

Nové možnosti v léčbě bakteriální vaginózy a vaginálního dyskomfortu

Pavel Turčan

Ordinace sexuologie a andrologie, Centrum MEDIOL s.r.o., Olomouc

Bakteriální vaginóza je jedním z nejčastějších infekčních onemocnění pochvy u žen v reprodukčním věku. Je charakterizované především přemnožením anaerobních poševních organismů a vede k potlačení laktobacilů a zvýšení poševního pH. Základem současné léčby bakteriální vaginózy je metronidazol, lépe v perorální formě anebo lokální aplikace krému s klindamycinem. Ale ani tato léčba nemusí vést automaticky k obnovení normální flóry, pro kterou je charakteristická vysoká koncentrace laktobacilů, což usnadňuje návrat onemocnění a vznik recidiv. Nový přípravek Femibion® Intima s obsahem speciálních prebiotik a extraktem z jetele lučního se zdá být úspěšným při obnovení vaginální flóry po léčbě epizody bakteriální vaginózy.

Klíčová slova: vaginální záněty, bakteriální vaginóza, laktobacily, probiotika, prebiotika, obnovení vaginální flóry.

New possibilities in treating bacterial vaginosis and vaginal discomfort

Bacterial vaginosis is one of the most common of vaginal infections in women of childbearing age. It is characterised by an overgrowth of predominantly anaerobic organisms in the vagina leading to a replacement of lactobacilli and an increase in vaginal pH. Current treatment of bacterial vaginosis consists in metronidazole, preferably by oral route, or in a topical cream of clindamycin. However, these treatments do not automatically restore a normal flora characterised by a high concentration of lactobacilli, which facilitates relapses and recurrences. Femibion® Intima, a new medication, which contains of specific prebiotics and red clover plant extract, appears to be effective in restoring the vaginal flora after the treatment for a BV episode.

Key words: vaginal inflammatory diseases, bacterial vaginosis, léčba, lactobacilli, probiotics, prebiotics, restoration of the vaginal flora.

Prakt. lékař. 2011; 7(5): 208–211

Úvod

Vaginální dyskomfort je jedna z nejčastějších příčin návštěvy žen u gynekologa. Většinou žena přichází k lékaři s tím, že má asi „zánět pochvy“. Usuzuje tak na základě příznaků, jako jsou svědění, pálení, zarudnutí nebo někdy jen zmnožení vaginální sekrece. Tzv. výtok z pochvy, který může mít různou konzistenci, může být různě zbarvený a někdy může být i zápachující. Ne vždy se při výskytu těchto příznaků musí zákonitě jednat o zánět nebo dysbalanci vaginální mikroflóry (1). Výskyt a kvalita vaginálního hlenu a jiných součástí vaginálního sekretu je velice individuální. Navíc kvalita hlenu se výrazně mění v průběhu menstruačního cyklu. Toto se samozřejmě týká situace, kdy žena není uživatelkou hormonální antikoncepce a změny kvality a charakteru hlenu jsou spíše důkazem správně probíhajících fyziologických pochodů v ženském organismu (2, 3, 4). Navíc svědění a pálení poševní sliznice nemusí být vždy pouze příznakem vaginální dysmikrobie a následných zánětlivých změn. Může se jednat i o psychosomatické gynekologické onemocnění, které protizánětlivou léčbou nebo prostředky na obnovu poševního ekosystému nevyřešíme (5), případně i o alergickou reakci, například na prací prostředky, kosmetiku, pryž (při použití kondomu) atd.

Vaginální ekosystém a faktory jej ovlivňující

Vaginální dysmikrobie je v podstatě stav, kdy dochází k narušení poševního ekosystému. Tento je tvořen poševní sliznicí, na které jsou usídlené tzv. endogenní mikroorganismy, které reakcemi mezi poševní sliznicí a mezi sebou navzájem tvoří přirozenou součást obranného systému organismu. Jedním ze základních předpokladů zachování dynamické rovnováhy ekosystému poševního prostředí je zachování kyselého pH vaginální sliznice (6). Pokud do interakce s endogenními mikroorganismy vstoupí mikroorganismy exogenní, soutěží s nimi o přežití na sliznici. Epitelová vrstva pochvy je zároveň hlavní mechanickou bariérou sliznice. Dysmikrobii mohou vyvolat jednak mikroorganismy exogenní, ale za určitých okolností i mikroorganismy endogenní. Pokud se nepodaří včas obnovit rovnováhu systému, vzniká infekce. Tato může být způsobena i řadou tzv. oportunních patogenů, mají-li k tomu vhodné podmínky. Navíc kvalita vaginálního epitelu, a tím i jeho správná funkce v obranyschopnosti celé slizniční vrstvy, je závislá mimo jiné i na hladině cirkulujících hormonů, zvláště estrogenů. Estrogeny stimulují tvorbu a kumulaci glykogenu v buňkách vaginálního dlaždicového epitelu a podporují vrstvení epitelových buněk, jakož

i trofiku vaginální sliznice. Glykogen slouží jako potrava pro laktobacily a podporuje jejich rozmnožování. Prostřednictvím mléčného kvašení přitom vzniká kyselina mléčná, která zpětně zajišťuje správnou aciditu poševního prostředí, tj. pH v rozmezí 4–4,5, příznivou pro růst laktobacilů.

Za normálních okolností je vaginální mikroflóra tvořená převážně laktobacily. Poměrně dlouho byl za její hlavní součást považován *Lactobacillus acidophilus*, teprve novějšími přesnějšími metodami bylo zjištěno, že mezi tři nejdůležitější kmeny, kolonizující vaginální sliznici, patří *L. crispatus*, *L. jensenii* a *L. gasseri*, které tvoří až 87 % laktobacilů (7). Laktobacily chrání poševní sliznici před kolonizací patogeny. Podmínkou úspěšné obrany je produkce peroxidu vodíku (H_2O_2) laktobacily, který potlačuje především růst anaerobních bakterií. Všechny výše jmenované laktobacily tuto schopnost mají. Další, menšinovou součástí mikroflóry pochvy jsou následující mikroorganismy: z aerobních bakterií např. *diphtheroides*, *staphylococcus epidermidis*, *staphylococcus aureus*, alfa a beta hemolytické streptokoky, nehemolytické streptokoky, enterokoky, *escherichia coli*, *gardnerella vaginalis*, *mycoplasma hominis*, *ureaplasma urealyticum*, z anaerobních bakterií se jedná např. o anaerobní druhy laktobacilů, *bacteroides fragilis*, *bacteroides*

species, fusobacterium species, peptostreptococcus sp., veillonella sp., Clostridium sp., Bifidobacterium sp. a Eubacterium sp. (1, 7, 8).

Narušení rovnováhy mezi těmito mikroorganismy může vést k jejich přemnožení a může být příčinou infekce a zánětu. Rozlišujeme několik základních druhů vaginálních infekcí, z nichž nejčastější jsou bakteriální vaginitida, vulvovaginální kandidóza a bakteriální vaginóza. **Bakteriální vaginitis** může být zapříčiněna bakteriemi, které mohou být jak součástí vaginální mikroflóry, např. *E. coli* apod., ale i jinými, například i pohlavně přenosnými původci, např. *Neisseria gonorrhoeae* aj. **Vulvovaginální kandidóza** je jednou z nejčastějších gynekologických infekcí a je způsobená přemnožením kvasinek, nejčastěji *Candida albicans*. Na základě dysmikrobie se může vyvinout **bakteriální vaginóza**, které se budeme věnovat podrobněji (9, 10).

Bakteriální vaginóza

Vzniká na základě dysmikrobie, pro kterou je charakteristické zvláště přemnožení anaerobních bakterií, event. fakultativně anaerobních bakterií, např. *Gardnerella vaginalis*, s typickým „rybím zápachem výtoku“. V diagnostice bakteriální vaginózy (dále jen BV) není důležitý průkaz infekčního agens, většinou se jedná o polymikrobiální infekci. Diagnóza se v ambulantní praxi nejčastěji stanovuje podle Amselových kritérií: naředěný výtok, pH vyšší než 4,8, pozitivní aminový (KOH) test, přítomnost „clue cells“ v mikroskopickém obraze, přičemž je nutná přítomnost minimálně tří ze čtyř uvedených kritérií (11). Další možností je stanovení diagnózy pomocí tzv. Nugentova skóre. Je to systém hodnocení stěrů na základě barvení preparátu dle Grama a přítomnosti jednotlivých bakteriálních morfotypů v nátěru, vyvinutý a publikovaný v roce 1991 (12). Tento systém je pracnější a využívá se především pro vědecké účely. Rozlišuje tři bakteriální morfotypy: velké gram-negativní tyčky (např. Laktobacily), malé gram-variabilní tyčky (např. *Gardnerella vaginalis*) a zahnuté gram-variabilní tyčky. Podle průměru počtu bakterií na hodnocené pole se stanovuje skóre dle tabulek. Skóre 7 a více potvrzuje diagnózu BV, při skóre 4–6 se jedná o přechodný, hraniční stav a skóre 0–3 tuto diagnózu vylučuje (8).

BV bývá v literatuře uváděna jako nejčastější infekce pochvy žen v reprodukčním věku a její podíl na celkovém počtu případů žen s vaginálními infekcemi je podle různých zdrojů od 40 % do více než 50 %. Toto onemocnění se nejčastěji projevuje výtokem, který bývá asi ve 40–50 % způsobený mikroorganizmem *G. vaginalis*. Výtok

bývá bez zjevných klinických známek zánětu a je pro něj typické chybění leukocytů ve vaginálním sekretu.

Dosud nebyl definovaný spouštěcí mechanismus, který vede k vaginální dysmikrobii, diskutovaný je i sexuální přenos onemocnění, který je ale častěji považovaný za méně pravděpodobný (13).

Léčba bakteriální vaginózy

Vzhledem k tomu, že se jedná o infekci polymikrobiální, nemá smysl stanovovat infekční agens. Léčba bývá zahájena na základě výše uvedených diagnostických kritérií. Na léčbu pacientek s asymptomatickým nálezem BV nejsou jednotné názory, každopádně se doporučuje přeléčit všechny pacientky, tedy i asymptomatické, před plánovanými gynekologickými operacemi výkony. Neexistuje rovněž jednotný názor na rutinní léčbu symptomatických nálezů BV u žen v graviditě, a to i přesto, že některé studie jednoznačně dokládají vyšší procento předčasných porodů u žen s tímto nálezem a možnosti jeho ovlivnění včasnou léčbou, naopak jiné zase uvádí, že ani aktivní vyhledávání a léčba těhotných s BV nevede ke snížení počtu předčasných porodů (7, 11, 14). Léčba sexuálních partnerů se doporučuje spíše u recidivující BV a BV neodpovídající na léčbu. V opačných případech se od léčby partnerů upouští. Některé studie dokládají i určitou souvislost mezi výskytem BV a rizikem a výskytem HPV infekce a výskytem zánětů v oblasti malé pánve (15, 16, 17, 18).

V léčbě jednorázové epizody BV můžeme dle u nás platných doporučených postupů ČGPS ČLS JEP volit přípravky s lokální aplikací do pochvy a/nebo celkovou terapií, například metronidazol per os 7–10 dní, nebo klindamycin vaginálně 5 dní, nebo nifuratel 8–12 dní vaginálně. Vaginální aplikaci klindamycinu dáváme přednost zvláště u žen v prvním trimestru gravidity. Z výsledků studií je patrná vyšší úspěšnost při léčbě perorálními přípravky, pacientky ale často dávají přednost spíše léčbě lokální. Doporučení dalších zahraničních odborných společností jsou v podstatě stejná (11, 19).

Rekurentní nebo-li recidivující BV je poměrně častá. Ani správně nasazená a účinná léčba antibiotiky nemusí zabránit recidívám, které se mohou vyskytnout až v 50 % případů. Dle doporučení ČGPS ČLS JEP je nutné se v tomto případě zaměřit na odlišení selhání terapie od recidivy, při každé další atace provést přesnou diagnózu a doporučuje se cílená prevence podle příčiny a cílená terapie v dlouhém režimu (9). U léčby BV je selhání terapie zcela výjimečné

a terapii lze doplnit lokálně výplachy s roztokem benzydamin hydrochloridu. U recidivy se doporučuje stejná léčba jako u jednotlivé ataky v dlouhém režimu, tedy alespoň 10–14 dní. V prevenci recidiv je možné použít opakované výplachy roztokem benzydamin hydrochloridu, aplikaci kultury laktobacilů nebo aplikaci kyseliny mléčné 2–3× týdně. V léčbě recidivující BV nám tedy jako alternativa k antibiotické terapii může posloužit lokální intravaginální aplikace antiseptik a dezinficiencí, např. benzydamin, chlorhexidin aj.

Další možností je acidifikace poševního prostředí. V alkaličtějším prostředí nejsou laktobacily schopné cytoadheze na epitelální buňky a nemohou se tak dostat ke zdroji glukózy, nutné k jejich růstu a množení. Úprava pH vaginálního prostředí by tak měla vést k usnadnění rekolonizace laktobacily a k jejich úspěšnému množení. K úpravě pH je možné použít například lokální intravaginální aplikaci tetraboritanu sodného, přípravky s obsahem kyseliny mléčné aj. (20, 21).

Samotná úprava kyselosti poševního prostředí někdy nestačí a je nutná i léčba probiotiky, tedy živými mikroorganismy, prospěšnými pro lidské zdraví. Perorální aplikace probiotických přípravků s laktobacily napomáhá kolonizaci střevní sliznice, což může následně vést mimo jiné i k úpravě pH a posílení imunity organismu. To se následně může projevit v lepší odolnosti i vůči vaginálním infekcím a rovněž napomáhat úspěšnější kolonizaci vaginálního epitelu laktobacily. Ještě o něco účinnější se jeví i doplnění o lokální aplikaci probiotik s laktobacily, zvláště s těmi, které produkují peroxid vodíku (22, 23).

V mnoha případech i přes snahu o obnovení vaginální mikroflóry bývají recidivy poměrně časté. Pokud se organismus nachází ve stavu, kdy není schopen zajistit dostatek látek potřebných pro výživu a množení laktobacilů, ani úspěšné obnovení vaginální flóry, nevydrží dlouho a po určité době opět nastává vaginální dysmikrobie, která může vyústit do další ataky BV. Již jsme se zmínili o roli estrogenu a jeho vlivu na zlepšení kvality poševního epitelu s narůstající tvorbou a zásobami glykogenu. Všechny stavy estrogenní deficeience (kojení, COC s nízkým obsahem estrogenů, event. progesteron only pills- POP, tedy čistě gestagenní hormonální antikoncepce, menopauza, stavy po onkologické léčbě, léčba progestiny a/nebo léčba endometriózy GnRh analogy) mohou tedy být i příčinou rekurentní BV. Z dalších příčin můžeme uvést například opakovanou léčbu antibiotiky a diabetes mellitus (2, 24).

Nový způsob léčby BV

Dosud uvedené možnosti léčby rekurentní BV a vaginální dysmikrobie se zaměřovaly buď na likvidaci patogenních mikroorganismů, nebo na podporu obnovení přirozené poševní mikroflóry acidifikací a/nebo aplikací probiotických kmenů laktobacilů. Pokud ale v organismu nadále přetrvávaly pro laktobacily nepříznivé podmínky, životaschopnost a růst jejich kolonií tím mohly být značně omezené a opět mohlo dojít k další recidivě BV. Právě tato snaha o vytvoření vhodných podmínek pro růst laktobacilů a jeho dlouhodobé udržení je základem úspěšnosti nových léčebných možností.

Tento způsob myšlení vedl výzkumné pracovníky k využití lokální aplikace prebiotik, tedy látek, které slouží jako potrava bakteriím, které pozitivně ovlivňují zdraví člověka a látek, které pomáhají zajistit správnou trofiku a funkci vaginální sliznice – estrogenů. V současnosti je na náš trh uváděn nový přípravek, zajišťující tyto léčebné cíle. Jedná se o přípravek ve formě gelu s obsahem prebiotických oligosacharidů, prokazatelně podporujících růst a metabolismus tří nejdůležitějších kmenů laktobacilů ve vaginální flóře (26, 27) a výtažky z jetele lučního, které svou estrogenní aktivitou zajišťují hydrataci a zlepšení trofiky vaginální sliznice. Fytoestrogeny, podobně jako je tomu u přirozených lidských estrogenů, mají příznivý vliv na kvalitu vaginálního epitelu a podporují tvorbu glykogenu a kumulaci jeho depozit v epitelálních buňkách.

Účinnost nového přípravku byla testována v prospektivní, randomizované, placebem kontrolované dvojité zaslepené studii na ženách v Thajsku v roce 2009 a 2010. V obou skupinách (s účinnou látkou i s placebem) byly sledovány ženy po léčbě BV antibiotiky. Léčba antibiotiky nezajistí dostatečné obnovení vaginální mikroflóry. Hodnocením vaginální flóry dle Nugentova skóre (NS) byla zjištěna hraniční vaginální flóra (skóre 4–6) u 29 % pacientek v aktivní skupině a u 33 % pacientek v placebem kontrolované skupině. Po osmidenní lokální aplikaci přípravku v aktivní skupině dochází v všech pacientek k normalizaci NS, zatímco v kontrolní skupině s placebem bylo u 33 % pacientek NS hraniční nebo pozitivní. Po 16 dnech používání přípravku přetrvávalo normální NS u všech pacientek aktivní skupiny, v kontrolní skupině mělo hraniční nebo pozitivní NS 24 % žen. Celkově byl přípravek užíván 16 dní. Po uplynutí 84 dnů od léčby antibiotiky byl vyhodnocen výskyt rekurence BV. V kontrolní skupině došlo v 75 % k rekurenci

u pacientek s normálním NS na počátku sledovaného období, tedy po skončení léčby antibiotiky, zatímco v aktivní skupině se u pacientek s normálním NS na počátku žádná rekurence nevykytla. V celkovém vyhodnocení bylo zjištěno, že nový přípravek s obsahem laktobacilů, oligosacharidů a extraktu z *Trifolium pratense* snižuje riziko rekurencí BV o více než 42 %, tj. téměř o polovinu. Mezi výhody nového přípravku patří tedy dlouhodobě přetrvávající účinek snížení rizika BV, bez nutnosti jeho trvalého použití. V tom se odlišuje od pouhé aplikace probiotik. V přirozené vaginální mikroflóře žen existuje celá řada individuálních rozdílů. Pouhá aplikace probiotických kmenů tyto rozdíly nerespektuje, a to může být rovněž příčina neúspěchu léčby. Aplikace prebiotik je v tomto směru citlivější a jeví se jako výhodnější. Výhodná a komfortní je i forma čirého gelu, který nevytéká (25).

Závěr

Vaginální dysmikrobie a bakteriální vaginóza patří i v dnešní době k onemocněním s poměrně častými recidivami. Přesto, že o bakteriální vaginóze a vaginální mikroflóře díky novým vědeckým poznatkům poměrně hodně víme, spousta dalších informací a souvislostí nám zůstává nadále skryta. I když se nám postupně daří vyvíjet nové a účinnější metody léčby, zvláště v případech recidivující formy onemocnění, díky těmto dosud neobjasněným věcem se nadále objevují rekurence onemocnění. Nový přípravek s prebiotiky a výtažky z *Trifolium pratense* je svým unikátním složením a účinkem významným příspěvkem k minimalizaci recidiv BV a ke zlepšení kvality života žen s tímto onemocněním.

Literatura

1. Unzeitig V. Vulvovaginální diskomfort. In.: Fait T, Dvořák V, Skřivánek A, et al. Almanach ambulantní gynekologie. Praha: Maxdorf 2009: 84–90.
2. Martius G, et al. Gynekologie a porodnictví. Martin, Osve-ta 1997.
3. Citterbart K, et al. Gynekologie. Praha: Galén 2001.
4. Turčan P. Vaginální dysmikrobie. In: Fait T, Slíva J, et al. Vol-ně prodejné přípravky v gynekologii. Praha: Maxdorf 2011: 58–71.
5. Čepický P. Psychologie ženy. Praha: Dr. P. Čepický 1992.
6. Nouzová K. Gynekologické péče. Praha: Mladá fronta 2010.
7. Mašata J, Jedličková A, et al. Infekce v gynekologii. Praha: Maxdorf 2006.
8. Cribby S, Tailor M, Gregor R. Vaginal microbiota and the Use of Probiotics. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008: 256–490.
9. Líbalová Z, Čepický P. Vulvovaginitis. Mod Gynek Porod 2005; 4(14): 502–510.

10. Turčan P. Využití itraconazolu v léčbě recidivujících vul-vovaginitid. Lékařské listy Speciál 2010; 7: 24–26.
11. Verstraeten H, Verhelst R. Bacterial vaginosis: an upda-te od diagnosis and treatment. Expert Rev. Anti Infect. Ther 2009; 7(9): 1109–1124.
12. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagno-sing bacterial vaginosis is improved by a standardized me-thod of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297–301.
13. Pirotta M, Fethers KA, Bradshaw CS. Bacterial vaginosis – More questions than answers. Aust Fam Physician 2009; 38(6): 394–397.
14. John C, et al. Reduced incidence of pretherm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacte-rial vaginosis. N Engl J Med 1995; 333: 1732–1736.
15. Judlin P. Current concepts in managing pelvic inflamma-tory disease. Curr Opin Infect Dis 2010; 23(1): 83–87.
16. Ness RB, et al. A Cluster Analysis of Bacterial Vaginosis-associated Microflora and Pelvic Inflammatory Disease. Am J Epidemiol 2005; 162(6): 585–590.
17. Camara M, Hang Y, Ruojin Y. The study of association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial ne-oplasia at Xiangya Hospital (Changsha-Hunan, China). Clin Rev Opinions 2011; 3(3): 32–36.
18. King CC, et al. Bacterial Vaginosis and the Natural Histo-ry of Human Papillomavirus. Infections Diseases in Obst and Gyn 2011: 319–460.
19. Doporučení k diagnostice a terapii vulvovaginitis. Mod Gynek Porod 2007; 16(Suppl. 1): 191–197.
20. Hay P. Recurrent bacterial vaginosis. Curr Opin Infect Dis 2009; 22(1): 82–86.
21. Donders G. Diagnosis and management of bacterial va-ginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. Obstet Gynecol Surv 2010; 65(7): 462–473.
22. Tomasik PJ, Tomasik P. Probiotics and Prebiotics. Cereal Chem 2003; 80(2): 113–117.
23. Anukam K, et al. Augmentation of antimicrobial metroni-dazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lac-tobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Micro-bes and Infections 2006; 8: 1450–1454.
24. Figueiredo Leite SR, et al. Clinical and microbiological profile of women with bacterial vaginosis. Rev Bras Ginecol Obstet 2010; 32(2): 82–87.
25. Intra vaginal prebiotic treatment in prevention of recur-rent BV- A clinical randomised study. Eur J Obstet Gyne-col. Submitted.
26. Charalampopoulos D, Rastall RA. Prebiotics and Probiotics Science and Technology. New York: Springer, 2009.
27. Nithya R, et al. Roles of Glycoproteins and Oligosaccha-rides Found in Human Vaginal Fluid in Bacterial Adherence. Infect Immun 1999; 67(10): 5027–5032.

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2011

MUDr. Pavel Turčan

Ordinace sexuologie a andrologie
Centrum MEDIOL s. r. o.
Masarykova třída 903/11
779 00 Olomouc
turcanp@seznam.cz