

Stanowisko Zespołu Ekspertów na temat zastosowania wyrobu medycznego HEXATIAB® SOFTGEL w przypadkach infekcji pochwy

Statement of the Expert Committee on HEXATIAB® SOFTGEL use in vaginal infections

¹ II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański w Warszawie

² Katedra Perinatologii i Ginekologii, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³ III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴ Katedra Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach



Na posiedzeniu w dniu 11.01.2018 r. Zespół Ekspertów dokonał przeglądu dostępnej literatury dotyczącej zastosowania w ginekologii produktu HEXATIAB®

SOFTGEL z aktywną formą srebra jonowego o TIAB, ze szczególnym uwzględnieniem jego przydatności w pierwotnych infekcjach bakteryjnych pochwy oraz profilaktyce nawrotów tych zakażeń.

Coraz większym problemem klinicznym jest narastająca lekooporność patogenów wywołujących zapalenia pochwy. W wielu publikacjach pojawia się informacja o narastaniu oporności bakterii wywołujących bakteryjną waginozę (*bacterial vaginosis* – BV) na metronidazol, która sięga nawet 70% [1–3].

Wysoką skuteczność wobec beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych wykazuje klindamycyna, jednak problemem jest jej wysoka aktywność bakteriobójcza wobec naturalnej flory rodzaju *Lactobacillus spp.*, co może zaburzać proces odtwarzania prawidłowego ekosystemu pochwy, a także prowadzić do pojawienia się zakażenia grzybiczego [4]. Narastanie oporności na stosowane w terapii leki obserwuje się również wśród szczepów *Candida* wywołujących drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu (*vulvovaginal candido-*

sis – VVC). *Candida albicans* wykazuje wzrastającą oporność na ketokonazol i miejscowo stosowane imidazole, takie jak klotrimazol [4, 5]. Problemem jest także pojawianie się szczepów opornych na flukonazol, takich jak *Candida glabrata* [6, 7]. Powyższe problemy skłaniają do poszukiwania alternatywnych, skutecznych metod leczenia zakażeń BV wywołanych m.in. przez *Gardnerella vaginalis* oraz zakażeń pochwy bakteriami tlenowymi (*aerobic vaginitis* – AV), szczególnie powodowanych przez pałeczkę *Escherichia coli*.

Stosowanie miejscowo działających antyseptyków jest jednym z rozwiązań optymalizujących zwalczanie infekcji pochwy, pozwalających jednocześnie ograniczyć stosowanie antybiotyków. Miejscowa antyseptyka zmniejsza negatywny wpływ na florę jelitową, ogranicza powstawanie lekooporności i minimalizuje występowanie działań niepożądanych. Szczególną przydatność w leczeniu infekcji pochwy mają antyseptyki o szerokim spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, czyli te, które cechują się silną aktywnością zarówno względem bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych oraz grzybów i wirusów [8].

Jednym ze związków o właściwościach miejscowo działającego antyseptyku jest srebro (Ag).

W 1884 r. Carl Credé – niemiecki położnik – po raz pierwszy wykazał skuteczność kropli do oczu z 2% azotanem srebra, dokumentując efektywne zastosowanie związku srebra u 1160 noworodków w celu prewencji zakażenia prowadzącego do ślepoty. Stosowanie roztworu azotanu srebra stało się na wiele pokoleń standardową praktyką w neonatologii [9, 10].

Mechanizm aktywności przeciwdrobnoustrojowej srebra jonowego Ag⁺ ma charakter wielopłaszczyznowy i dotyczy hamowania wielu istotnych dla komórki bakteryjnej procesów metabolicznych oraz replikacji materiału genetycznego bakterii i wirusów. Skuteczność srebra jest wprost proporcjonalna do stężenia aktywnych jonów tego pierwiastka [11]. Jego aktywność przeciwdrobnoustrojową, jako miejscowo działającego antyseptyku, udowodniono wobec takich drobnoustrojów, jak: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* oraz *Candida glabrata* [8, 11–17].

Rozwój technologii pozwolił na opracowanie nowych form jonów srebra Ag⁺ cechujących się wyższą aktywnością mikrobiologiczną niż tradycyjne antyseptyki srebrne, przy jednoczesnym zapewnieniu bezpieczeństwa ich stosowania w różnych dziedzinach medycyny, także w ginekologii [16, 18–20].

Kompleks srebra jonowego TIAB (*titanium-argentum-benzoicum*) jest przykładem związku srebra, w którym jego jony Ag⁺ są połączone z nanokryształami dwutlenku tytanu (TiO₂) za pomocą wiązań kowalencyjnych. W praktyce oznacza to zastosowanie wyłącznie jonowej formy srebra bez obawy o utratę aktywności mikrobiologicznej lub zmianę formy chemicznej na niekorzystną dla zdrowych komórek [19]. Chroniona patentem forma srebra TIAB znalazła zastosowanie w stomatologii, ginekologii, dermatologii, otolaryngologii, okulistyce, w procesie leczenia trudno gojących się ran oraz bioprotezach.

Kompleks srebra TIAB jako związek aktywny globulek dopochwowych HEXATIAB® SOFTGEL wykazuje wysoką aktywność przeciwdrobnoustrojową i szerokie spektrum działania. Badania przeprowadzone zgodnie z walidowanymi normami europejskimi EN1040 oraz EN13697 wykazały skuteczność kompleksu TIAB w stężeniu użytkowym względem: *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Staphylococcus aureus* (w tym MRSA [*methicillin-resistant S. aureus*]), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* D1, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile* oraz *Acinetobacter baumannii* [8]. Kompleks srebra TIAB charakteryzuje się również wysoką aktywnością w stosunku do przetrwalników bakteryjnych oraz grzybów: *Candida albicans*, *Candida glabrata* i *Aspergillus niger*. Wykazano także jego skuteczność w stosunku do wielu wirusów: grypy (A/H1N1), polio, cytomegalii, ospy, półpaśca, HIV, zapalenia wątroby typu A, B, E, różyczki, adenowirusów, opryszczki, świnki, enterowirusów, rinowirusów, astrowirusów czy koronawirusów [8, 15]. Wiele wymienionych wyżej patogenów jest odpowiedzialnych za infekcje pochwy i sromu. Dlatego też preparat HEXATIAB® SOFTGEL zawierający srebro TIAB ma duży potencjał w szerokim zastosowaniu antyseptycznym w ginekologii.

Wyrób medyczny HEXATIAB® SOFTGEL ma postać miękkich kapsulek o przyspieszonym rozpuszczaniu. Szczególnie istotny jest fakt, że produkt ten wykazuje aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec patogenów, co do których opcje terapeutyczne są ograniczone (wirusy *Herpes simplex* HSV-2), i wobec często izolowanego u kobiet w ciąży paciorkowca β-hemolizującego z grupy B – *Streptococcus agalactiae*. W badaniach *in vitro* tego preparatu wykazano wysoki stopień eradykacji *Gardnerella vaginalis* w porównaniu z metronidazolem, *Escherichia coli* – w porównaniu z chlorkiem dekwalinowym oraz *Candida albicans* – w porównaniu z klotrimazolem i natamycyną [8, 16].

Ze względu na działanie wyłącznie miejscowe preparatu HEXATIAB® SOFTGEL jego stosowanie nie wpływa negatywnie na jelitową florę bakteryjną, wykazując korzystny profil tolerancji. Jako związek powierzchniowo czynny tworzy barierę dla drobnoustrojów chorobotwórczych, co stanowi o przydatności tego produktu w prewencji nawrotów infekcji oraz w okresie okołoperacyjnym [20–23].

Opatentowana forma srebra TIAB w kapsułkach HEXATIAB® SOFTGEL jest dopuszczona przez producenta do stosowania pod kontrolą lekarza u kobiet w ciąży i karmiących piersią [22]. HEXATIAB® SOFTGEL nie zaburza procesów odbudowy prawidłowej flory bakteryjnej pochwy, co zostało potwierdzone w badaniach przeprowadzonych po 7 dniach od zakończenia terapii [16, 21]. Forma kap-

sulki SOFTGEL nie wykazuje efektu drażniącego, dzięki uwalnianiu całej substancji aktywnej w postaci płynnej w ciągu zaledwie 15 min po aplikacji, niezależnie od stanu nawilżenia pochwy. Srebro TIAB w kapsułkach HEXATIAB® ma działanie wyłącznie miejscowe, aby więc leczenie było skuteczne, należy zalecić terapię nie krótszą niż 7 dni, a w przypadku infekcji mieszanych – co najmniej 10 dni.

PODSUMOWANIE

Wyrób medyczny HEXATIAB® SOFTGEL ogranicza kolonizację szerokiego spektrum patogenów odpowiedzialnych za infekcje pochwy, co

stanowi podstawę do jego szerokiego zastosowania w ginekologii jako postępowanie terapeutyczne lub wspomaganie terapii. Stosowanie kapsułek HEXATIAB® SOFTGEL szczególnie warto rozważyć w terapii miejscowej w pierwotnych infekcjach bakteryjnych pochwy, zarówno tlenowych, jak i bez-tlenowych oraz w ramach profilaktyki nawrotów wszystkich rodzajów zakażeń pochwy. Unikatowy skład produktu HEXATIAB® SOFTGEL skłania do rozważenia jego zastosowania w stanach po operacjach pochwowych. HEXATIAB® SOFTGEL można stosować u pacjentek w każdym wieku, w tym również u kobiet ciężarnych i karmiących piersią. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Nagaraja P. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial vaginosis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2008; 26(2): 155–157.
2. Tosun I., Alpay Karaoğlu S., Ciftci H. i wsp. Biotypes and antibiotic resistance patterns of Gardnerella vaginalis strains isolated from healthy women and women with bacterial vaginosis. *Microbiol. Bul.* 2007; 41(1): 21–27.
3. Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. Lekowrażliwość szczepów Gardnerella vaginalis wyizolowanych z przypadków bakteryjnej waginosis. *Ginekol. Pol.* 2011; 82(12): 900–904.
4. Danielsen M., Wind A. Susceptibility of Lactobacillus spp. to antimicrobial agents. *Int. J. Food Microbiol.* 2003; 82 (1): 1–11.
5. Candido R.C., Tolo M.R., Franceschini S.A. i wsp. In vitro activity of antimycotic agents determined by e-test method against vaginal Candida species. *Mycopathologia.* 1999; 144 (1): 15–20.
6. Sobel J.D., Chaim W. Treatment of Torulopsis glabrata vaginitis: Retrospective review of boric acid therapy. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24(4): 649–652.
7. Mohanty S., Xess I., Hasan F. i wsp. Prevalence and susceptibility to fluconazole of Candida species causing vulvovaginitis. *Indian J. Med. Res.* 2007; 126(3): 216–219.
8. Mączyńska B., Junka A. Etiologia i patogenezę zakażeń pochwy u kobiet – srebro w cząsteczce TIAB jako alternatywna metoda leczenia infekcji. *Okiem mikrobiologa. Forum Zakażeń.* 2016; 7(3): 197–205.
9. Credé C.S.E. Die Verhütung der Augenentzündung der Neugeborenen. *Archiv Gynaekol.* 1881; 17: 50–53.
10. Dunn P.M. Dr Carl Credé (1819–1892) and the prevention of ophthalmia neonatorum. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2000; 83: F158–F159.
11. Łysakowska M., Denys P. Przeciwdrobnoustrojowe zastosowania srebra. *Ortop.* 2009; 4: 408–417.
12. Petica A., Gavrilu S., Lungu M. i wsp. Colloidal silver solutions with antimicrobial properties. *Mater. Sci. Engineer.* 2008; 152: 22–27.
13. Dworniczek E., Nawrot U., Seniuk A. i wsp. The in vitro effect of a silver-containing dressing on biofilm development. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2009; 18(3): 277–281.
14. Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* 2009; 27(1): 76–83.
15. Lara H., Ayala-Núñez G., Ixtapan-Turrent L. i wsp. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J. Nanobiotechnol.* 2010; 8: 1–10.
16. Titanium dioxide with monovalent silver ions covalently linked (TIAB) and its application in gynecology. *Therapy Perspectives.* Springer Healthcare Communications, 2017.
17. Panacek A., Kolar M., Vecerova R. i wsp. Antifungal activity of silver nanoparticles against Candida spp. *Biomaterials.* 2009; 30: 6333–6340.
18. Clinical report ginecologica dell'ospedale Bassini di Milano. Gestione della vaginosis infettiva nella donna: Ruolo di una sospensione a base di TIAB. *J. Clin. Study.* 2009.
19. Jaya J., Sumit A., Jyutika M. i wsp. Nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel (TIAB) formulation for topical use. *Mol. Pharmaceutics.* 2010; 6(5): 1388–1401.
20. Szkiler E. Nowe rozwiązania w procesie leczenia ran – rola kompleksu TIAB w tworzeniu bariery przeciwdrobnoustrojowej. *Forum Zakażeń.* 2016; 7(4): 307–312.
21. Charakterystyka mikrobiologiczna wyrobu medycznego Hexatiab SOFTGEL 11/2017.
22. Ulotka produktowa HEXATIAB SOFTGEL.
23. Rzepka J., Mosoń K., Dębski R. An alternative approach to gynecological wound healing. *Ginekol. Pol.* 2017; 88(4): 222–223.