

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników – zastosowanie antyseptyków w przypadkach nieswoistych stanów zapalnych pochwy

Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendation on the use of antiseptics for treatment of inflammatory vaginitis

Mariusz Zimmer¹, Hubert Huras², Paweł Kamiński³, Agata Karowicz-Bilińska⁴,
Krzysztof Drews⁵, Tomasz Fuchs¹, Michał Pomorski¹

¹II Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

³Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁴Klinika Patologii Ciąży, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Zimmer M., Huras H., Kamiński P., et al. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendation on the use of antiseptics for treatment of inflammatory vaginitis. *Ginekol Pol.* 2020;91(7): 432–437. doi: 10.5603/GP.2020.0104. Należy cytować wersję pierwotną

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 wyżej wymienionym składzie 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 powyższy 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.

WSTĘP

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. W kolejnych badaniach dowiedziono, że w pochwie są również obecne inne bakterie tlenowe i beztlenowe, składające się na tak zwany 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 [1].

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 bakteryjną waginozę (BV, *bacterial vaginosis*).

Pojęcie BV oznacza zmiany zachodzące we florze bakteryjnej pochwy polegające na redukcji stężenia produkujących nadtlenuk wodoru bakterii *Lactobacil-*

lus i wzroście stężenia innych drobnoustrojów, głównie rozwijających się w środowisku beztlenowym bakterii Gram-ujemnych (*Gardnerella vulgaris*, *Prevotella* sp., *Atopobium vaginae*, *Porphiromonas* 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 [1, 2].

Zmiany ekosystemu pochwy postrzegane w BV predysponują także do nadkażeń wirusem opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2, *herpes simplex virus 2*), *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*. Zwiększeniu ulega ryzyko zakażenia i transmisji ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Ponadto przewlekła BV sprzyja przetrwaniu zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papillomavirus*) i chore cechują się wyższym ryzykiem rozpoznania nieprawidłowych komórek w badaniu cytologicznym, a tym samym – w pewnych sprzyjających warunkach – wyższym ryzykiem rozwoju śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*). Nieleczona BV sprzyja częstszym infekcjom górnych pięter narządu płciowego, na przykład endometrium i przydatków, w tym jajowodów. U kobiet ciężarnych BV jest czynnikiem ryzyka samoistnego poronienia lub porodu przedwczesnego [2].

Zaburzenie składu flory bakteryjnej pochwy, obniżające 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, a także 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 między innymi 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 na przykład w zakresie jego składu w obrębie pochwy, w różnych etapach życia i zależnie od stanu hormonalnego organizmu. Do zaburzeń mikrobiomu pochwy może dochodzić 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 w diagnozie 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 [1, 2].

Druga grupa 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 wyżej wymienionych drobnoustrojów. W przypadku zakażeń grzybiczych *Candida albicans* odpowiada za 80–92% przypadków grzybiczy pochwy i sromu.

Czynnikami predysponującymi do nagłego wzrostu kolonii drożdżaków są między innymi cukrzyca, antybiotykoterapia oraz immunosupresja [1].

Czynniki powodujące występowanie zakażenia pochwy, a w ich następstwie pojawienie 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 tego podejmowanie leczenia przed uzyskaniem wyników posiewów jest zasadne lekami z grupy leków antyseptycznych, których skuteczność obecnie opisywana jest w licznych doniesieniach** [3, 4].

Należy też zwrócić uwagę, że u kobiet po menopauzie, w wyniku spadku stężenia estrogenów, dochodzi do wielu zmian o charakterze zanikowym w obrębie narządów płciowych, które to zmiany 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 leukocytnych oraz 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 ho-

dowlach 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 menopauzą, występują szczepy *Candida albicans* [5].

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 [5].

Standardem postępowania w tej grupie kobiet, to jest w okresie hypoestrogenizacji, jest zlikwidowanie w pierwszej kolejności stanu zapalnego, a w drugim etapie zwiększenie odbudowy nabłonka pochwy – rewitalizacji – przez stosowanie 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 [6, 7].

Dotychczasowe rekomendacje Centrów Kontroli i Zapobieganie Chorobom (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) w leczeniu BV zasadniczo obejmują 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.

Dowiedziano, że stosowanie typowego, dotychczasowego leczenia BV antybiotykami i chemioterapeutykami typu klindamycyna i metronidazol, ze względu na pojawiającą 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 [8].

Podobnie jest w stanach zapalnych spowodowanych grzybami. Z uwagi na rozwój oporności grzybów typu *Candida* na flukonazol, niezbędne stają się nowe opcje terapeutyczne [9]. 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 leczenie antybiotykami jest często ograniczone stanem ogólnym pacjentki i mogą wystąpić działania niepożądane związane z ich podawaniem ogólnoustrojowym.

W związku z tym w przypadkach BV należy rozważyć formę leczenia znaną jeszcze sprzed ery antybiotykowej, ale w nowym wydaniu technologicznym, wykorzystującym zdobycze nowych technologii farmaceutycznych, to znaczy stosowanie dopochwowe środków antyseptycznych [2, 10].

Nowoczesne środki antyseptyczne stanowią alternatywę dla leczenia antybiotykami, pod warunkiem, że łączą szerokie spektrum przeciwdrobnoustrojowe z niską toksycznością i wysoką biozgodnością tkankową. Środki antyseptyczne stosowane miejscowo, co jest ich zaletą, 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 eliminując 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 stanu zapalnego pochwy typu BV, kandydozy czy też infekcji wirusowych.

Należą do nich:

- poliheksametylen biguanidu [poliheksamid, biguanid poliheksametylenowy (PHMB, *polyhexamethylene biguanide*)] [2, 11–28],
- chlorek dekwalinu [2, 5, 19, 20, 25, 29, 31, 32],
- powidon jodu [33, 34],
- jony srebra [26, 30, 35–40],
- kwas borny [41–45],
- chlorheksydyna [46–48],
- bakterie kwasu mlekowego z estriolem lub bez [49, 50].

SKRÓTOWE OMÓWIENIE POSZCZEGÓLNYCH ZWIĄZKÓW ANTyseptycznych MAJĄCYCH ZASTOSOWANIE W LECZENIU NIESWOISTYCH STANÓW ZAPALNYCH POCHWY O RÓŻNEJ ETIOLOGII

Poliheksametylen biguanidu (poliheksamid, PHMB)

Poliheksamid to antyseptyk o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, obejmującego bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, w tym odporne na metycylinę szczepy

gronkowca złocistego (MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), enterokoki, które wykształciły mechanizm oporności na glikopeptydy – wankomycynę albo teikoplaninę (VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, wirusy HPV, opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1, herpes simplex virus 1), HIV, adenowirusy, grzyby (*Candida albicans* i in.), pierwotniaki wywołujące zakaźne zapalenie rogówki (*Acanthamoeba*) [2, 11–13].

Poliheksametylen biguanidu charakteryzuje się potrójnym mechanizmem działania:

- blokuje przyleganie mikroorganizmów do powierzchni [11, 14, 15],
- zwiększa płynność i przepuszczalność błony komórkowej bakterii, co prowadzi do utraty jej integralności i ostatecznie do śmierci komórki [11, 16–19],
- hamuje metabolizm komórek bakterii, mając wyższą skuteczność w patologicznie podwyższonym środowisku pH, oraz skutecznie zapobiega ponownemu powstaniu biofilmu [11, 19–22].

Poliheksametylen biguanidu 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 [23].

Poliheksanid cechuje się dobrą skutecznością i bezpieczeństwem w stosowaniu miejscowym w leczeniu niespecyficznych zakażeń pochwy o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, wirusowej oraz mieszanej, a także w profilaktyce okołoperacyjnej przy zabiegach pochwowych [24]. Nie stwierdzono działań niepożądanych nawet przy dłuższym stosowaniu, a częstotliwość uczuleń jest niska [25, 26].

Istnieją wstępne doniesienia o skuteczności leczenia w przypadkach wątpliwych oraz małego stopnia nieprawidłowości cytologicznych w skojarzeniu z istniejącą infekcją HPV. Doniesienia powyższe są bardzo obiecujące i stanowią mogą podstawę dalszych badań w tym kierunku [27].

Podsumowanie — PHMB

1. Przy stosowaniu dopochwowym PHMB charakteryzuje się oszczędzającym działaniem na wzrost *Lactobacillus spp.* [23].
2. Poliheksanid wykazuje skuteczność leczenia przy braku powstawania oporności bakteryjnej oraz likwidację biofilmu [2, 20].
3. Poliheksanid charakteryzuje się dobrą tolerancją przy małej liczbie działań niepożądanych nawet przy dłuższym stosowaniu oraz niską częstotliwością uczuleń [25, 26].
4. Nie ma przekonujących dowodów o bezpieczeństwie stosowania w ciąży [28].

Chlorek dekwaliniowy

Chlorek dekwaliniowy jako pochodna chinoliny jest substancją powierzchniowo czynną o szerokim spektrum

aktywności biologicznej, w tym o działaniu przeciwbakteryjnym. Jest wykorzystywany w leczeniu zapaleń pochwy: bakteryjnych, grzybiczych, mieszanych i o nieznannej etiologii [5].

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.*) [19, 20, 29].

Badania kliniczne donoszą o możliwości stosowania go w leczeniu stanów zapalnych pochwy u kobiet ciężarnych (we wszystkich trymestrach) oraz w okresie laktacji [2, 25].

Związek ten wykazuje działanie 24–72 godziny po zaaplikowaniu pierwszej dawki. Leczenie zwykle trwa około 6 dni.

Podsumowanie — chlorek dekwaliniowy

1. Chlorek dekwaliniowy wykazuje skuteczność w leczeniu BV.
2. Charakteryzuje się dobrą tolerancją — 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 [29, 31, 32].
3. Ze względu na chemiczny charakter substancji (czwartorzędowy związek amoniowy) substancje anionowe, takie jak mydła, detergenty i surfaktanty, mogą dodatkowo osłabiać działanie przeciwbakteryjne chlorku dekwaliniowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego dopochwowego stosowania mydeł, środków plemnikobójczych ani irygacji [29, 31, 32].
4. Producent deklaruje możliwość stosowania u ciężarnych (we wszystkich trymestrach) oraz w okresie laktacji [29].
5. Chlorek dekwaliniowy wskazany jest w przypadku owrzodzenia nabłonka pochwy i części pochwowej szyjki macicy oraz u dziewcząt, które nie rozpoczęły jeszcze miesiączkowania, czyli nie osiągnęły dojrzałości płciowej [29, 31].

Jodopowidon

Jodopowidon (powidon jodu) cechuje się szerokim spektrum działania wobec bakterii Gram-dodatnich, łącznie ze szczepami *Lactobacillus spp.*, Gram-ujemnych, przetrwalników bakteryjnych, wirusów, pierwotniaków, a także grzybów i drożdżaków [33].

Jego głównym zastosowaniem — według opracowania Kramera — jest dezynfekcja pola operacyjnego, miejsc wkłucia, punkcji, cewnikowania, pobierania krwi

oraz jako środek czynny do krótkotrwałego stosowania odkażającego [34].

W formie globulek dopochwowych może być stosowany w różnego rodzaju stanach zapalnych pochwy, szczególnie w BV wywołanym przez *Gardnerella vaginalis* lub zakażeniach rzęsistkiem pochwowym (*Trichomonas vaginalis*) [33]. Ma również 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, to jest:

- 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. Zaleca się stosowanie jodopowidonu do jednorazowego przygotowania pola operacyjnego — przeplukanie pochwy przed zabiegiem pochwowym.
2. Jodopowidon może być stosowany w formie globulek dopochwowych, w celu przygotowania pochwy przed pochwowymi zabiegami operacyjnymi.

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 [35, 36].

Stworzenie srebra TIAB (*titanum-argentum-benzoicum*), czyli cząsteczki dwutlenku tytanu, na której osadzono aktywne nanocząsteczki jonów srebra Ag^+ , w połączeniu z chlorkiem benzalkoniowym, pozwoliło na uzyskanie zwiększenia działania przeciwdrobnoustrojowego i przeciwwirusowego. Cząsteczka TIAB charakteryzuje się zwiększoną trwałością w porównaniu z innymi stosowanymi antyseptykami opartymi na związkach srebra [30, 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 grupy B) *Chlamydia trachomatis*. Dodatkowo spektrum działania tej formy srebra obejmuje również patogeny charakteryzujące się wysoką antybiotykoopornością,

między innymi 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 [26, 38].

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

Dowiedziano także, że jest on pomocny w zawalczaniu infekcji wirusowej — wykazując działanie przeciwwirusowe — między innymi 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, 39, 40].

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 [26].

Podsumowanie — jony srebra

1. Jony srebra wykazują skuteczność leczenia w infekcjach bakteryjnych, w tym cechujących się antybiotykoopornością, między innymi gronkowcu (MRSA) i enterokokach opornych na wankomycynę (VRE).
2. Charakteryzują się szerokim spektrum działania przeciwzapalnego, w tym przeciwgrzybiczego.
3. Można stosować je w II/III trymestrze ciąży.
4. Wykazują dobrą tolerancję i bezpieczeństwo aplikacji miejscowych.

Kwas borny

Kwas borny (kwas borowy, boraks, kwas ortoborowy) to 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) [41].

Mechanizm bakteriobójczego i grzybobójczego działania kwasu bornego nie jest do końca poznany. Uważa się, że polega on na penetracji przez ścianę komórkową i uszkodzeniu błony komórkowej grzybów [42].

Udowodniona jest skuteczność kwasu bornego w leczeniu zakażeń pochwy wywołanych przez *Candida albicans* [43]. 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* [44, 45].

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 zakażenia grzybami z gatunku *C. glabrata* oraz *C. krusei*.

Podsumowanie — kwas borny

1. Kwas borny może być wykorzystywany do wspomagającego leczenia zapalenia pochwy, szczególnie grzybiczego, i nawrotowych infekcji.
2. Może być też używany w celach profilaktycznych w rozwoju BV u pacjentek z czynnikami ryzyka, zwłaszcza podczas antybiotykoterapii, i w stanach hipoestrogenizmu.

Chlorheksydyna

Chlorheksydyna jest substancją wykazującą działanie przeciwbakteryjne, polegające na uszkodzeniu błony komórkowej bakterii, co w konsekwencji doprowadza do zwiększenia jej przepuszczalności i rozpadu komórki. Działa silnie bakteriobójczo na bakterie Gram-dodatnie, słabiej – na bakterie Gram-ujemne [46, 47].

Obserwuje się oporność na chlorheksydynę niektórych patogenów, takich jak metycylinooporne *S. aureus*, a także *P. aeruginosa* i *A. Baumannie*. W leczeniu BV chlorheksydynę można stosować dopochwowo.

W stosunku do standardowych terapii, miejscowe leczenie BV chlorheksydyna charakteryzuje niska częstość działań niepożądanych [48].

Podsumowanie — chlorheksydyna

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

Bakterie kwasu mlekowego z estriolem lub bez

Podawanie pałeczek kwasu mlekowego ma za zadanie przywrócenie fizjologicznej flory bakteryjnej po miejscowym lub układowym leczeniu środkami przeciwinfekcyjnymi lub chemioterapeutykami.

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

Mechanizm działania opiera się na wzmocnieniu ekosystemu pochwy po leczeniu przeciwinfekcyjnym przez egzogenne stosowanie żywych bakterii kwasu mlekowego. Nie ma dowodów na niepożądane działanie leku na ciążę lub stan płodu/norododka. Pałeczki kwasu mlekowego można stosować w ciąży, natomiast prepa-

rat zawierający kombinację *Lactobacillus acidophilus* i estriolu można stosować w czasie ciąży przy wykazaniu większej korzyści dla pacjentki niż ryzyka działania estrogenu [49].

Podsumowanie — pałeczki kwasu mlekowego z estriolem lub bez

1. Bakterie kwasu mlekowego z estriolem lub bez należy stosować w drugim etapie leczenia przeciwzapalnego jako terapię podtrzymującą.
2. Zaleca się stosowanie pałeczek kwasu mlekowego z estriolem lub bez w celu podtrzymania fizjologicznej flory pochwy w nawracających stanach zapalnych po ich wyleczeniu innymi preparatami, szczególnie na tle atrofii pochwy [50].
3. Pałeczki kwasu mlekowego z estriolem lub bez wykazują dobrą tolerancję.

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 za sobą możliwe powikłania oraz ryzyko antybiotykooporności.

Piśmiennictwo

1. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Ginekol Pol. 2014; 85: 557–559.
2. Bacterial Biofilms. Current Topics in Microbiology and Immunology. 2008, doi: [10.1007/978-3-540-75418-3](https://doi.org/10.1007/978-3-540-75418-3).
3. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, et al. Fluomizin Study Group. 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(1): 8–15, doi: [10.1159/000332398](https://doi.org/10.1159/000332398), indexed in Pubmed: [22205034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205034/).
4. Menard JP. Antibacterial treatment of bacterial vaginosis: current and emerging therapies. International Journal of Women's Health. 2011; 295, doi: [10.2147/ijwh.s23814](https://doi.org/10.2147/ijwh.s23814).
5. Sobczuk A, et al. Stany zapalne pochwy u kobiet w wieku menopauzalnym. Przegląd Menopauzalny. 2007; 3: 155–161.
6. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2017; 103: 78–88, doi: [10.1016/j.maturitas.2017.06.029](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.029).
7. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, 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; 25(1): 21–28, doi: [10.1097/GME.0000000000000955](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000955), indexed in Pubmed: [28763401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763401/).

8. Alves P, Castro J, Sousa C, et al. Gardnerella vaginalis Outcompetes 29 Other Bacterial Species Isolated From Patients With Bacterial Vaginosis, Using in an In Vitro Biofilm Formation Model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014; 210(4): 593–596, doi: [10.1093/infdis/jiu131](https://doi.org/10.1093/infdis/jiu131).
9. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, et al. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(6): 1407–1414, doi: [10.1097/aog.0b013e31827307b2](https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827307b2), indexed in Pubmed: [23168767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168767/).
10. Verstraelen H, Verhelst R, Roelens K, et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2012; 12(1), doi: [10.1186/1471-2334-12-148](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-148).
11. Koban I, Bender CP, Assadian O, et al. Clinical Use of the Antiseptic Polihexanide for Genital Tract Infections. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2012; 25(6): 298–304, doi: [10.1159/000340063](https://doi.org/10.1159/000340063).
12. Polyhexanide. Meyler's Side Effects of Drugs. 2016; 859, doi: [10.1016/b978-0-444-53717-1.01315-9](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53717-1.01315-9).
13. Allen M, White G, Morby A. The response of *Escherichia coli* to exposure to the biocide polyhexamethylene biguanide. *Microbiology*. 2006; 152(4): 989–1000, doi: [10.1099/mic.0.28643-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.28643-0).
14. Hansmann F, Kramer A, Ohgke H, 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(11): 1043–6, 1048, doi: [10.1007/s00347-004-1120-3](https://doi.org/10.1007/s00347-004-1120-3), indexed in Pubmed: [16283191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283191/).
15. Rosin M, Welk A, Bernhardt O, et al. Effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse on bacterial counts and plaque. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001; 28(12): 1121–1126, doi: [10.1034/j.1600-051x.2001.281206.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.281206.x).
16. Ikeda T, Ledwith A, Bamford CH, et al. Interaction of a polymeric biguanide biocide with phospholipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1984; 769(1): 57–66, doi: [10.1016/0005-2736\(84\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(84)90009-9).
17. Gabriel G, Som A, Madkour A, et al. Infectious disease: Connecting innate immunity to biocidal polymers. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2007; 57(1-6): 28–64, doi: [10.1016/j.mser.2007.03.002](https://doi.org/10.1016/j.mser.2007.03.002).
18. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005; 99(4): 703–715, doi: [10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x), indexed in Pubmed: [16162221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16162221/).
19. Kaehn K. Polihexanide: A Safe and Highly Effective Biocide. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2010; 23(1): 7–16, doi: [10.1159/000318237](https://doi.org/10.1159/000318237).
20. Hübner NO, Kramer A. Review on the Efficacy, Safety and Clinical Applications of Polihexanide, a Modern Wound Antiseptic. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2010; 23(1): 17–27, doi: [10.1159/000318264](https://doi.org/10.1159/000318264).
21. Ikeda T, Tazuke S, Watanabe M. Interaction of biologically active molecules with phospholipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1983; 735(3): 380–386, doi: [10.1016/0005-2736\(83\)90152-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(83)90152-9).
22. Ikeda T, Tazuke S, Bamford C, et al. Spectroscopic Studies on the Interaction of Polymeric In-chain Biguanide Biocide with Phospholipid Membranes as Probed by 8-Anilino-naphthalene-1-sulfonate. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1985; 58(2): 705–709, doi: [10.1246/bcsj.58.705](https://doi.org/10.1246/bcsj.58.705).
23. Pelletier C, Bouley C, Cayuela C, et al. Cell surface characteristics of *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, and *Lactobacillus rhamnosus* strains. *Appl Environ Microbiol*. 1997; 63(5): 1725–1731, indexed in Pubmed: [9143109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143109/).
24. Charakterystyka wyrobu medycznego Infectvagin.
25. Kramer A, Roth B, Müller G, et al. Influence of the Antiseptic Agents Polyhexanide and Octenidine on FL Cells and on Healing of Experimental Superficial Aseptic Wounds in Piglets. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2004; 17(3): 141–146, doi: [10.1159/000077241](https://doi.org/10.1159/000077241).
26. 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*. 2017; 1.
27. 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).
28. 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*. 2019; 28(4).
29. Charakterystyka produktu leczniczego Fluomizin.
30. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009; 27(1): 76–83, doi: [10.1016/j.biotechadv.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002), indexed in Pubmed: [18854209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854209/).
31. Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(9): 706–715, doi: [10.1055/s-0031-1299955](https://doi.org/10.1055/s-0031-1299955), indexed in Pubmed: [12404887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404887/).
32. 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.
33. Charakterystyka produktu leczniczego Betadine.
34. Kramer A, et al. Konsensus w sprawie antyseptyki ran: Aktualizacja 2018. Consensus Guidelines, *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31: 28–58.
35. 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*. 2017; 29(1).
36. 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, indexed in Pubmed: [29584609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29584609/).
37. Mączyńska B, Junka A. 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, doi: [10.15374/fz2016027](https://doi.org/10.15374/fz2016027).
38. Homola W, et al. Rozwój metod screeningu, diagnostyki oraz postępowania z nieprawidłowym rozmazem cytologicznym. *Gin-PolMedProject*. 2019; 53(3): 33–38.

39. Krakowiak W., Innowacyjna molekula srebra TIAB w leczeniu zakażeń trudno gojących się ran. Biotechnologia.pl.
40. Dębski R, Drews K, Paszkowski T, et al. Stanowisko Ekspertów na temat zastosowania wyrobu medycznego Hexatiab® Soft-gel w przypadkach infekcji pochwy. *Ginekologia i Położnictwo.* ; 2018(2): 12–15.
41. 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.
42. Prutting SM, Cerveny JD. Boric acid vaginal suppositories: a brief review. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998; 6(4): 191–194, doi: [10.1002/\(SICI\)1098-0997\(1998\)6:4<191::AID-IDOG10>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-0997(1998)6:4<191::AID-IDOG10>3.0.CO;2-6), indexed in Pubmed: [9812253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9812253/).
43. Sebastian F. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2008, doi: [10.3109/9781439801994](https://doi.org/10.3109/9781439801994).
44. Iavazzo C, Gkegkes ID, Zarkada IM, et al. Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence. *J Womens Health (Larchmt).* 2011; 20(8): 1245–1255, doi: [10.1089/jwh.2010.2708](https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2708), indexed in Pubmed: [21774671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21774671/).
45. Charakterystyka produktu leczniczego Albivag.
46. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, 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; 6: 158, doi: [10.1186/1471-2334-6-158](https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-158), indexed in Pubmed: [17083732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17083732/).
47. Charakterystyka wyrobu medycznego Chlorivag.
48. Di Vi, 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; 29(10): 1628–1633.
49. 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, doi: [10.1093/jac/dkn125](https://doi.org/10.1093/jac/dkn125), indexed in Pubmed: [18364400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364400/).
50. Charakterystyka produktu leczniczego Gynoflor.