

Ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w procesie gojenia i reparacji szyjki macicy, pochwy i krocza – otwarte nierandomizowane badanie kliniczne

Evaluation of Cicatridine efficacy in healing and repairing process
of uterine cervix, vagina and vulva
– open no-randomized clinical study

Markowska Janina¹, Markowska Anna², Mądry Radosław¹

¹ Oddział Ginekologii Kliniki Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w postaci globulek w procesie gojenia i reparaacji po zabiegach operacyjnych na szyjce macicy, pochwie i sromie oraz brachyterapii z powodu raka szyjki macicy i raka błony śluzowej trzonu macicy a także jej wpływu na objawy atroficzne w pochwie kobiet po menopauzie.

Materiał i metody: Materiał obejmował 213 kobiet, u których zastosowano Cicatridinę oraz 106 kobiet z grupy kontrolnej.

Efekt leczenia oceniono po upływie 6 tygodni i następnie 3 miesiące od rozpoczęcia terapii poprzez wizualną ocenę szyjki macicy i/ lub pochwy. Oceniano również subiektywne odczucia pacjentek dotyczące dolegliwości związanych ze współżyciem płciowym poprzez zastosowanie procentowej skali zgłaszanych odczuć (0% brak poprawy – 100% całkowite ustąpienie objawów lub dolegliwości).

Wyniki: W grupie stosującej Cicatridinę w porównaniu do grupy kontrolnej w większym odsetku doszło do wygojenia szyjki po zabiegach (odpowiednio w 6 tygodniu po leczeniu 93% v.s. 70% i w 3 miesiącu 99% v.s. 89%); do poprawy wizualnej po brachyterapii (odpowiednio 86% v.s. 0 % po 3 miesiącach); braku dyskomfortu przy współżyciu po brachyterapii (odpowiednio 55% vs 0%); ustąpienie dolegliwości wśród pacjentek w okresie fizjologicznego przekwitania (odpowiednio w 6 tygodniu po leczeniu 43% v.s. 0% i w 3 miesiącu 57% v.s. 0%); oraz braku dyskomfortu przy współżyciu po nacięciu krocza w (odpowiednio 94% v.s. 25%).

Adres do korespondencji:

Janina Markowska
Klinika Onkologii, Oddział Ginekologii
ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań
e-mail: janina.markowska@oncology.am.poznan.pl

Otrzymano: 15.06.2008

Zaakceptowano do druku: 05.07.2008

Markowska J, et al.

Wnioski: *Cicatridina powoduje szybsze gojenie się szyjki macicy po zabiegach ginekologicznych.*

Po brachyterapii z powodu raka szyjki i trzonu macicy Cicatridina wpływa na poprawę objawów atroficzno-zapalnych i popromiennych co poprawia jakość życia oraz zwiększa komfort w pochwie. U kobiet po fizjologicznym przekwitaniu Cicatridina wywiera podobny efekt w pochwie jak stosowane lokalnie estrogeny.

Cicatridina zwiększa komfort w pochwie po przebytych porodach a krem powoduje szybsze gojenie się rany po epizjotomii.

Słowa kluczowe: **Cicatridina / proces gojenie / szyjka macicy / pochwa / srom /
/ brachyterapia / przekwitanie / epizjotomia /**

Abstract

Purpose: *The aim of the study was to evaluate the efficacy of Cicatridine application in healing and repairing process after operative procedures concerning uterine cervix, vagina and vulva and after brachytherapy due to cervical and endometrial cancer.*

We also analyzed Cicatridine effect on vaginal atrophical signs in post-menopausal women.

Patients and Methods: *The examined group consist of 319 women. They were divided into 2 arms. The active arm concerns 213 women who used Cicatridine, while controlled one consists of 106 women.*

The effect of treatment was estimated after 6 weeks and 3 months by the visual inspection of the cervix and vagina. We also analyzed the subjective filling of patients bound to sexual intercourses by using of Visual Analogue Scale (0% – no effect; 100% – disappearance of pathological symptoms).

Results: *In active arm according to control one the reparation of cervix was more often: after surgery procedures (respectively after 6 weeks 93% vs 70%; after 3 months 99% vs 89%) and after brachytherapy (respectively after 3 months 86% vs 0%). In brachytherapy group the lack of discomfort during sexual intercourses was also more often in active arm (respectively 55% vs 0%).*

In postmenopausal women reduction of symptoms associated with atrophic vaginitis was observed only in active group (respectively after 6 weeks 43% vs 0%; after 3 months 57% vs 0%). In the group of patients after episiotomy due to delivery the relief of discomfort during sexual intercourses was also more often in active arm (respectively 94% vs 25%).

Conclusion: *Cicatridine causes fast healing of cervix after gynecological procedures. It influences improvement of atrophical, inflammatory and after radiation therapy effects which improve quality of life and comfort of vagina after brachytherapy due to cervical and endometrial cancer.*

Cicatridine causes similar effect in vagina of pos-menopausal women as locally used estrogens. Cicatridine also causes the feeling of relief and comfort in vagina after delivery as well as fast healing after episiotomy.

Key words: : **Cicatridine / repair process / uterine / cervix / vagina / vulva /
/ brachytherapy / menopause / episiotomy /**

Wstęp

Ekosystem pochwy dojrzałej zdrowej kobiety stanowi flora beztlenowa i tlenowa wzajemnie się równoważąca, w której dominują pałeczki kwasu mlekowego *Lactobacillus* chroniące przed kolonizacją niepożądanymi drobnoustrojami. Wszelkie miejscowe i ogólnoustrojowe zmiany mogą tym systemem zachwiać [1, 2, 3, 4].

Do czynników powodujących zaburzenia ekosystemu należą :

- zabiegi chirurgiczne na szyjce macicy i w pochwie, w tym związane z porodem,
- zaburzenia hormonalne (przekwitanie, zaburzenia cyklu, ciąża),
- zaburzenia immunologiczne, np. immunosupresja w przebiegu leczenia cytostatykami i antybiotykami,
- reakcja popromienna, a zwłaszcza po brachyterapii stosowanej w leczeniu raka szyjki macicy i *endometrium*,
- stosowanie leków dopochwowych przeciwzapalnych i plemnikobójczych,
- inne czynniki (błędy higieniczne, aktywność seksual-

na).

W okresie poporodowym a szczególnie w okresie karmienia, w czasie przekwitania, napromieniania i chemioterapii często obserwuje się suchość pochwy, wzrost pH w jej wydzielinie oraz zaburzenia metabolizmu kolagenu, co sprzyja rozwojowi infekcji w pochwie [4, 5, 6].

Kwas hialuronowy (główny składnik Cicatridiny) poprzez zatrzymanie wody w tkankach oraz właściwość łączenia się z cząsteczkami białek i tworzenia sieci proteoglikanowej poprawia zarówno nawodnienie tkanek, jak i transport do nich substancji odżywczych, zapewniając prawidłowe napięcie tkanek, trofizm i elastyczność, co przyczynia się do regeneracji nabłonka w stanach atrofii i dystrofii śluzówki pochwy.

Poprzez obecność w macierzy pozakomórkowej i możliwość modulowania cytokin prozapalnych oraz migracji komórek, wpływa korzystnie na procesy gojenia w tym tworzenia prawidłowego nabłonka [7, 8].

Ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w procesie gojenia i reparacji szyjki macicy, pochwy i krocza...

Tabela I. Grupy ocenianych pacjentek.

Grupy pacjentek	Grupa badana	Grupa kontrolna
po zabiegach na szyjce macicy	71	36
z CIN I – CIN III poddane elektrokonizacji	23	9
z ektopią szyjki macicy poddane elektrokoagulacji	32	15
z ektopią szyjki poddane krioterapii	16	12
po brachyterapii	42	20
po brachyterapii z powodu raka szyjki macicy	11	10
po brachyterapii z powodu raka <i>endometrium</i>	31	10
w okresie fizjologicznego przekwitania	30	30
po nacięciu krocza w trakcie porodu	70	20
RAZEM	213	106

Tabela II. Wygojenie szyjki macicy w grupie pacjentek po zabiegach na szyjce macicy.

	Grupa badana					Grupa kontrolna				
	Po 6 tygodniach			Po 3 miesiącach		Po 6 tygodniach			Po 3 miesiącach	
	N	N	%	N	%	N	N	%	N	%
z CIN I - CIN III poddane elektrokonizacji	23	20	86,96	23	100,00	9	5	55,56	8	88,89
z ektopią szyjki macicy poddane elektrokoagulacji	32	30	93,75	31	96,88	15	11	73,33	12	80,00
z ektopią szyjki poddane krioterapii	16	16	100,00	16	100,00	12	9	75,00	12	100,00
RAZEM	71	66	92,96	70	98,59	36	25	69,44	32	88,89

Tabela III. Ocena zmian w pochwie u pacjentek po brachyterapii.

	Grupa badana					Grupa kontrolna				
	Wygojenie po 3 miesiącach			Poprawa po 3 miesiącach		Wygojenie po 3 miesiącach			Poprawa po 3 miesiącach	
	N	N	%	N	%	N	N	%	N	%
Pacjentki po brachyterapii z powodu raka szyjki macicy	11	2	18,18	9	81,82	10	0	0,00	0	0,00
Pacjentki po brachyterapii z powodu raka <i>endometrium</i>	31	3	9,68	27	87,10	10	0	0,00	0	0,00
RAZEM	42	5	11,90	36	85,71	20	0	0,00	0	0,00

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w postaci globulek (sól sodowa kwasu hialuronowego (5mg), ekstrakt olejowy z *Centella Asiatica*, wyciąg olejowy z nagietka, ekstrakt olejowy z drzewa herbacianego), w procesie gojenia i reparacji po zabiegach operacyjnych na szyjce macicy, pochwie i sromie oraz brachyterapii z powodu raka szyjki macicy i raka błony śluzowej trzonu macicy oraz jej wpływu na objawy atrofii w pochwie u kobiet po menopauzie.

Działanie preparatu porównano z grupą kontrolną kobiet po takich samych zabiegach, u których nie stosowano leku.

Materiał

Materiał obejmował 213 kobiet, u których oceniano stosowanie Cicatridiny w postaci globulek dopochwowo, a w grupie pacjentek po nacięciu krocza podczas porodu dodatkowo kremu miejscowo, oraz 106 kobiet z grupy kontrolnej.

Metodyka

U pacjentek po zabiegach na szyjce macicy Cicatridine stosowano w celu szybszej reepitelizacji szyjki macicy, a leczenie rozpoczynano w 24 godziny po zabiegu.

U kobiet po brachyterapii wskazaniem było stwierdzenie zmian zapalno-martwiczych, sklepanie się pochwy oraz subiektywne dolegliwości związane ze współżyciem. Pacjentki rozpoczynały leczenie 3 do 6 miesięcy po zakończeniu naświetlania, kiedy uznawano je za wyleczone i zgłaszały się do badań kontrolnych.

Wskazaniem do terapii w grupie kobiet w okresie fizjologicznego przekwitania było uczucie suchości i pieczenia w pochwie oraz dyskomfort przy współżyciu płciowym. Rozpoczynały one leczenie po wizycie, w czasie której zgłosiły dolegliwości.

W tych trzech grupach kobiet (po zabiegach na szyjce macicy, po brachyterapii i w okresie fizjologicznego przekwitania) globulki Cicatridina stosowano 1 raz dziennie wieczorem przez 10 dni, a następnie przez okres 1 miesiąca co 2 dni i w przypadku następującej poprawy przez 1 miesiąc co 3-ci dzień.

Kobiety po porodzie miały zalecaną terapię w trakcie pierwszej kontroli (6 tygodni po porodzie) z powodu suchości i pieczenia w pochwie. Globulki stosowano przez 10 dni codziennie, a następnie przez 20 dni co drugi dzień. W przypadku stwardnienia i bolesności blizny po epizjotomii stosowano stosowano krem 2-3 razy dziennie przez 10 dni.

Efekt leczenia u kobiet po zabiegach na szyjce macicy, po brachyterapii i w okresie fizjologicznego przekwitania oceniono po upływie 6 tygodni i następnie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii poprzez wizualną ocenę szyjki macicy i/ lub pochwy. Oceniano również subiektywne odczucia pacjentek dotyczące dolegliwości związanych ze współżyciem płciowym poprzez zastosowanie procentowej skali zgłaszanych odczuć (0% brak poprawy – 100% całkowite ustąpienie objawów lub dolegliwości).

Wyniki

W grupie badanej po zabiegach na szyjce macicy po 6 tygodniach od zabiegu większość z nich miała zagojoną szyjkę macicy bez zniekształceń lub ognisk endometriozy, a ujście kanału szyjki macicy nie było w żadnym przypadku zwężone. (Tabela II).

W badaniu kontrolnym po trzech miesiącach odsetek wygojenia się szyjki był jeszcze wyższy w tej grupie. W grupie kontrolnej wyniki były gorsze; wizualnie w 2 przypadkach po elektrokonizacji stwierdzono obecność 2mm ognisk endometriozy, a u 1 kobiety zwężenie szyjki macicy.

Wśród 42 kobiet po operacji a następnie brachyterapii z powodu raka szyjki macicy i *endometrium* (kobiety te nie używały hormonów płciowych) stwierdzono u 5 wyleczenie po okresie 3 miesięcy (brak cech zwężenia pochwy, brak ognisk martwicy lub zlepiania się ścian pochwy), u 36 z nich uzyskano znaczną poprawę w badaniu wziernikiem kobiety grupy kontrolnej nie uzyskały wygojenia bądź poprawy w czasie obserwacji. (Tabela III).

W całej grupie 23 kobiety mogły swobodnie, bez dyskomfortu współżyć seksualnie.

Tabela IV. Ustąpienie dolegliwości zgłaszanych w chwili rozpoczęcia terapii u pacjentek w okresie fizjologicznego przekwitania.

Grupa badana					Grupa kontrolna				
Po 6 tygodniach			po 3 miesiącach		po 6 tygodniach			po 3 miesiącach	
N	N	%	N	%	N	N	%	N	%
30	13	43,33	17	56,67	30	0	0,00	0	0,00

Tabela V. Dyskomfort w trakcie stosunków seksualnych w grupie kobiet po nacięciu krocza w trakcie porodu.

Grupa badana			Grupa kontrolna		
Po 3 miesiącach			Po 3 miesiącach		
N	N	%	N	N	%
70	4	5,71	20	16	85,00

Tabela VI. Zastosowanie kremu w grupie kobiet po nacięciu krocza w trakcie porodu.

Grupa badana					Grupa kontrolna				
Po 6 tygodniach			po 3 miesiącach		po 6 tygodniach			Po 3 miesiącach	
N	N	%	N	%	N	N	%	N	%
22	20	90,91	22	100,00	6	4	66,67	6	100,00

Natomiast 100% chorych w grupie kontrolnej zgłaszało dyskomfort lub nie współżyło z uwagi na opisane dolegliwości.

Wśród 30 pacjentek w okresie fizjologicznego przekwitania, które nie zdecydowały się na HTZ systemową lub dopochwową lokalne stosowanie Cicatridiny okazało się bardzo skuteczne. Po 6 tygodniach 13 pacjentek nie odnotowało żadnych dolegliwości, a po 3 miesiącach 17. (Tabela IV).

Wśród 70 kobiet po porodzie drogami natury, w grupie badanej większość pacjentek podawała uczucie ulgi i komfortu w pochwie, a współżycie nie było bolesne. (Tabela V).

U kobiet po porodzie drogami natury, u których nacięto krocze, w badaniu po 6 tygodniach stwierdzono u 22 pogrubiałą i zaczerwienioną bliznę. U tych pacjentek zastosowano dodatkowo krem Cicatridina na krocze. W grupie kontrolnej stwierdzano taki stan u 6 chorych z pośród 20 pacjentek. W 6 tygodni od zastosowania leku stwierdzono różnice w wyglądzie blizny. (Tabela VI).

Ocena skuteczności stosowania Cicatridiny w procesie gojenia i reparacji szyjki macicy, pochwy i krocza...

Dyskusja

Leczenie ektopii gruczołowej i stanów przedrakowych szyjki macicy (CIN) związane jest z uszkodzeniem struktur szyjki macicy powodujących plamienia, nadmierną wydzielinę z pochwy, przekrwienie, włóknienie, zwężenie kanału szyjki a niekiedy endometriozę. Proces ten powoduje dyskomfort fizyczny (noszenie wkładek, pobolewania, pieczenie) ale i psychiczny związany z obawą, że współzycie seksualne lub normalny tryb życia opóźnia proces gojenia.

Istotny wpływ na proces gojenia wywiera kwas hialuronowy poprzez wiele mechanizmów – w tym migrację komórek regenerujących, powodujących reepitalizację, indukcję wydzielania prozapalnych cytokin i czynników proangiogennych stymulujących proces gojenia na każdym etapie [9, 10, 11, 12].

Wyniki naszych badań u kobiet po zabiegach na szyjce macicy wskazują, że proces gojenia po zastosowaniu Cicatridiny występuje u większego odsetka pacjentek. Podobne wyniki zastosowania kwasu hialuronowego zaobserwowali inni badacze [13].

U kobiet po porodzie stosujących globulki Cicatridina znamienna większość odczuwała komfort przy współzyciu oraz prawidłową wilgotność w pochwie, a blizna po nacięciu krocza goiła się większym odsetku. Zjawisko to związane jest ze wzrostem komórek nabłonka, transportem do nich substancji odżywczych i wzrostem naczyń krwionośnych [7, 8, 11].

Niedobór estrogenów na skutek fizjologicznej utraty funkcji jajników lub też kastracji chirurgicznej powoduje zmiany atroficzne i atroficzno-zapalne w pochwie wywołujące uczucie suchości i pieczenia a nawet uszkodzenia nabłonka i zlepiania się ścian pochwy.

Jeśli do hipostrogenizmu dołączają się objawy popromiennego uszkodzenia ścian pochwy po brachyterapii stosowanej w leczeniu raka szyjki i trzonu macicy – stanowi to istotny problem obniżonej jakości życia [2, 3, 4, 5].

Stosowanie Cicatridiny w znacznym odsetku badanych chorych doprowadziło do wygojenia się rany po radioterapii a w bardzo wysokim stopniu zmniejszyło dolegliwości. Jest to zgodne z innymi obserwacjami wskazującymi na doskonałe działanie kwasu hialuronowego w zapobieganiu zrostom poporacynym (14).

W prezentowanej grupie leczonych 30 pacjentek będących w okresie naturalnego przekwitania, u 17 odnotowano znaczną poprawę w badaniu wzornikiem oraz całkowity brak dolegliwości, takich jakich jak suchość i pieczenie w pochwie oraz dyskomfort przy współzyciu płciowym, czego nie stwierdzono w grupie kontrolnej.

Wadą przedstawionej pracy jest fakt, że jest to badanie otwarte i nie randomizowane. Zastosowanie randomizacji i zastosowanie podwójnie ślepej próby poprawiłoby badania z punktu widzenia metodologicznego. Umożliwiłoby wyciągnięcie jeszcze bardziej radykalnych wniosków.

Wnioski

1. Cicatridina powoduje poprawę gojenia się szyjki macicy po zabiegach ginekologicznych.
2. Cicatridina zwiększa komfort w pochwie po odbytych porodach a krem powoduje szybsze gojenie się rany po epizjotomii.
3. U kobiet po brachyterapii z powodu raka szyjki i trzonu macicy Cicatridina wpływa na zmniejszenie objawów atroficzno-zapalnych i popromiennych co poprawia jakość życia.
4. U kobiet po fizjologicznym przekwitaniu Cicatridina powoduje podobny efekt w pochwie jak stosowane lokalnie estrogeny.

Piśmiennictwo

1. Cauci S, Driussi S, De Santo D, [et al.]. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri and postmenopausal women. *J Clin Microbiol.* 2002, 40, 2147-2152.
2. Muscari Lin E, Alkin J, Good B. Premature menopause after cancer treatment. *Cancer Pract.* 1999, 7, 114-121.
3. Grigsby P, Russel A, Brunet D, [et al.]. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995, 31, 1281-1299.
4. Jensen P, Groenvald M, Klee M, [et al.]. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes following radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003, 56, 937-949.
5. Carranza-Lira S, Fragoso-Diaz N, MacGregor-Gooch, [et al.]. Vaginal dryness assessment in postmenopausal women using pH test strip. *Maturitas* 2003, 45, 55-58.
6. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG.* 2002, 109, 339-334.
7. Gerdin B, Hallgren R. Dynamic role of hyaluronan (HAY) in connective tissue activation and inflammation. *J Intern Med.* 1997, 242, 4955.
8. Tammi R, Agren U, Tuhkanen A, [et al.]. Hyaluronan metabolism in skin. *Prog Histochem Cytochem.* 1994, 29, 1-81.
9. Itano N, Atsumi F, Sawai T, [et al.]. Abnormal accumulation of hyaluronan matrix diminishes contact inhibition of cell growth and promotes cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, 99, 3609-3614.
10. Foger N, Marhaba R, Zoller M. Involvement of CD44 in cytoskeleton rearrangement and raft reorganization in T cells. *J Cell Sci.* 2001, 114, 1169-1178.
11. Sarani R, Cao G, Pooler P, [et al.]. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA – mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem.* 2001, 276, 36770-36778.
12. Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human regulation of cytokines by human uterine fibroblast. *Am J Physiol.* 1997, 273, C1151-C1159.
13. Boselli F, Vezzani C, Chioffi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento elettrochirurgico della cervice uterina. *La Colposcopia in Italia Anno XVIII,* 2005, 2, 25-28.
14. Lunderoff P, van Geldorp H, Tronstad S, [et al.]. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod.* 2001, 16, 1982-1988.