W naturze może znajdować się w niektórych roślinach, w soli morskiej i w minerałach (np. w sassolinie) (36)

Mechanizm bakteriobójczego i grzybobójczego działania kwasu bornego nie jest do końca poznany. Uważa się, że działanie bakteriobójcze i grzybobójcze kwasu bornego polega na penetracji przez ścianę komórkową i uszkodzenie błony komórkowej grzybów (47) Udowodniona jest skuteczność kwasu bornego w leczeniu zakażeń pochwy wywołanych przez *Candida albicans* (41) Produkty z kwasem bornym są również lekami z wyboru w leczeniu ostrego i nawrotowego, grzybiczego zapalenia pochwy i sromu wywołanego przez inne gatunki grzybów niż *Candida albicans* (23,4,3)

Ze względu na wyjątkowe właściwości wysuszające, ściągające oraz antyseptyczne jego kilkuprocentowy roztwór wykorzystywany jest, jako środek odkażający oraz jako środek ułatwiający ziarninowanie.

Kwas borny w postaci globulek dopochwowych skutecznie sprawdza się zwłaszcza w leczeniu zapaleń pochwy powstałych w wyniku zakażeniem grzybami z gatunku *C.glabrata* oraz *C.krusei*



PODSUMOWANIE - KWAS BORNÝ:

1. wspomagające leczenie zapalenia pochwy szczególnie grzybiczego i nawrotowych infekcji
2. profilaktyka w rozwoju BV u pacjentek z czynnikami ryzyka, zwłaszcza podczas antybiotykoterapii i w stanach hipiestrogenizmu.

VI. Chlorheksydyna

Chlorheksydyna jest substancją wykazującą działanie przeciwbakteryjne, polegające na uszkodzeniu błony komórkowej bakterii, co w konsekwencji doprowadza do zwiększenia jej przepuszczalności i rozpadu komórki.

Chlorheksydyna działa silnie bakteriobójczo na bakterie Gram-dodatnie, słabiej – na bakterie Gram-ujemne. (40,5) Obserwuje się oporność na chlorheksydyne niektórych patogenów, takich jak metycylinooporne *S. aureus*, a także *P. aeruginosa* i *A. Baumannii*. W leczeniu bakteryjnej waginozy chlorheksydyne można stosować dopochwowo,

W stosunku do standardowych terapii, miejscowe leczenie waginozy bakteryjnej chlorheksydyną, charakteryzuje niska częstość działań niepożądanych. (13)

PODSUMOWANIE- CHLORHEKSADYNA:

1. skuteczność w leczeniu BV
2. element profilaktyki i terapii wspomagającej przed i po ginekologicznych zabiegach chirurgicznych.

VII. Bakterie kwasu mlekowego z estriolem lub bez

Podawanie pałeczek kwasu mlekowego ma za zadanie przywrócić fizjologiczną florę bakteryjną po miejscowym lub układowym leczeniu środkami przeciwnieinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami.

Skojarzenie podawania powyższych pałeczek kwasu mlekowego z estriolem zwiększa efekt działania regeneracyjnego pochwy szczególnie w jej atroficznym zapaleniu w okresie około menopauzalnym oraz w leczeniu wspomagającym w hormonalnej terapii menopauzalnej (HTM).



Mechanizm działania opiera się na wzmocnieniu ekosystemu pochwy po leczeniu przeciw infekcyjnym przez egzogenne stosowanie żywych bakterii kwasu mlekowego.

Nie ma dowodów na niepożądane działanie leku na ciążę lub stan płodu/novorodka. Pałeczki kwasu mlekowego można stosować w ciąży natomiast preparat zawierający kombinację *Lactobacillus acidophilus* i *estriolu* można stosować w czasie ciąży przy wykazaniu większej korzyści dla pacjentki niż ryzyka działania estrogenu. (42)

PODSUMOWANIE – PAŁECZKI KWASU MLEKOWEGO z lub bez ESTRIOLU:

1. stosować w drugim etapie leczenia przeciw zapalnego jako terapia podtrzymująca.
2. stosowanie podtrzymujące fizjologiczną florę pochwy w nawracających stanach zapalnych po ich wyleczeniu innymi preparatami, szczególnie na tle atrofii pochwy (8)
3. dobra tolerancja

WNIOSEK KOŃCOWY

Leczenie zakażeń pochwy preparatami niebędącymi antybiotykami jest metodą skuteczną, szczególnie w przypadku BV i może, z powodzeniem, być stosowane, jako pierwszorazowe postępowanie, zamiast antybiotykoterapii niosącej ze sobą możliwe powikłania oraz ryzyko antybiotykooporności.



Piśmiennictwo

1. Allen M. J. et al.: The response of *Escherichia coli* to exposure to the biocide polyhexamethylene biguanide, *Microbiology* (2006), 152, 989–1000
2. Alves, P. et al.: *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an *in vitro* biofilm formation model, *J. Infect. Dis.* 210, 593–596
3. Charakterystyka wyrobu medycznego Albivag
4. Charakterystyka produktu leczniczego Betadine
5. Charakterystyka wyrobu medycznego Chlorivag
6. Charakterystyka produktu leczniczego Fluomizin
7. Charakterystyka produktu leczniczego Gynazol
8. Charakterystyka produktu leczniczego Gynoflor
9. Charakterystyka wyrobu medycznego HexaTIAB
10. Charakterystyka wyrobu medycznego Infectvagin
11. Cruz, V. Steiner M. et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women Menopause. 2018 Jan;25(1):21-28.
12. Dębski R, Drews K, Paszkowski T, i wsp: Stanowisko Ekspertów na temat zastosowania wyrobu medycznego Hexatiab® Softgel w przypadkach infekcji pochwy. *Ginekologia i Położnictwo* 2018 (2):12-15
13. Di Vito M, Mattarelli P, Modesto M, et al.: In Vitro Activity of Tea Tree Oil Vaginal Suppositories against *Candida* spp. and Probiotic Vaginal Microbiota. *Phytother Res.* 2015 Oct;29(10):1628-33. doi: 10.1002/ptr.5422. Epub 2015 Aug 3.
14. Dissemond J, Bottrich JG, Braunwarth H, et al.: Evidenz von Silber in der Wundbehandlung - Meta-Analyse der klinischen Studien von 2000-2015. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:524-536.
15. Elsztein C. et al.: Polyhexamethyl biguanide can eliminate contaminant yeasts from fuel-ethanol fermentation process, *J Ind Microbiol Biotechnol* 2008; 35:967–973
16. Fjeld H. et al.: Polyhexanide – safety and efficacy as an antiseptic, *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 8, 2016; 136: 707 – 11
17. Gabriel GJ. et al.: Infectious disease: connecting innate immunity to biocidal polymers, *Mater Sci Eng R Rep* 2007; 57: 28–64



18. Gentile A. et al.: A new non-invasive approach based on polyhexamethylene biguanide increases the regression rate of HPV infection, *BMC Clinical Pathology* 2012, 12:17
19. Gilbert P. et al.: Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet, *J Appl Microbiol* 2005; 99: 703–715
20. Hansmann F. et al.: Lavasept as an alternative to PVP-iodine as a preoperative antiseptic in ophthalmic surgery. Randomized, controlled, prospective double-blind trial, *Ophthalmologie* 2005; 102: 1043–1046, 1048–1050
21. Homola W, Fuchs T, Pomorski M, i wsp.: Rozwój metod screeningu, diagnostyki oraz postępowania z nieprawidłowym rozmazem cytologicznym. *GinPolMedProject* 3 (53) 2019: 033-038.
22. Hübner N. et al.: Review on the Efficacy, Safety and Clinical Applications of Polihexanide, a Modern Wound Antiseptic, *Skin Pharmacol Physiol* 2010;23(suppl 1):17–27
23. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, et al. :Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Aug;20(8):1245-55.
24. Ikeda T. et al.: Interaction of a polymeric biguanide biocide with phospholipid membranes, *Biochim Biophys Acta* 1984; 769: 57–66
25. Ikeda T. et al.: Spectroscopic studies on the interaction of polymeric in-chain biguanide biocide with phospholipid membranes as probed by 8-anilino-naphthalene-1-sulfonate, *Bull Chem Soc Jpn* 1985; 58: 705–709
26. Ikeda T. et al.: Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. 1 Fluorescence depolarization studies on the effect of polymeric biocide bearing biguanide groups in the main chain, *Biochim Biophys Acta* 1983; 735: 380–386
27. Kaehn K. et al.: Polihexanide: A Safe and Highly Effective Biocide, *Skin Pharmacol Physiol* 2010;23 (suppl 1): 7–16
28. Koban I. et al.: Clinical Use of the Antiseptic Polihexanide for Genital Tract Infections, *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:298–304
29. Krakowiak W.: Innowacyjna molekula srebra TIAB w leczeniu zakażeń trudno gojących się ran. *Biotechnologia.pl*
30. Kramer A. et al.: Konsensus w sprawie antyseptyki ran: Aktualizacja 2018, *Consensus Guidelines, Skin Pharmacol Physiol* 2018;31:28–58
31. Kramer A. et al.: Re-evaluation of polihexanide use in wound antisepsis in order to clarify ambiguities of two animal studies, *Journal Of Wound Care* Vol 28, No 4 , April 2019
32. Kramer A. et al.: Influence of the antiseptic agents polihexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets. A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallelgroup study, *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 141–146
33. Mahado D. et al.: Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions, *Frontiers in Microbiology*, January 2016|Volume6|Article1528



34. Mahado D. et al.: Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions, *Frontiers in Microbiology*, January 2016|Volume6|Article1528
35. Marchaim D. et al.: Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol.* 2012;120(6):1407–1414
36. Marelli G. et al.: Polyhexamethylene biguanide for treatment of external genital warts: a prospective, double-blind, randomized study, *Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2005; 9: 369-372
37. Marquardt C. et al.: Evaluation of the tissue toxicity of antiseptics by the hen's egg test on the chorioallantoic membrane (hetcam), *Eur J Med Res* (2010) 15: 204-209
38. Mączyńska B. i wsp.: Etiologia i patogenezę zakażeń pochwy u kobiet – srebro w cząsteczce TIAB jako alternatywna metoda leczenia infekcji. *Okiem mikrobiologa. Forum Zakażeń* 2016;7(3):167–174.
39. Menard: Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies *JP Int J Womens Health* 2011; 3: 295–305 Published online 2011 Aug
40. Mendling W. et al.: Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review, *Arch Gynecol Obstet* (2016) 293:469–484
41. Mondello F, et al.: In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2006 Nov 3;6:158.
42. Monif GRG, Baker DA (eds). *Candida albicans*. In: *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 6th edn. Boca Raton: Taylor and Francis, 2008; 310.
43. Müller G, Kramer A.: Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1281–1287
44. Pelletier C. et al.: Cell Surface characteristics of *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, and *Lactobacillus rhamnosus* strains. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 1725-1731
45. Petersen E.E. et al.: Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidoneiodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study, 2002, *Arzneimittelforschung* 52, 706–71
46. Petersen E, Weissenbacher E, Hengst P, et al.: Local treatment of vaginal infections of varying etiology with Dequalinium Chloride or povidone iodine. *Arzn Forsch Drug Res.* 2002, 52, 706-715.
47. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017 Sep;103:78-88. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.06.029. Epub 2017 Jun 27.
48. Prutting SM, Cerveny JD. Boric acid vaginal suppositories: a brief review. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6(4):191-4.



49. Rai M, et al.: Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv* 2009; 27(1): 76-83.
50. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, *Ginekol Pol.* 2014, 85, 557-559
51. Ricci C. Role of TIAGIN vaginal formulation in cervical reepithelialization and high-risk HPV clearance in patients with low-grade cervical lesions, *Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics* March 2017 - Vol. 29 - N. 1
52. Rodriguez Arguello J, Lienhard K, Patel P et al. A scoping review of the use of silver-impregnated dressings for the treatment of chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2018;64(3):14-31.
53. Rosin M. et al.: Effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse on bacterial counts and plaque, *J Clin Periodontol* 2001, 28: 1121-1126
54. Scambia G.: Role of TIAGIN® vaginal formulation in cervical reepithelialization and high-risk HPV clearance in patients with low-grade cervical lesions. *Italian Journal of Gynaecology & Obstetrics* March 2017 - Vol. 29 - N. 1 - Quarterly.
55. Schnuch A. et al.: The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen, *Contact Dermatitis* 2007; 56: 4, 235-259
56. Sibbald RG. et al.: Reduction of Bacterial Burden and Pain in Chronic Wounds Using a New Polyhexamethylene Biguanide Antimicrobial Foam Dressing Clinical Trial Results, *Advances In Skin & Wound Care*, Feb 2011, Vol. 24 No. 2
57. Sobczuk A. i wsp.: Stany zapalne pochwy u kobiet w wieku menopauzalnym, *Przegląd Menopauzalny* 2007; 3: 155-161
58. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące produktu leczniczego *Fluomizin* *GinekolPol.* 2013, 84, 237-239
59. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące etiopatogenezy i leczenia nawrotowej postaci drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu *Ginekologia Polska* Nr 11/2011
60. Storm-Versloot MN, Vos CG, Ubbink DT, Vermeulen H: Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:CD006478.
61. Vermeulen H, et al.: Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24:CD005486.
62. Verstraelen H. et al.: Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: A systematic review, *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:148
63. Weissenbacher E, Donders G, Unzeitig V, et al.: A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest.* 2012, 73, 8-15.
64. Wesley A. History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 2009; 10.3: 289-292
65. Wielgoś M, Pietrzak B. Bacterial vaginosis – diagnostyka i leczenie. *Przegl Menopauz.* 2012, 5, 356-363.



66. Yasuda K. et al.: Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes, *J Microbiol Methods* 2003; 54: 111–115

Wykaz stosowanych skrótów

1. **BV-** (*ang. Bacterial vaginosis*)- bakteryjne zapalenie pochwy
2. **HSV-1-**(*ang. Herpes simplex virus 1*)- wirus opryszczki pospolitej typu 1
3. **HSV-2-** (*ang. Herpes simplex virus 2*)- wirus opryszczki pospolitej typu 2
4. **HIV-**(*ang. Human Immunodeficiency Virus*) - **ludzki wirus upośledzenia odporności**
5. **HPV-** (*ang. Human Papillomavirus*) - wirus brodawczaka ludzkiego
6. **CIN-** (*ang. cervical intraepithelial neoplasia*) - śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy
7. **CDC-** (*ang. Centers for Disease Control and Prevention*) - Centra Kontroli i Prewencji Chorób
8. **PHMB-** biguanid poliheksametylenowy
9. **MRSA** – (*ang. methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – odporne na metycylinę szczepy gronkowca złocistego
10. **VRE** – (*ang. Vancomycin-Resistant Enterococcus*) – Enterokoki, które wykształciły mechanizm oporności na glikopeptydy – wankomycynę albo teikoplaninę.
11. **TIAB-** (*ang. titanium-argentum-benzoicum*) – kompleks zbudowany z rdzenia nanocząstek dwutlenku tytanu, pokrytego chlorkiem benzalkoniowym wiążącym jony srebra Ag⁺ wiązaniami kowalencyjnymi.
12. **ASC-US-** (*ang. Atypical squamous cells of undetermined significance*) - nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu
13. **L-SIL-** (*ang. low-grade squamous intraepithelial lesion*) – śródnabłonkowe zmiany dysplastyczne małego stopnia – odpowiednik CIN I
14. **VVC-** (*ang. vulvovaginal candidiasis*) - drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu
15. **HTM-** hormonalna terapia menopauzalna