

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczące wyrobu medycznego Infectvagin

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 Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników na posiedzeniu w dniu 15 lipca 2020 roku dokonał analizy piśmiennictwa, specjalistycznej wiedzy, doświadczeń własnych oraz dokumentacji produktowej wyrobu medycznego **Infectvagin**.

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

WSTĘP

Mikroflora pochwy stanowi bogaty gatunkowo ekosystem, zmieniający się w poszczególnych okresach życia kobiety, ściśle skorelowany z aktywnością hormonalną organizmu, obejmujący wiele gatunków bakterii tlenowych oraz beztlenowych i charakteryzujący się wyraźną dominacją tlenowych Gram-dodatnich pałeczek kwasu mlekowego – *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. gasseri*), które przyczyniają się do wytworzenia i utrzymania naturalnego środowiska, nieprzyjaznego dla mikroorganizmów patogennych [1–5].

Zmiany zachodzące we florze bakteryjnej pochwy, polegające na redukcji liczby produkujących nadciśnienie wodoru bakterii *Lactobacillus* i wzroście liczby innych drobnoustrojów, głównie rozwijających się w środowisku beztlenowym bakterii Gram-ujemnych (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* sp., *Atopobium vaginae*, *Porphiromonas* spp., *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp. oraz wiele innych), określa się pojęciem bakteryjnej waginazy (BV, *bacterial vaginosis*) [1].

Do zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pochwy może dojść między innymi pod wpływem stosowania anty-

biotyków, w czasie ciąży, w okresie okołomenopauzalnym, pod wpływem środków o aktywności endokrynej czy immunologicznej [6]. Bakteryjna waginaza występuje u kobiet w różnym wieku, bez względu na status społeczny.

W zależności od źródeł, częstość występowania BV w stosunku do wszystkich stanów zapalnych pochwy wynosi od 20% do nawet 60%. Kolejne pod względem częstości występowania są zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* (17–39%) i infekcje wywołane *Trichomonas* (4–30%).

Bakteryjna waginaza rozpoznawana jest u około 10–40% kobiet w wieku rozrodczym, u 1,6–14,2% kobiet ciężarnych i występuje u nich dwukrotnie częściej niż grzybica pochwy [1–3, 7]. Ocenia się, że prawie każda kobieta, co najmniej raz w życiu, przeżyła infekcję bakteryjną lub grzybiczą pochwy [8].

Powagę kliniczną powyższego schorzenia potęguje fakt, że nieleczone przewlekłe stany zapalne pochwy mogą wiązać się z zakażeniami narządu płciowego, a w konsekwencji z ewentualną niepłodnością, zakażeniami układu moczowego oraz zwiększonym ryzykiem występowania poronień i porodów przedwczesnych [9].

Z rozprzestrzenieniem się zakażenia bakteryjnego pochwy mamy do czynienia wtedy, gdy przy zmniejszeniu

możliwości obronnych organizmu (o różnym podłożu) dochodzi do niekontrolowanego namnażania patogennych bakterii i grzybów. Bakterie, jako organizmy jednokomórkowe, ulegają stosunkowo szybkiemu procesowi replikacji. Czas powstawania nowych kolonii bakteryjnych jest zróżnicowany i ocenia się go na od 20 minut do kilkunastu godzin.

Zróżnicowanie tempa kolonizacji, w zależności od typu bakterii, jest istotnym czynnikiem brany pod uwagę w walce z nimi, jak również ma istotne znaczenie w procesie odbudowy szczepów bakterii stanowiących dominujący element prawidłowego ekosystemu pochwy.

LECZENIE STANÓW ZAPALNYCH POCHWY

Proces leczniczy bakteryjnych stanów zapalnych, z użyciem antybiotyków i/lub antyseptyków wykorzystuje nie tylko czas replikacji poszczególnych kolonii bakteryjnych, ale też sposób kodowania pojedynczych białek, odpowiedzialny za inhibicje (zmniejszenia szybkości bądź całkowitego zatrzymania reakcji chemicznej) syntezy na ściany komórki bakteryjnej, co w efekcie może doprowadzić do lizy i ostatecznej śmierci komórki.

Leczenie przyczynowe stanów zapalnych pochwy powinno być wdrożone po prawidłowym rozpoznaniu, dlatego też, aby prawidłowo dobrać lek grzybo i/lub bakterioobójczy, w pierwszej kolejności należy na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych rozpoznać etiologię dolegliwości.

W pierwszym etapie, przy mało i średnio nasilonych objawach stanów zapalnych pochwy, bez cech nawracających infekcji, należy włączyć leki nowej generacji mające często szerokie spektrum działania, o stosunkowo rozległym potencjale antibakteryjnym i antygrzybiczym.

Taka terapia w niektórych sytuacjach pozwala na skrócenie czasu kuracji do okresu 1–3 dni. Trzeba jednak mieć na uwadze częstsze w tej grupie pojawianie się oporności na stosowanie tego leczenia. W takich sytuacjach należy rozważyć stosowanie leków o zalecanych dłuższych okresach aplikacji (7–15 dni), co zwykle pomaga wyeliminować możliwość wystąpienia ewentualnych nawrotów [6].

Przy nawracających infekcjach lub w masywnie wyrażonych stanach zapalnych pochwy, poza badaniem klinicznym należy wykonać badanie mikrobiologiczne i biochemiczne mające na celu wprowadzenie celowanego leczenia.

Wspomniana oporność i występujące w jej następstwie nawroty charakteryzują grupę około 25% pacjentek ze zdiagnozowaną BV. Przypuszcza się, że może ona być wynikiem przeżycia *A. vaginalis* i *G. vaginalis* w obszarze nabłonka pochwowego po zakończeniu leczenia [1].

Dotychczasowe rekomendacje Centrów Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC, Centers for Disease

Control and Prevention) w leczeniu BV zasadniczo obejmują leczenie chemioterapeutykami lub antybiotykami doustnie lub dopochwowo – takimi jak metronidazol, klindamycyna lub tinidazol. Należy zauważyć, że powyższe metody 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 tego typu terapii.

Dowodzono, że stosowanie typowego dotychczasowego leczenia BV antybiotykami i chemioterapeutykami typu klindamycyna i metronidazol, ze względu na pojawiającą się coraz częściej lekooporność, bywa mniej skuteczne.

W jednej z prac oceniających wpływ powyższego leczenia na 30 szczepach bakteryjnych wyhodowanych w BV wykazano, że wszystkie badane szczepy były odporne na metronidazol i tinidazol, a 67% okazało się opornych również na klindamycynę [8].

Powyższe komplikacje skłaniają do ograniczania stosowania antybiotyków jako formy leczenia pierwszego rzutu na rzecz środków antyseptycznych.

Podobnie jest w stanach zapalnych spowodowanych grzybami. Z uwagi na rozwój oporności *Candida* na flukonazol, niezbędne stają się nowe opcje terapeutyczne [10].

Nowoczesne środki antyseptyczne stanowią alternatywę dla leczenia antybiotykami pod warunkiem, że łączą szerokie spektrum przeciwdrobnoustrojowe z niską toksycznością i wysoką biogodnością tkankową [8].

Biorąc powyższe pod uwagę, warto rozważyć nowe opcje terapeutyczne, które będą działać w sposób celowany, eliminując lekooporność i tworzenie biofilmu bakteryjnego. Środki tego typu powinny dominować w leczeniu BV jako pierwszorazowe postępowanie [11].

INFECTVAGIN

Infectvagin to wyrób medyczny stosowany pomocniczo w leczeniu chorób zapalnych pochwy o różnej etiologii, w tym bakteryjnych, grzybiczych i mieszanych. Jest preparatem złożonym, zawierającym w składzie: hydrolizat kolagenu, glikolowy ekstrakt ze skrzypu polnego, poliheksametylen biguanidu [(PHMB, *polyhexamethylene biguanide*), poliheksanid], kwas mlekowy, przeznaczonym do stosowania dopochwowo.

Poliheksanid cechuje się dobrą skutecznością i bezpieczeństwem przy stosowaniu miejscowym w leczeniu niespecyficznego zakażenia pochwy o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, wirusowej oraz mieszanej, a także znajduje zastosowanie jako profilaktyka okołoperacyjna zabiegów pochwowych i na szyjce macicy [12].

Charakteryzuje się złożonym mechanizmem działania, między innymi przez blokowanie przylegania mikroorganizmów do powierzchni, tym samym eliminuje tworzenie i zapobiega ponownemu powstawaniu biofilmu. [13–23]

CECHY CHARAKTERYSTYCZNE PHMB stosowanego dopochwowo [9, 13–27]:

- nie generuje oporności bakteryjnej, redukuje liczbę bakterii [24],
- wspomaga likwidację biofilmu oraz zapobiega tworzeniu nowego [13–23],
- nie stwierdzono działań niepożądanych nawet przy dłuższym stosowaniu, a częstotliwość uczuleń jest niska [25, 26],
- wykazuje specyficzne działanie oszczędzające w stosunku do pałeczek *Lactobacillus spp.*, umożliwiające szybsze odnawianie się fizjologicznej flory bakteryjnej pochwy [27].

Istnieją wstępne doniesienia o skuteczności leczenia w przypadkach wątpliwych oraz małego stopnia nieprawidłowości cytologicznych w skojarzeniu z istniejącą infekcją wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Doniesienia powyższe są bardzo obiecujące i mogą stanowić podstawę dalszych badań w tym kierunku [28].

Wyrób medyczny Infectvagin, przez swoje powinowactwo do wyżej wymienionych czynników infekcyjnych, jednocześnie charakteryzuje się specyficzną cechą oszczędzającą w stosunku do pałeczek kwasu mlekowego, znajduje szerokie zastosowanie w profilaktyce i wspomaganiu leczenia stanów zapalnych pochwy.

Kliniczne wskazania do stosowania [8, 29]:

1. Stosowanie pomocnicze w stanach zapalnych pochwy o różnej etiologii, w tym bakteryjnych, grzybiczych i mieszanych oraz w nawracających stanach zapalnych pochwy.
2. Profilaktyka stanów zapalnych po zabiegach pochwowych i na szyjce macicy metodami fizycznymi (elektrochirurgia, laseroterapia, krioterapia).
3. Działanie objawowe w sytuacji dyskomfortu na tle atrofii pochwy w przypadku występowania suchości pochwy.

PODSUMOWANIE

Z uwagi na wieloskładnikowe połączenie kilku kluczowych składników, wyrób medyczny **Infectvagin** wydaje się – na podstawie obecnie dostępnej wiedzy, piśmiennictwa oraz obserwacji własnych – preparatem o wysokiej skuteczności, pomocnym w stanach zapalnych pochwy. Cechuje się dobrą tolerancją.

Wykazuje działanie oszczędzające szczepy *Lactobacillus spp.*, będące fizjologicznym składnikiem prawidłowej

flory bakteryjnej pochwy, co powoduje ułatwienie i przyspieszenie leczenia BV oraz zmniejsza częstotliwość wystąpienia ewentualnych nawrotów.

Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych PHMB w połączeniu z kolagenem wydaje się stanowić obiecującą opcję do stosowania miejscowego w objawach zakażeń pochwy o etiologii bakteryjnej, grzybiczej, mieszanej oraz na tle atrofii i dystrofii nabłonka pochwy [30, 31].

Infectvagin jest preparatem bezpiecznym. Do tej pory nie zaobserwowano u ludzi działań niepożądanych, które byłyby zgłoszone w badaniach epidemiologicznych. Nie było też dowodów na upośledzenie zdolności reprodukcyjnych i rozwojowych u ludzi.

Ekspozycja ogólnoustrojowa przy stosowaniu dopochwowym PHMB jest uważana za nieistotną. Wykazuje się słabą biodostępnością. Dane literaturowe podające, że średnia masa cząsteczkowa PHMB ($M_n = 1600$) i średni stopień dyspersyjności [(PDI, *polydispersity index*) = 1,8] sugeruje, że transfer przez łożysko lub przenikalność do mleka matki jest bardzo mało prawdopodobna [32–36].

Obecnie nie ma badań stosowania u kobiet ciężarnych. Wobec powyższego nie zaleca się stosowania PHMB w okresie organogenezy. Dopuszczalne jest stosowanie Infectvaguinu po II trymestrze ciąży, w sytuacji, kiedy korzyści jego zastosowania przewyższają ryzyko ustalone dla danego przypadku [37].

Piśmiennictwo

1. Wielgos M, Pietrzak B. Bacterial vaginosis – diagnostyka i leczenie. *Przegl Menopauz.* 2012; 5: 356–363.
2. Sieroszewski P, Bober Ł, Kłosiński W. Zakażenia podczas ciąży. *Perinat Neonatol Ginekol.* 2012; 5: 65–84.
3. Romanik M, Ekiel A, Tomana L, et al. Wąginoza bakteryjna - problemy w terapii. *Wiad Lek.* 2007; 60: 64–67.
4. Romanik M, Wojciechowska-Wieja A, Martirosian G. Zapalenie pochwy powodowane przez bakterie tlenowe – problemy diagnostyki i leczenia. *Ginekol Pol.* 2007; 78: 488–491.
5. Romanik M, Martirosian G. Częstość występowania, kryteria diagnostyczne i następstwa bakteryjnego zakażenia pochwy u kobiet ciężarnych. *Przegl Epidemiol.* 2004; 58: 547–553.
6. Drews K, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące produktu leczniczego Fluomizin. *Ginekol Pol.* 2013; 84: 237–239.
7. Nalewczyńska A, Cendrowska A, Kowalska J, et al. Zaburzenia biocenozy pochwy – postępowanie diagnostyczne oraz leczenie. *Ginekol Prakt.* 2009; 3: 33–369.
8. Zimmer M, Huras H, Kaminski P, et al. Polish Society of Gynecologists and Obstetricians recommendation on the use of antiseptics for treatment of inflammatory vaginitis. *Ginekol Pol.* 2020; 91(2): 432–437, doi: [10.5603/GP.2020.0104](https://doi.org/10.5603/GP.2020.0104).
9. Mahado D, et al. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Frontiers in Microbiology.* 2016; 6(1528).

10. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, et al. Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Vulvovaginitis. *Obstetrics & Gynecology*. 2012; 120(6): 1407–1414, doi: [10.1097/aog.0b013e31827307b2](https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827307b2).
11. Marelli G, et al. Polyhexamethylene biguanide for treatment of external genital warts: a prospective, double-blind, randomized study. *Medical and Pharmacological Sciences*. 2005; 9: 369–372.
12. Gerli S, Rossetti D, Di Renzo GC. A new approach for the treatment of bacterial vaginosis: use of polyhexamethylene biguanide. A prospective, randomized study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003; 7(5): 127–130, indexed in Pubmed: [15214587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214587/).
13. 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).
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): 1043–1050, 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. Yasuda K, Ohmizu C, Katsu T. Potassium and tetraphenylphosphonium ion-selective electrodes for monitoring changes in the permeability of bacterial outer and cytoplasmic membranes. *Journal of Microbiological Methods*. 2003; 54(1): 111–115, doi: [10.1016/S0167-7012\(02\)00255-5](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(02)00255-5).
18. 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).
19. Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of Applied Microbiology*. 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).
20. 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).
21. 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).
22. 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).
23. 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).
24. Minozzi M, et al. The efficacy and safety of a single dose of Polyhexamethylene Biguanide gynaecologic solution versus a seven-dose regimen of vaginal clindamycin cream in patients with bacterial vaginosis, *European Review. Medical and Pharmacological Sciences*. 2008; 12: 59–65.
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. Schnuch A, et al. The biocide polyhexamethylene biguanide remains an uncommon contact allergen. *Contact Dermatitis*. 2007; 56(4): 235–259.
27. 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, doi: [10.1128/AEM.63.5.1725-1731.1997](https://doi.org/10.1128/AEM.63.5.1725-1731.1997), indexed in Pubmed: [9143109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143109/).
28. 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).
29. Instrukcja używania wyrobu medycznego Infectovagin.
30. Improda L, et al. Leczenie nadżerki szyjki macicy za pomocą PHMB i żelatyny wieprzowej, Wydział Nauk Późniczo-Ginekologicznych Urologicznych i Medycyny Rozrodu Uniwersytet “Federico II” w Neapolu. *Patologia Narządów Płciowych Zakaźna i Nowotworowa*. 2012; 1: 20–23.
31. Harnoss JC, et al. Irritative potency of selected wound antiseptics in the hen's egg test on chorioallantoic membrane to predict their compatibility to wounds. *Wound Rep Reg*. 2019; 27: 183.
32. Chen J. Evaluation of the carcinogenic potential of PHMB. Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances. : 2003.
33. Poly(hexamethylenebiguanide) hydrochloride (PHMB) – Case 3122. Toxicology disciplinary chapter for the reregistration eligibility decision document. Environmental Protection Agency document -HQ-OPP-2004-0305-0008. EPA. : 2004.
34. Environmental Protection Agency (EPA). Dictionary of Marketing Communications. , doi: [10.4135/9781452229669.n1182](https://doi.org/10.4135/9781452229669.n1182).
35. Poly(hexamethylenebiguanide) hydrochloride (PHMB): preliminary risk assessment for the reregistration eligibility decision (OPPTS 248.4000). Environmental Protection Agency document -HQ-OPP-2004-0305-0004. EPA. : 2004.
36. Reregistration eligibility decision (RED) for PHMB. Environmental Protection Agency document -HQ-OPP-2004-0305-004. EPA. : 2004.
37. 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*. 28; 4.