

## Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat zastosowania wyrobu medycznego HydroVag® w leczeniu zmian atroficznych pochwy



Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy w składzie:

*prof. dr hab. n. med. Romuald Dębski – Warszawa*

*prof. dr hab. n. med. Tomasz Paszkowski – Lublin*

*prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński – Łódź*

*prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta – Katowice*

na posiedzeniu w dniu 9.02.2013 r. dokonał przeglądu dostępnego piśmiennictwa przedmiotu oraz dokumentacji produktowych dostarczonych przez Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED SA dotyczących zastosowania produktu HydroVag® w ginekologii i położnictwie ze szczególnym uwzględnieniem jego przydatności w łagodzeniu objawów pomenopauzalnych zmian zanikowych pochwy.

Przeгляд Menopauzalny 2013; 2: 101–104

Liczba kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym wynosi w Polsce ponad 8 mln. Poprawę jakości życia tej ogromnej rzeszy kobiet stawia sobie za cel medycyna menopauzy, której podstawowym zadaniem jest łagodzenie objawów zależnego od wieku hipogonadyzmu. Wśród kobiet w okresie szeroko pojętej menopauzy aż 75% odczuwa przynajmniej jeden z objawów będących następstwem niedoboru estrogenów. Jednymi z najczęstszych, a jednocześnie najbardziej dokuczliwych objawów menopauzalnych są symptomy będące konsekwencją atrofii pochwy (*vaginal atrophy* – VA) [1, 3, 4, 18].

Szacuje się, że wśród kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym:

- 27–55% cierpi na suchość pochwy,
- ponad 18% zgłasza podrażnienie, świąd, pieczenie sromu i pochwy,
- 40–80% cierpi na dyspareunię i doświadcza związanego z tym spadku jakości życia seksualnego lub wręcz lęku przed współżyciem,
- 11% stwierdza obecność nieprawidłowej wydzieliny pochwowej.

Systemowa terapia hormonalna wieku menopauzy, jakkolwiek jest wysoce skuteczna w łagodzeniu objawów o charakterze wazomotorycznym, nie zawsze skutecznie eliminuje objawy VA. Pomimo stosowania menopauzalnej terapii hormonalnej drogą doustną lub przezskórną 20–45% kobiet nadal zgłasza dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego. Takie pacjentki wymagają zastosowania dodatkowej strategii miejscowego łagodzenia tych objawów [1, 18].

Chociaż objawy VA znacząco pogarszają jakość życia, jedynie co czwarta kobieta ich doświadczająca poszukuje z tego powodu pomocy lekarskiej.

Objawy zmian zanikowych w pochwie dotyczą nie tylko kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Na objaw

suchości pochwy skarży się ok. 70% kobiet po terapii onkologicznej. Symptomy VA dotyczą również kobiet w połogu lub/i długotrwale karmiących piersią, pacjentek długotrwale stosujących antykoncepcję, a także kobiet po operacjach pochwowych [3, 16].

Również u niemałej liczby młodych zdrowych kobiet może wielokrotnie w ich życiu zaistnieć konieczność odtworzenia i utrzymania prawidłowej morfologii i funkcji nabłonka pochwy [3]. Sytuacje te najczęściej dotyczą kobiet:

- często stosujących antybiotykoterapię oraz leki dopochwowe,
- z odczynami alergicznymi na detergenty, bieliznę lub/i środki do higieny intymnej,
- nadużywające irygacji,
- szczególnie podatnych na urazy mechaniczne pochwy i sromu związane ze współżyciem,
- cierpiących na dysfunkcje seksualne różnego typu,
- leczone z powodu nawracających infekcji pochwy lub/i dolnego odcinka dróg moczowych.

Klasyczna postać VA, będąca konsekwencją niedoboru estrogenów, powoduje charakterystyczne zmiany w obrębie nabłonka oraz mikroflory pochwy, które skutkują zaburzeniami dotyczącymi: nawilżenia i regeneracji nabłonka, zakwaszenia środowiska pochwy i jego kolonizacji pałeczkami kwasu mlekowego. U pacjentek z przewlekłym zanikowym zapaleniem pochwy stwierdza się m.in. gładką, cienką śluzówkę, zmianę zabarwienia z koloru różowego na błydy, wybroczyny. Pogarsza się nawilżenie i elastyczność ścian pochwy. U tych kobiet dochodzi do zmniejszenia zawartości glikogenu w komórkach nabłonka pochwy, zmniejszenia wydzielania kwasu mlekowego przez pałeczki kwasu mlekowego i w konsekwencji do wzrostu wartości pH w tym środowisku [13, 18].

Suchość pochwy, wzrost odczynu pH, spadek zawartości glikogenu oraz zmiany w składzie mikroflory pochwy wpływają na wiele aspektów jakości życia pacjentek w okresie okołomenopauzalnym.

Optymalną formą terapii VA jest likwidacja objawów zaburzeń biocenozy pochwy poprzez wielokierunkowe oddziaływanie na czynniki sprawcze tych zaburzeń. W przypadkach pomenopauzalnej VA postępowaniem pierwszego rzutu jest zastosowanie dopochwowe estrogenów [1, 4, 18]. Istnieje jednak niemała grupa kobiet, u których estrogenoterapia miejscowa nie jest w pełni skuteczna, jest przeciwwskazana lub nie jest akceptowana przez pacjentkę. W takich przypadkach rekomenduje się sięganie po niehormonalne metody terapii miejscowej takie jak lubrykanty czy probiotyki. W ostatnich latach ukazuje się coraz więcej dowodów o wysokim stopniu wiarygodności na skuteczność dopochwowych preparatów zawierających kwas hialuronowy (*hyaluronic acid* – HA) lub jego sole w leczeniu VA [5, 6, 11–14].

### **HydroVag® jako niehormonalna metoda łagodzenia objawów zmian atroficznych pochwy**

W skład globulek dopochwowych HydroVag® wchodzi naturalnie występujące w organizmie substancje o dokładnie zdefiniowanym działaniu biologicznym, tj. wysokocząsteczkowy hialuronian sodu, glikogen i kwas mlekowy [15]. Jest to obecnie jedyny na polskim rynku preparat o takim składzie.

### **Kwas hialuronowy i jego sole**

HydroVag® zawiera wysoką dawkę (10 mg) wysokocząsteczkowego hialuronianu sodu ( $2,06 \times 10^6$  Da). Kwas hialuronowy jest glikozaminoglikanem, składnikiem wielu tkanek, m.in. chrząstki, płynu maziowego, ciała szklistego oka, zastawek serca. Składa się z wielu powtarzających się dwusacharydowych cząsteczek glukuronianu sodowego i N-acetyloglukozoaminy tworzących długi, liniowy łańcuch, którego głównym działaniem biologicznym jest nawilżanie i utrzymanie integralności komórek. Kwas hialuronowy o dużej masie cząsteczkowej stanowi integralny składnik macierzy zewnątrzkomórkowej [7–9].

Jedną z najbardziej istotnych właściwości HA i jego soli jest zdolność do wiązania wody, która wynika z jego unikalnej budowy cząsteczkowej (struktura spiralna, grupy karboksylowe skierowane na zewnątrz, brak możliwości związania się, przyciąganie dodatnich cząstek z zewnątrz, wzrost ciśnienia osmotycznego wewnątrz) – 1 g hialuronianu może wiązać do 6 l H<sub>2</sub>O.

Dzięki powyższym własnościom HA ma olbrzymi potencjał hydrodynamiczny z wyraźnie zaznaczonym i szybko występującym klinicznym efektem nawilżającym [9].

Duża masa cząsteczkowa i silne właściwości higroskopijne hialuronianu sprawiają, że tworzy on na powierzchni nabłonka jednowarstwowego pochwy trwałą biofilm zabezpieczający przed utratą wody, poprawiającą nawodnienie tkanek i transport do nich jonów oraz substancji odżywczych. Ma on też działanie izolujące ranę od niekorzystnych czynników środowiska, uwadnia ją i chroni przed ponownym urazem oraz nadkażeniem, przyspiesza proces gojenia i bliznowacenia. W tym mechanizmie wielkocząsteczkowy HA optymalizuje proces gojenia ran w obrębie pochwy – zarówno pooperacyjnych, jak i poporodowych. Wskutek stanu zapalnego wielkocząsteczkowy HA ulega pod wpływem dehydrogenaz rozpadowi na molekuły małowcząsteczkowe, które stymulują proliferację, migrację oraz różnicowanie komórek, wykazując działanie proangiogenne [7–10, 17, 21]. Kwas hialuronowy bierze udział we wszystkich etapach gojenia ran. W początkowej fazie gojenia główną rolę odgrywa wielkocząsteczkowa postać hialuronianu wchodząca w skład macierzy zewnątrzkomórkowej, następnie pod wpływem czynników zapalnych, enzymów, reaktywnych form tlenu HA rozpada się na postaci drobnocząsteczkowe, które wspólnie z wielkocząsteczkowymi uczestniczą w dalszym procesie gojenia.

Piśmiennictwo przedmiotu zawiera wiele dowodów o wysokim poziomie wiarygodności na skuteczność kliniczną dopochwowe podawania kwasu hialuronowego w łagodzeniu objawów zmian zanikowych pochwy.

Kuracja za pomocą HA powoduje istotną poprawę jakości życia seksualnego. U aktywnych seksualnie kobiet aplikowany dopochwowo HA oprócz efektu nawilżającego i lubrykującego wykazuje działanie regenerujące nabłonek, a także przyspiesza gojenie mikrourazów błony śluzowej pochwy [12, 19, 20].

Ponad 90% kobiet leczonych z powodu atrofii pochwy zgłasza wyraźnie odczuwalny efekt poprawy po miejscowym stosowaniu HA [14].

W badaniu klinicznym z randomizacją HA zmniejszała dolegliwości na tle atrofii urogenitalnej, normalizowała odczyn wydzieliny pochwowej oraz poprawiała indeksy cytomorfologiczne nabłonka pochwy. Potwierdzono korzystny wpływ HA na nawilżenie, bioadhezyjność oraz regenerację nabłonka pochwy. Kobiety leczone za pomocą HA notowały ustąpienie świądu (86%), pieczenia (85,3%) oraz dyspareunii (57%) [5].

Lokalne stosowanie HA skutecznie łagodzi objawy VA u kobiet poddanych leczeniu onkologicznemu. Aż 70% kobiet leczonych z powodu raka gruczołu piersiowego zgłosiło zmniejszenie dolegliwości na tle suchości pochwy po miejscowej kuracji HA [11]. U wszystkich pacjentek po histerektomii ze wskazań onkologicznych uzyskano poprawę w zakresie objawów VA, stosując HA jako terapię uzupełniającą podawanie dopochwowe estradiolu [13].

Kwas hialuronowy wykazuje porównywalną efektywność w łagodzeniu dolegliwości urogenitalnych w sto-

sunku do estrogenoterapii miejscowej, przy czym profil bezpieczeństwa i stopień akceptacji preparatów z HA przez pacjentki był wyższy w porównaniu z dopochwową terapią estradiolem [6].

### Glikogen

Dojrzałe komórki nabłonkowe pochwy wydzielają duże ilości glikogenu, który służy jako pożywka dla pałeczek kwasu mlekowego. Zawartość glikogenu w wydzielinie z pochwy wynosi ok. 15 g/l. *Lactobacillus acidophilus* jest symbiontem człowieka, który metabolizuje glikogen zawarty w nabłonku błony śluzowej, wytwarzając duże ilości kwasu mlekowego. Powstający w procesie metabolizmu glikogenu kwas mlekowy (pKa 3,8) zapewnia kwaśne środowisko pochwy (pH 4–5). Pobudzenie receptorów estrogenowych nabłonka pochwy stymuluje proliferację oraz złuszczenie jego komórek. Uwolniony w ten sposób z komórek nabłonkowych do środowiska pochwy glikogen jest metabolizowany przez pałeczki kwasu mlekowego. W wyniku enzymatycznego rozkładu glikogenu powstaje glukoza, która jest substratem do dalszych przemian metabolicznych. Jedną z nich jest tzw. fermentacja mlekowa, czyli przebiegający w warunkach beztlenowych enzymatyczny proces przemiany sacharydów, którego głównym produktem jest kwas mlekowy. Degradacja glikogenu warunkuje zatem niskie pH pochwy, co stanowi czynnik ochronny przed zakażeniami bakteryjnymi oraz grzybiczymi. U kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym z powodu zmian hormonalnych mechanizm ten zostaje zaburzony i na skutek zmniejszenia zawartości glikogenu w środowisku pochwy wzrasta jego pH [3, 19, 20]. Istnieje szereg innych niż menopauza czynników sprawczych spadku kwasowości pochwy. Są to m.in.:

- infekcje pochwowe, szczególnie bakteryjne,
- długotrwałe przyjmowanie środków antykoncepcyjnych,
- częste irygacje,
- krwawienie miesiączkowe,
- częste stosunki bez użycia prezerwatywy ze względu na zasadowy odczyn nasienia,
- stosowanie antybiotyków.

Obecność glikogenu pochodzenia naturalnego (fitoglikogenu) w wyrobie medycznym HydroVag® ma na celu zapewnienie substratu dla pałeczek kwasu mlekowego, które degradując glikogen do kwasu mlekowego, zapewniają odpowiednio niskie pH pochwy, co jest warunkiem skuteczności lokalnej bariery ochronnej.

### Kwas mlekowy, mleczan sodu

Kwas mlekowy od dawna bywa wykorzystywany jako składnik roztworów do płukania pochwy przywra-

cających właściwą kwasowość tego środowiska. W tym celu jest również często dodawany do składu złożonych recepturowych gałek dopochwowych o działaniu przeciwpierwotniakowym.

Kwas mlekowy wykazuje działanie ściągające i łagodnie przyżegające, a także przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwprwotniakowe. Ponadto działa nawilżająco oraz łagodzi podrażnienia.

Mleczan sodu wchodzi w skład naturalnego czynnika nawadniającego (*natural moisturizing factor* – NMF), odpowiada zatem nie tylko za optymalizację pH pochwy, ale również za jej prawidłowe nawilżenie [3, 19, 20].

Łączne zastosowanie w wyrobie medycznym HydroVag® zarówno kwasu mlekowego, jak i mleczanu sodu ma na celu jak najszybsze przywrócenie prawidłowego pH pochwy, a tym samym zmniejszenie ryzyka infekcji. Ponadto oba te składniki działają synergistycznie z HA w zakresie korzystnego wpływu na stan nawodnienia nabłonka pochwy.

### Profil tolerancji produktu HydroVag®

Dostępne badania przeprowadzone przed wprowadzeniem tego produktu na rynek wskazują na jego korzystny profil tolerancji. Badanie działania uczulającego globulek dopochwowych HydroVag®, przeprowadzone zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-10, wykluczyło ich działanie uczulające. Globulki dopochwowe HydroVag® pozbawione są miejscowego działania drażniącego na nabłonek pochwy [15]. Wyniki badań nad tym produktem potwierdzają zatem opublikowane dotychczas dane wskazujące na brak działania drażniącego i alergizującego kwasu hialuronowego oraz jego soli [2].

### Podsumowanie

Podsumowując przegląd piśmiennictwa przedmiotu i dokumentacji dotyczącej wyrobu medycznego HydroVag®, można stwierdzić, że jest to preparat o nowatorskim na polskim rynku składzie, zawierający składniki synergistycznie oddziałujące w korzystny sposób na biocenozę pochwy. Wyrób ten w istotny sposób zwiększa możliwości interwencji ginekologa-położnika w zakresie łagodzenia objawów stanów zanikowych pochwy o różnej etiologii. Zastosowanie globulek dopochwowych HydroVag® warto rozważyć w wielu wskazaniach. Najważniejsze spośród nich to:

- poprawa nawilżenia pochwy w stanach zanikowych nabłonka pochwy bez względu na przyczynę (np. niedobór estrogenów na skutek naturalnej lub chirurgicznej menopauzy, przewlekłe stosowanie leków hormonalnych, radio- i chemioterapii),
- ułatwienie naturalnych procesów regeneracyjnych ran w obrębie pochwy po porodzie i po zabiegach chirurgicznych,

- łagodzenie bólu w przypadku bolesnych stosunków z objawami suchości pochwy lub bez nich,
- utrwalenie efektów przeciwzapalnej terapii lokalnej,
- odtworzenie i utrzymanie naturalnego pH pochwy po antybiotykoterapii – zarówno lokalnej, jak i ogólnej.

## Piśmiennictwo

1. Baranowski W, Dębski R, Paszkowski T i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy. *Przeegl Menopauz* 2011; 4: 263-6.
2. Becker LC, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Final report of the safety assessment of hyaluronic acid, potassium hyaluronate, and sodium hyaluronate. *Int J Toxicol* 2009; 28 (4 Suppl): 5-67.
3. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 87-94.
4. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1: S46-52.
5. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12: 411-6.
6. Ekin M, Yaşar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 539-43.
7. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997; 242: 27-33.
8. Jóźwiak-Bębenista M, Nowak JZ. Hialuronian: charakterystyka i praktyczne zastosowania w medycynie. *Farm Pol* 2010; 66: 882-93.
9. Jurzak M, Włodarska K, Garnarczyk A, Gójniczek K. Kwas hialuronowy – glikozaminoglikan o wielokierunkowym działaniu. *Dermatologia Estetyczna* 2008; 1: 240-8.
10. Krasieński R, Tchórzewski H. Hialuronian jako czynnik regulujący proces zapalenia. *Post Hig Med Dośw* 2007; 61: 683-9.
11. Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42: 155-61.
12. Markowska J, Markowska A, Mądry R. Ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w procesie gojenia i reparacji szyjki macicy, pochwy i krocza – otwarte nierandomizowane badanie kliniczne. *Ginekol Pol* 2008; 79: 494-9.
13. Markowska J, Mądry R, Fischer N. Terapia lokalna pochwy preparatami Vagifem i Cicatridina u kobiet po leczeniu raka szyjki macicy i raka endometrium. *Przeegl Menopauz* 2007; 1: 13-5.
14. Morali G, Polatti F, Metelitsa EN, et al. Open, non-controlled clinical studies to assess the efficacy and safety of a medical device in form of gel topically and intravaginally used in postmenopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 230-8.
15. Ocena kliniczna globulek dopochwowych opracowywanych w projekcie VA-G. Katedra Farmakodynamiki CM Uniwersytet Jagielloński, Kraków 2011.
16. Palmer AR, Likis FE. Lactational atrophic vaginitis. *J Midwifery Womens Health* 2003; 48: 282-4.
17. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. *Medical Tribune, Warszawa* 2009.
18. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 355-69.
19. Rechberger T, Monist M. Zastosowanie terapeutyczne kwasu hialuronowego w ginekologii. *Ordynator Leków* 2005; 11-12: 22-5.
20. Tomaszewski J. Kwas hialuronowy w naprawie uszkodzeń tkankowych pochwy, szyjki macicy i sromu – niehormonalna opcja leczenia atrofii uroginekologicznej. *Forum Zakażeń* 2012; 3: 149-58.
21. Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 353-7.