



Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące zastosowania produktów GINEintima® w ginekologii**

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska**
– Łódź
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz**
– Poznań
- **prof. dr hab. Tomasz Opala**
– Poznań
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski**
– Łódź
- **prof. dr hab. Tomasz Rechberger**
– Lublin
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński**
– Poznań

na posiedzeniu w dniu 23.04.2014 r. ustalił stanowisko w sprawie rekomendowania użycia produktów GINEintima® w ginekologii.

Zakażenia pochwy i związane z nimi objawy są jedną z głównych przyczyn wizyt kobiet w gabinetach ginekologicznych. Najczęściej rozpoznaje się zakażenia bakteryjne (22% – 50%), następnie zakażenia grzybami z rodzaju *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.

Fizjologiczna flora bakteryjna pochwy tworzy złożony i zamknięty ekosystem, który może zmieniać się w zależności od wieku kobiety, jej statusu hormonalnego, aktywności seksualnej, używanych leków oraz ekspozycji na substancje zewnętrzne, z którymi może mieć kontakt śluzówka pochwy. Pałeczki kwasu mlekowego są jednym z najważniejszych elementów ekosystemu pochwy. Ich rola polega przede wszystkim na utrzymywaniu i regulacji aerobowego środowiska pochwy ale także produkują szereg czynników antybakteryjnych takich jak: nadtlenek wodoru, laktocydynę, acydolinę i laktocynę B. Poza tym metabolizują glikogen do kwasu mlekowe-

go, który odpowiada za kwaśny odczyn środowiska pochwy. Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* odgrywają kluczową rolę w prewencji zakażeń bakteryjnych pochwy i ich transmisji do wyższych pięt układu rozrodczego. Wykazano, że utrzymanie prawidłowego pH pochwy jest czynnikiem protekcyjnym inwazji i wzrostu kolonii bakteryjnych odpowiadających za bakteryjną waginozę (BV). Zmniejszenie kolonizacji pochwy przez *Lactobacillus* predysponuje kobiety do zakażeń grzybiczych, choć jak wykazano kwaśny odczyn środowiska pochwy nie ulega zmianie nawet podczas pełnoobjawowych infekcji *Candida sp.*

Pojęcie bakteryjnej waginozy 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 vaginalis*, *Prevotella sp.*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromonas sp.*, oraz wiele innych). Polska jest krajem o bardzo wysokiej częstości BV, jednym z dwóch krajów europejskich, gdzie częstość rozpoznawania BV wynosi prawie 20%. Wzrost kolonii *Gardnerella v.* prowadzi do wykształcenia po powierzchni komórek nabłonkowych biofilmu bogatego w enzymy proteolityczne, co powoduje złuszczenie nabłonka tworząc miejsca kolonizacji dla innych beztlenowców. Rozpoznanie BV dokonuje się na podstawie kryteriów Amsela, wśród których najbardziej charakterystyczną cechą dla tej jednostki jest wzrost pH pochwy >4.5. Chore zwykle zgłaszają typowe objawy kliniczne (upławy o przykrym zapachu), ale choroba może też przebiegać bezobjawowo. Bakteryjna waginoza jest najczęściej rozpoznawaną infekcją pochwy. Zmiany ekosystemu pochwy spostrzegana w BV predysponują także do nadkażeń HSV-2, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* i *Chlamydia trachomatis*. Zwiększone jest też ryzyko zakażenia i transmisji HIV. Przewlekła BV sprzyja przetrwaniu zakażenia HPV i chore mają wyższe ryzyko rozpoznania nieprawidłowych komórek w badaniu cytologicznym oraz wyższe ryzyko rozwoju CIN. U kobiet ciężarnych BV jest czynnikiem ryzyka porodu przedwczesnego.

Etiologia BV nie jest w pełni wyjaśniona lecz rozwój BV jest ściśle związany z dużą aktywnością seksualną. Do czynników predysponujących należy zaliczyć częste zmiany partnerów seksualnych, niestosowanie prezerwatyw, palenie tytoniu, niski status socjoekonomiczny ale także niedobór witaminy D, chroniczny stres, i predyspozycje genetyczne. Leczenie polega na stosowaniu preparatów wykazujących działanie niszczące w stosunku do bakterii Gram-ujemnych. U 30% chorych obserwuje się nawroty po leczeniu w ciągu 3 miesięcy a u 50% w ciągu roku.

Zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* rozpoznaje się na podstawie objawów zapalenia pochwy i często sromu przy obecności w/w drobnoustrojów. *Candida albicans* odpowiada za 80% do 92% przypadków grzybicy pochwy i sromu; reszta przypada na *C. glabrata*. Odczyn pH pochwy podczas infekcji grzybiczej nie ulega podwyższeniu. W pochwie fizjologicznie mogą znajdować się kolonie *C. albicans* i dopóki nie dojdzie do reakcji zapalnej nie występują objawy kliniczne. Pojawienie się objawów jest spowodowane wzrostem kolonii drożdżaków i ich penetracji do powierzchniowych komórek nabłonka. Czynniki predysponującymi do nagłego wzrostu kolonii drożdżaków są: cukrzyca, antybiotykoterapia, zwiększone stężenie estrogenów w ustroju oraz immunosupresja. Nie ma dowodów, że duża aktywność seksualna lub częste zmiany partnerów wpływają na częstość zakażenia grzybiczego pochwy i sromu. Leczenie polega na stosowaniu leków przeciwgrzybiczych.

Pojawienie się objawów zakażenia skłania pacjentkę do poszukiwania pomocy lekarskiej, jednak często upływa sporo czasu od momentu zaobserwowania niepokojących symptomów do uzyskania odpowiedniej terapii. Wiele kobiet próbuje samodzielnie łagodzić przykre dolegliwości towarzyszące zakażeniu pochwy zanim otrzyma pomoc lekarską. Ze względu na dużą częstość infekcji pochwy w wielu krajach są dopuszczone do stosowania testy do samodzielnego różnicowania rodzaju zakażenia i preparaty dostępne bez recepty do ich leczenia. Możliwość wykonywania takich testów diagnostycznych w warunkach domowych stanowi atrakcyjną alternatywę dla tradycyjnego sposobu wykonywania badań w laboratorium, a korzyść i wygoda wynikające z przeprowadzenia badania przez pacjentkę są oczywiste. Testy te, wykrywające istniejące zaburzenia kwasowości w pochwie, określają stopień ryzyka infekcji bakteryjnej, rzęsistkowej lub grzybiczej a ich wykonanie wskazane jest w sytuacji występowania nadmiernej ilości wydzieliny pochwowej, jej nieprawidłowego zabarwienia bądź zapachu [1, 2, 3]

Samodzielne oznaczanie kwasowości pochwy przez pacjentki jest od wielu lat uznany sposobem prewencji występowania porodu przedwczesnego oraz możliwości wstępnej diagnozy rodzaju infekcji pochwowych, poprzedzającym zakup preparatu medycznego „over the counter” [4, 5, 6, 7]. Na podkreślenie zasługuje fakt istnienia dość dobrej korelacji pomiędzy samooceną kwasowości pochwy wykonywaną przez pacjentki w porównaniu do oznaczeń wykonywanych przez wyspecjalizowany personel medyczny [7]. Jest to szczególnie istotne przy rozpoznawaniu bakteryjnej waginozy, której częstość występowania w Polsce szacowana jest na około 20% [8].

Wprowadzany w Polsce zestaw preparatów z serii GINEintima® został przygotowany jako zestaw środków do samodzielnego wykorzystania przez pacjentki w celu rozpoznania i leczenia zakażeń bakteryjnych i grzybiczych pochwy.

W skład linii produktów GINEintima® wchodzi następujące wyroby medyczne: test pH, tabletki dopochwowe ActiCand®30, żel dopochwowy VagiActive™ oraz kosmetyk – żel do higieny intymnej ActiveProtection™. Producent preparatów, USP Zdrowie przedstawił charakterystykę farmakologiczną produktów linii GINEintima®, kopie protokołów dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania, kopię rejestracji preparatów na terenie Polski oraz piśmiennictwo dotyczące zastosowania i skuteczności aktywnych składników preparatów.

GINEintima test pH

Test pH wchodzący w skład linii preparatów jest wyrobem medycznym przeznaczonym do określania poziomu pH pochwy. Test paskowy może być stosowany przez lekarzy lub samodzielnie przez kobiety. Test pH jest metodą diagnostyczną, która w większości przypadków infekcji pochwy pozwala różnicować obecność zakażenia grzybiczego od bakteryjnego. Odczyn pH pochwy jest niski i ulega podwyższeniu w przypadku zakażeń bakteryjnych oraz rzęsistkowicy. W zakażeniach spowodowanych tylko przez grzyby pH pochwy nie ulega podwyższeniu. Obecność objawów klinicznych charakterystycznych dla zakażeń grzybiczych przy prawidłowym pH pochwy wskazuje na zakażenie drożdżakowate. Wykonanie testu pozwala na podjęcie właściwego leczenia.

GINEintima® tabletki dopochwowe ActiCand®30

Tabletka dopochwowa GINEintima ActiCand®30 zawiera w swoim składzie kwas cytrynowy, wodorowęglan sodu, 2 szczepy pałeczek kwasu mlekowego (*L. fermentum* – LF10 i *L. fermentum* LA02) oraz substancje probiotyczne (fruktooligosacharydy, arabinogalaktany). Jest przeznaczona do leczenia zakażeń grzybiczych pochwy.

Preparat wykazuje dwufazowe działanie dzięki zastosowanej formule tabletki dopochwowej wolno rozpuszczającej się. W pierwszej fazie kwas cytrynowy oraz wodorowęglan sodu poprzez uwalnianie dwutlenku węgla tworzą w pochwie barierę fizyczną dla tlenu. Wytworzone środowisko beztlenowe jest niesprzyjające dla rozwoju drożdżaków, co wpływa ujemnie na ich wzrost. W drugiej fazie pałeczki kwasu mlekowego silnie zakwaszają środowisko pochwy, co także wpływa niekorzystnie na dalszy rozwój drożdżaków. Dodatkowo szczep *L. fermentum* wytwarza enzymy powodujące lizę ścian drożdżaków co skutecznie uniemożliwia ich namnażanie. Probiotyki przyspieszają kolonizację pochwy przez pałeczki kwasu mlekowego. Wolne rozpuszczanie tabletki zapewnia jednakowe rozprowadzenie leku w pochwie i dłuższe jego działanie. W badaniach *in vitro* wykazano, że po upływie 48 godzin 99%-100% populacji grzybów (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* i *C. krusei*) zostało zniszczonych [9]. W badaniach przeprowadzonych u kobiet wykazano skuteczność leku u ponad 86% chorych [9].

Dawkowanie:

- producent zaleca stosowanie leku przez 7 kolejnych dni, a następnie co 3 dni przez 3 tygodnie. U kobiet z częstymi nawrotami grzybicy pochwy zaleca się terapię podtrzymującą - 1 tabletkę tygodniowo przez kilka tygodni.

Bezpieczeństwo stosowania:

- preparaty probiotyczne stosowane u kobiet, u których nie stwierdza się niedoborów immunologicznych, charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa. Działanie niepożądane mogą być wynikiem reakcji alergicznych na składniki preparatu.

Zalecenia:

- należy informować kobiety, że brak regresji objawów zakażenia lub ich progresja w ciągu pierwszych 7 dni stosowania powinna skłonić je do wizyty lekarskiej. Preparat nie zawiera środka przeciwrzybiczego.

GINEintima żel dopochwowy VagiActive™

Żel dopochwowy VagiActive™ jest wyrobem medycznym zawierającym następujące substancje czynne: diglukonian chlorheksydyny w stężeniu 0,25%, wyciąg z nagietka i szafwii oraz olejek z drzewa herbacianego. Żel dopochwowy VagiActive jest przeznaczony do leczenia zakażeń bakteryjnych pochwy.

Chlorheksydyna jest syntetycznym antyseptykiem, pochodną biguanidu. Wykazuje silne działanie bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Wykazuje swoje działanie w stosunku do bakterii Gram-ujemnych. Niszczy również niektóre szczepy *Candida* oraz niektóre wirusy. Działanie bakteriostatyczne chlorheksydyny jest dobrze udokumentowane w licznych doniesieniach naukowych. W randomizowanym badaniu klinicznym u kobiet z bakteryjną waginozą wykazano 93% skuteczność stosowania chlorheksydyny w leczeniu zakażeń bakteryjnych oraz grzybiczych i była ona znacznie wyższa niż metronidazolu (74%) [2]. Natomiast w leczeniu zakażeń grzybiczych skuteczność chlorheksydyny była porównywalna z clotrimazolem (86%) [10]. Chlorheksydyna nie wpływa negatywnie na fizjologiczną florę pochwy zależną od *Lactobacillus*. Wyciągi z szafwii i nagietka oraz olejek z drzewa herbacianego wykazują właściwości łagodzące podrażnienia śluzówki pochwy i zapewniają stałe jej nawilżenie.

Dawkowanie:

- żel dopochwowy VagiActive™, dostępny jest w jednorazowych aplikatorach zawierających każdy 6 g preparatu i zaleca się stosować 1 raz dziennie przez 7 dni.

Bezpieczeństwo stosowania:

- chlorheksydyna stosowana w odpowiednich stężeniach nie jest toksyczna. Słabo przenika przez błonę śluzową do krwiobiegu. Znane są reakcje uczuleniowe po zastosowaniu chlorheksydyny, najczęściej jest to miejscowa nadwrażliwość, rzadziej fotodermatozy. Przedawkowanie może wywołać hemolizę.

Zalecenia:

- należy informować kobiety, że brak regresji objawów zakażenia lub ich progresja w ciągu pierwszych 7 dni stosowania powinna skłonić je do wizyty lekarskiej.

GINEintima żel do higieny intymnej ActiveProtection™

Żel do higieny intymnej jest kosmetykiem, który służy do codziennej pielęgnacji i higieny intymnej. Jego skład obejmuje następujące substancje czynne: kwas mlekowy, alantoinę, panthenol, bisabolol, chamazulen, glukonian chlorheksydyny, prebiotyki, ekstrakty z glistnika jaskółczego ziela, żurawiny i drzewa herbacianego oraz niejonowe środki myjące. Zadaniem kwasu mlekowego jest stabilizacja właściwego pH pochwy, alantoina wykazuje działanie przeciwzapalne, łagodzące oraz regenerujące, panthenol przyspiesza regenerację komórek, działa nawilżająco i zapobiega podrażnieniom. Pozostałe składniki także wykazują pewne działania łagodzące podrażnienia oraz antyseptyczne. Ekstrakt z drzewa herbacianego przyspiesza proces gojenia, łagodzi świąd i stan zapalny oraz także zapobiega powstawaniu przykrego zapachu. Żel nie zawiera konserwantów. Wymienione wyżej składniki preparatu nie mają właściwości drażniących i uważane są za bezpieczne u osób ze skłonnością do reakcji alergicznych. Żel został w Polsce przebadany w kierunku reakcji alergicznych lub drażniących. W żadnym przypadku prób płatkowych nie wykazano reakcji alergicznej [11].

Sposób użycia:

- żel służy do codziennej higieny intymnej.

Na podstawie przedłożonych danych oraz po zapoznaniu się z piśmiennictwem przedmiotu eksperti powołani przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne stwierdzają, że linia produktów GINEintima® zawierająca test pH do samodzielnego wykonania (lub przez lekarza), tabletki dopochwowe ActiCand®30, żel dopochwowy VagiActive™ oraz żel do higieny intymnej ActiveProtection™ stanowi spójny zestaw preparatów i rekomenduje ich wykorzystanie w różnicowaniu i leczeniu zakażeń bakteryjnych i grzybiczych pochwy. Jednocześnie PTG zastrzega sobie prawo do wycofania rekomendacji lub wprowadzenia w nich zmian, jeśli opublikowane zostaną nowe fakty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w/w preparatów.

Piśmiennictwo

1. Geva A, Bornstein J, Dan M, [et al.]. The Vi-SEN SE-vaginal discharge self-test to facilitate management of vaginal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 5, 1351-1356.
2. Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000, 5, 1095-1104.
3. Anderson MR., Klink K, Cohnsen A. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004, 11, 1368-1379.
4. Saling E. A new method for self-assessment of the pH value of vaginal secretions using an indicator-coated panty liner-initial preliminary report]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000, 204, 82-84.
5. Hoyne UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 115, 148-153.
6. Saling E, Schreiber M, al-Taie T. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. *J Perinatal Med.* 2001, 29, 199-211.
7. Ferris DG, Francis SL, Dickman ED, [et al.]. Variability of vaginal pH determination by patients and clinicians. *J Am Board Fam Med.* 2006, 19, 368-373.
8. Hemalatha R, Ramalaxmi BA, Swetha E, [et al.]. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. *Indian J Med Res.* 2013, 138, 354-359.
9. Vicariotto F, Del Piano M, Mogna L, Mogna G. Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis. A pilot study. *J Clin Gastroenterology.* 2012, 46, suppl.1, S72-S80.
10. Molteni B, D'Antuono A, Bandani P, [et al.]. Efficacy and tolerability of a new chlorhexidine-based vaginal gel in vaginal infections. *Curr Med Res Opin.* 2004, 20, 6-11.
11. Sprawozdanie z badań dermatologicznych aplikacyjnych GINEintima ActiveProtection™ - żel do higieny intymnej. Centrum Kosmetyków Dr Piotr Kozięj.