



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące produktu leczniczego *Fluomizin*

Statement of the Polish Gynecological Society Expert Panel concerning application of Fluomizin

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

prof. Krzysztof Drews,

prof. Agata Karowicz-Bilińska,

prof. Jan Kotarski, prof. Ryszard Poręba,

prof. Marek Spaczyński

na posiedzeniu w dniu 14 grudnia 2012 roku szczegółowo przeanalizował literaturę naukową zawierającą doniesienia dotyczące produktu leczniczego Fluomizin.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Mimo ciągłej edukacji w zakresie higieny życia intymnego oraz szerokiej dostępności do metod diagnostycznych, stany zapalne pochwy są jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się kobiet do lekarza ginekologa.

Ta powszechnie występująca dolegliwość stanowi problem w praktyce ginekologicznej. Wiąże się z niekorzystnym wpływem na zdrowie kobiety, m.in. w postaci rozwoju wstępujących zakażeń narządu płciowego i niepłodności, zakażeń układu moczowego oraz zwiększonego ryzyka występowania poronień i porodów przedwczesnych. Stany zapalne mogą także być przyczyną rozwoju powikłań pooperacyjnych o charakterze zapalnym, nie tylko położniczo-ginekologicznych, ale również urologicznych [1, 2]. Mikroflora pochwy stanowi bogaty gatunkowo ekosystem, zmieniający się w poszczególnych okresach życia kobiety i jest ściśle skorelowany z aktywnością hormonalną organizmu [1, 3, 5].

Flora fizjologiczna pochwy obejmuje wiele gatunków bakterii tlenowych, oraz beztlenowych [3, 4]. Typowa flora bakteryjna pochwy u kobiety w wieku rozrodczym charakteryzuje się wyraźną dominacją tlenowych Gram-dodatnich pałeczek kwasu mlekowego – *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. brevies*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. gasseri*), które przyczyniają się do wytworzenia i utrzymania naturalnego środowiska nieprzyjawnego dla mikroorganizmów patogennych [2, 4]. Do zaburzenia równowagi mikrobiologicznej pochwy może dojść pod wpływem stosowania antybiotyków, środków o aktywności endokrynej, immunologicznej, jak również w czasie ciąży.

W ostatnich latach obserwuje się zwłaszcza u młodych kobiet w wieku rozrodczym stały wzrost odsetka stanów zapalnych pochwy i sromu o różnej etiologii: drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu (*VulvoVaginal Candidiasis* – VVC), waginozy bakteryjnej (*Bacterial Vaginosis* – BV), stanów zapalnych wywołanych bakteriami tlenowymi i beztlenowymi, jak również występowania zakażeń mieszanych – wieloma typami drobnoustrojów.

Zmiany ekosystemu pochwy mogą prowadzić do pojawienia się objawów klinicznych, jednak, u ponad 50% chorych kobiet infekcja bakteryjna przebiega bezobjawowo [2]. Analiza samych objawów klinicznych może być mało skuteczna dla przeprowadzenia właściwej diagnozy i terapii.

Leczenie powinno opierać się na rozpoznaniu etiologicznym w oparciu o kliniczne, mikrobiologiczne i biochemiczne kryteria diagnostyczne. Wprowadzanie nowych generacji leków zwłaszcza w terapii zakażeń grzybiczych pozwoliło na skrócenie czasu leczenia do 1-3 dni. Należy jednak pamiętać, że u części pacjentek może wystąpić oporność na zastosowane rekomendowane leczenie, a nawroty choroby zmuszają do stosowania dłuższych kursów leczenia (7-15 dni.), jak również poszukiwania nowych metod terapeutycznych.

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące produktu leczniczego Fluomizin.

Najczęściej używanymi dopochwowymi środkami przeciwgrzybicznymi są imidazole (klotrimazol, mikonazol, butokonazol, tiokonazol, ekonazol), tiazole (terkonazol) oraz polieni (nystatyna). W terapii doustnej dobrze wchłaniane imidazole (ketokonazol, flukonazol) i tiazole.

Bakteryjna waginoza (BV) określana jest, jako stan zaburzonej równowagi pomiędzy prawidłowym składem procentowym poszczególnych rodzajów bakterii tworzących fizjologiczną mikroflorę pochwy, a szczepów bakteryjnych patologicznych, głównie beztlenowych (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*), które wytwarzają metabolity hamujące rozwój pałeczek *Lactobacillus* [1, 2, 4-6]. Częstość występowania bakteryjnego zakażenia pochwy jest różna w poszczególnych okresach życia kobiety [5]. W badaniu przeprowadzonym u kobiet w wieku 40-79 lat wykazano, niższą częstość występowania BV u kobiet w okresie pomenopauzalnym, zarówno wśród kobiet stosujących, jak i niestosujących hormonalną terapię zastępczą, odpowiednio 5,4% i 6,3%, w porównaniu do kobiet w wieku rozrodczym – 9,8% [5, 7].

BV jest rozpoznawana u ok. 10-40% kobiet w wieku rozrodczym i jest najczęstszą postacią zakażeń pochwy. Występuje dwukrotnie częściej niż grzybica pochwy i kilkakrotnie częściej niż rzesistkowica [2, 4, 8].

U kobiet ciężarnych częstość występowania BV waha się od 1,6% u kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą do 14,2% u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym [5]. Przyczyna występowania BV nie jest do końca jasna. Do czynników ryzyka wystąpienia BV zalicza się: niski status społeczno-ekonomiczny, niewłaściwą higienę osobistą, częste irygacje pochwy, zaburzenia cyklu miesiączkowego, ciążę, otyłość, cukrzycę, zaburzenia immunologiczne oraz stosowanie antybiotyków czy steroidów [1, 2].

Niekontrolowane namnażanie się głównie bakterii beztlenowych w połączeniu ze zmniejszeniem ilości pałeczek *Lactobacillus* doprowadza do stanu zapalnego w pochwie [2]. Zmniejszenie liczby pałeczek *Lactobacillus* skutkuje między innymi zmniejszeniem wytwarzania nadtlenu wodoru, który w sposób naturalny uniemożliwia rozwój bakterii patologicznych [4, 8]. Brak pałeczek kwasu mlekowego (*Lactobacillus spp.*) i nadmierny rozwój bakterii beztlenowych powoduje wzrost pH pochwy do wartości powyżej 4,5 do nawet 7,0. W preparatach mikroskopowych wykonanych z wymazów z pochwy widoczne są charakterystyczne komórki jeżowate. Wydzielina pochwowa jest obfita, jednorodna, szaro-biała o rybitym zapachu. Obecność trzech z czterech kryteriów klinicznych przemawia za rozpoznaniem BV wg Amsela. Niektórzy autorzy uważają metodę Nugenta za bardziej przydatną w diagnostyce BV, która jest oparta na ocenie ilościowego stosunku czterech morfotypów bakterii: Gram-dodatnich pałeczek *Lactobacillus*, Gram-ujemnych pałeczek *Bacteroides spp.* i *Gardnerella vaginalis* oraz pałeczek *Mobiluncus* w preparatach bezpośrednich z wymazów z pochwy barwionych metodą Grama [1, 4, 5, 9].

Bakteryjne zapalenie pochwy (BV) zwykle przebiega z mało specyficznymi objawami. Infekcja, jak i towarzyszące jej objawy może się pojawiać i ustępować samoistnie zarówno u kobiet aktywnych seksualnie, jak i tych, które nie podejmują współżycia. Częściej stwierdzane jest także u kobiet często zmieniają-

cych partnerów seksualnych, z założoną wkładką wewnątrzmaciczną oraz u palących tytoń [1, 2].

Bakterie beztlenowe obecne w BV wytwarzają substancje, które mogą upośledzać funkcjonowanie układu odpornościowego związanego z błonami śluzowymi. Przelamanie miejscowych mechanizmów obronnych wpływa na przemieszczanie się bakterii z pochwy do górnego odcinka układu rozrodczego, co u kobiet ciężarnych zwiększa ryzyko poronienia, porodu przedwczesnego, przedwczesnego pęknięcia błon płodowych w ciąży niedonoszonej, wewnątrzmacicznej infekcji płodu, niskiej masy urodzeniowej noworodka, zakażeń okołoporodowych matek i noworodków oraz poporodowego zapalenia błony śluzowej macicy [4]. U nieciężarnych kobiet infekcje bakteryjne pochwy mogą prowadzić do zapalenia tkanki łącznej kikutu pochwy po histerektomii, zapalenia błony śluzowej macicy oraz zapalenia narządów miednicy mniejszej [1, 2, 5, 8].

Wzrost wartości pH w wyniku zanikania *Lactobacillus spp.* oraz zaburzenia środowiska biochemicznego pochwy obserwowany jest również w zapaleniu pochwy powodowanym przez bakterie tlenowe AV (*Aerobic Vaginitis*). W przeciwieństwie jednak do BV w przypadku AV dochodzi do ekspansji mieszanej tlenowej flory bakteryjnej i rozwoju stanu zapalnego błony śluzowej pochwy [3, 6, 10].

Leczenie BV opiera się głównie na stosowaniu leków z grupy metronidazolu klindamycyny oraz tinidazolu. Skuteczność rekomendowanych schematów leczenia jest jednak różna [1, 11-13].

Ostatnie doniesienia dotyczące analizy oporności *Gardnerella vaginalis*, wskazują na zwiększający się odsetek szczepów tych bakterii opornych na metronidazol. Według niektórych autorów główną przyczyną niepowodzeń leczenia i nawrotów BV u ponad 25% pacjentek jest właśnie oporność na leczenie. Prawdopodobnie jest ona wynikiem przeżycia *A. vaginae* i *G. vaginalis* w biofilmie na nabłonku pochwowym po zakończeniu terapii [1]. U 15–30% kobiet dochodzi do objawowego nawrotu w ciągu 3 miesięcy po leczeniu [14]. Uzupełniającym leczeniem zwiększającym skuteczność terapii oraz obniżającym ryzyko nawrotów jest stosowanie probiotyków, które stwarzają warunki do odtworzenia prawidłowego ekosystemu pochwy [4, 15]. Z punktu widzenia patomechanizmów tej choroby uzupełnianie flory bakteryjnej pochwy o bakterie z rodzaju *Lactobacillus* o właściwościach probiotycznych w celach zapobiegawczych czy leczniczych, powinno być w przyszłości optymalnym sposobem postępowania w przypadku BV.

Preparaty zawierające pałeczki kwasu mlekowego można podawać zarówno doustnie, jak i dopochwowo. Niektórzy autorzy zalecają podawanie do pochwy kombinacji szczepów *Lactobacillus* i estriolu. Synergiczne działanie przyspiesza proliferację nabłonka pochwy umożliwiając szybką odnowę środowiska pochwy [3, 15-17]. Trwają badania nad działaniem *in vivo* probiotyków podawanych dopochwowo, które w ciągu kilku lat mogą doprowadzić do zastosowania klinicznego tych leków.

Ostatnie doniesienia dotyczące leczenia infekcji pochwy chlorkiem dekwalinowym (*Dequalinium Chloride* – DQC) wydają się naukowo udowodnione. Wyniki badań wielośrodkowych obejmujących 321 kobiet podsumowanych publikacją w 2011 roku dotyczące porównania skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tabletek dopochwowych zawie-

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące produktu leczniczego Fluomizin.

rających 10 mg chlorku dekwalinowego (**Fluomizin**) i kremu dopochwowego zawierającego klindamycynę (2%) w leczeniu bakteryjnego zakażenia pochwy wykazano, że leczenie chlorkiem dekwalinowym (**Fluomizin**) było równie skuteczne, jak klindamycyną kremem dopochwowym, a w czasie leczenia nie występowały niepożądane objawy ze strony innych układów. Oba sposoby leczenia były dobrze tolerowane, bez działań niepożądanych. U kobiet stosujących chlorek dekwalinowy zaobserwowano tendencję do szybszego odbudowania prawidłowego składu mikroflory pochwy oraz rzadszego występowania po zakończeniu leczenia VVC (grzybiczego zapalenia sromu i pochwy). W świetle tych badań **Fluomizin** jest alternatywną terapią BV [14].

Fluomizin charakteryzuje się szerokim spektrum działania 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.) [1, 18, 19].

Aktywność przeciwdrobnoustrojową DQC oceniano w badaniach *in vitro* i określono minimalne stężenie hamujące wobec odpowiednich patogenów występujących w pochwie [20, 21]. Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo DQC w formie tabletki dopochwowej (**Fluomizin**) lub globulki dopochwowej w leczeniu BV i VVC wykazano we wcześniejszych badaniach [14, 19, 22]. Szerokie spektrum aktywności przeciwbakteryjnej może mieć znaczenie w leczeniu zakażeń mieszanych.

Chlorek dekwalinowy jest substancją powierzchniową czynną, należy do czwartorzędowych związków amoniowych, wykazuje odmienny mechanizm działania w porównaniu z obecnie dostępnymi produktami leczniczymi. Główny mechanizm działania polega na zwiększeniu przepuszczalności komórki bakteryjnej, a następnie utracie aktywności enzymów, co ostatecznie prowadzi do śmierci komórki. Chlorek dekwalinowy ma szybkie działanie bakteriobójcze. Zawarty w tabletkach dopochwowych działa miejscowo w obrębie pochwy [18, 20]. Efekt terapeutyczny w postaci złagodzenia objawów jest już widoczny po upływie 24 do 72 godzin po zastosowaniu pierwszej dawki. Mimo ustąpienia objawów leczenie należy kontynuować przez 6 dni (1 tabletkę dopochwowo raz dziennie przed snem) celem ograniczenia ryzyka nawrotów infekcji.

Produktu **Fluomizin** nie należy stosować w przypadkach występowania nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, gdy stwierdza się owrzodzenie nabłonka pochwy oraz części pochwowej szyjki macicy, a także nie należy stosować u dziewcząt, które nie rozpoczęły jeszcze miesiączkowania [18].

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet ciężarnych nie odnotowano żadnego niepożądanego wpływu na przebieg ciąży lub na płód czy noworodka. Ponadto obszerne dane uzyskane po wprowadzaniu leku do obrotu nie wskazują, aby produkt powodował powstawanie wad rozwojowych lub działań toksycznych na płód i noworodka. Nie przeprowadzono na zwierzętach badań toksyczności reprodukcyjnej z uwagi na przewidywane małe ogólnoustrojowe narażenie na chlorek dekwalinowy podany drogą dopochwową.

Można rozważyć stosowanie leku podczas ciąży, jeśli to konieczne. Ogólnoustrojowe narażenie na chlorek dekwalinowy, występujące u kobiet karmiących piersią, jest minimalne, dlatego nie przypuszcza się, aby występowało szkodliwe działanie leku na karmione piersią noworodki lub niemowlęta.

Fluomizin można stosować w okresie laktacji, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Aby zminimalizować narażenie noworodka na kontakt z chlorkiem dekwalinowym, tabletek dopochwowych nie należy stosować na 12 godzin przed porodem [18, 23, 24].

Piśmiennictwo

1. Wielgoś M, Pietrzak B. Bacterial vaginosis – diagnostyka i leczenie. *Przegl Menopauz*. 2012, 5, 356–363.
2. Sieroszewski P, Bober Ł, Ktośiński W. Zakażenia podczas ciąży. *Perinat Neonatol Ginekol*. 2012, 5, 65–84.
3. Romanik M, Wojciechowska-Wieja A, Martirosian G. Zapalenie pochwy powodowane przez bakterie tlenowe – problemy diagnostyki i leczenia. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 488–491.
4. Romanik M, Ekiel A, Tomana L, Martirosian G. Waginoza bakteryjna - problemy w terapii. *Wiad Lek*. 2007, 60, 64–67.
5. Romanik M, Martirosian G. Częstość występowania, kryteria diagnostyczne i następstwa bakteryjnego zakażenia pochwy u kobiet ciężarnych. *Przegl Epidemiol*. 2004, 58, 547–553.
6. Donders G, Van Calsteron K, Bellow G. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2009, 116, 1315–1324.
7. Cauci S, Driussi S, DeSanto D. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Vaginal Flora Changes in Peri- and Postmenopausal Women. *J Clin Microbiol*. 2002, 6, 2147–2152.
8. Nalewcyńska A, Cendrowska A, Kowalska J, Szyszka B. Zaburzenia biocenozy pochwy – postępowanie diagnostyczne oraz leczenie. *Ginekol Prakt*. 2009, 3, 33–369.
9. Donders G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007, 21, 355–373.
10. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG: an Int J Obstet Gynaecol*. 2011, 118, 1163–1170.
11. Bradshaw C, Morton A, Hocking J. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *J Infect Dis*. 2006, 193, 1478–1486.
12. Beigi R, Austin M, Meyn L. [et al.]. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 191, 1124–1129.
13. Sobel J. Antibiotic Consideration in Bacterial Vaginosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2009, 11, 471–475.
14. Weissenbacher E, Donders G, Zeitig V, [et al.]. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*. 2012, 73, 8–15.
15. Sieroszewski P, Klimek M. Rola pałeczek kwasu mlekowego w utrzymaniu właściwej biocenozy pochwy. *Zakażenia*. 2012, 2, 28–33.
16. Drews K, Kuszerka A. Zastosowanie probiotyku z estrogenem w leczeniu i profilaktyce schorzeń ginekologiczno-polożniczych. *Ginekol Dypl*. 2009, 2, 57–62.
17. Ünlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turkish German Gynecol Assoc*. 2011, 12, 239–246.
18. Charakterystyka produktu leczniczego Fluomizin
19. Petersen E, Weissenbacher E, Hengst P, [et al.]. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with Dequalinium Chloride or povidone iodine. *Arzn Forsch Drug Res*. 2002, 52, 706–715.
20. D'auria F, Simonetti G, Strippoli V. Antimicrobial characteristics of dequalinium chloride tincture. *Annali di Iggiene. Med Preventi Comunità*. 1989, 1, 1227–1241.
21. Casa V, Noll H, Gonser S, [et al.]. Antimicrobial Activity of Dequalinium Chloride against Leading Germs on Vaginal Infections. *Arzn Forsch Drug Res*. 2002, 52, 699–705.
22. Dankovich N. New opportunities in preparation of women with reproductive tracts microbiocenosis disorder for gynaecologic intervention. *Women Health*. 2006, 2, 1–6.
23. Demina T, Piliipenko O, Jotenko B, Baksheeva B. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. *Women Reprod Health*. 2005, 4, 1–5.
24. Grishchenko O. Clinical and prognostic aspects of mixed etiology vaginitis treatment. *Women Reprod Health*. 2006, 3, 1–4.