

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.



Wpływ kwasu hialuronowego na regenerację i nawilżenie błony śluzowej pochwy

Ewa Kamińska | Kierownik Zakładu Farmakologii Instytutu Matki i Dziecka

Właściwości kwasu hialuronowego

Kwas hialuronowy (HA) jest jedną z najsilniej działających substancji higroskopijnych. Charakteryzuje się wyjątkowo dużą masą cząsteczkową (do 10^7 Da), przy czym jego cząsteczka wiąże wodę w ilościach do 1000 razy przekraczających jej masę [1], a według innych autorów nawet do 3000 razy [2]. Dzięki temu HA wpływa na uwodnienie skóry, błon śluzowych oraz innych tkanek, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach patologicznych, np. w procesach zapalnych [3]. Wyjątkowa zdolność wiązania wody przez kwas hialuronowy wynika ze specyficznej budowy cząsteczkowej, dzięki której wykazuje on cenne właściwości reologiczne (lepkość, plastyczność, sprężystość) i wiskoelastyczne (uwodniony, elastyczny żel o cechach jednocześnie cieczy i ciała stałego), nasilające się wraz z długością łańcucha [4]. Właściwości hydrofilowe HA i zdolność tworzenia wyjątkowo plastycznego żelu umożliwiają szybką dyfuzję związków rozpuszczalnych w wodzie i migrację komórek. Kwas hialuronowy pobudza migrację i aktywność limfocytów oraz innych mediatorów procesu zapalnego i komórek tkanki łącznej, łącząc się z ich powierzchniowymi receptorami – hialadherynami – przede wszystkim z CD44 i RHAMM [3, 5–7]. Ma to istotne znaczenie nie tylko dla szybko rozwijających się tkanek, ale także w procesie gojenia uszkodzeń skóry i błon śluzowych.

Endogenny kwas hialuronowy występuje niemal we wszystkich tkankach czło-

wieka. Wraz z elastyną i kolagenem stanowi podstawę tkanki łącznej. Największe ilości HA znajdują się w płynie stawowym, cieple szklistym oka [8], ścianie jelita [9], skórze [10], chrząstce, pochwie i jajnikach [11], nabłonku endometrium [12], a także ośrodkowym układzie nerwowym, w tym mózgu [5]. Zawartość HA w organizmie zmniejsza się w miarę upływu lat [10].

Badania wykazały działanie przeciwzapalne, przeciwwysiękowe i antyoksydacyjne HA [8, 13–15] oraz jego zróżnicowany wpływ na angiogenezę. W zależności od stężenia i masy cząsteczkowej kwas hialuronowy może hamować angiogenezę (bardzo duże cząsteczki kwasu hialuronowego) lub ją pobudzać (mniejsze cząsteczki, tzw. oligomery) [5, 7, 16]. Proces gojenia z udziałem egzogenego kwasu hialuronowego przebiega podobnie, jak gojenie płodowe, tj. nie towarzyszy mu powstawanie blizn [1, 4, 5, 16–18]. Jest to związane z pobudzaniem przez duże cząsteczki kwasu hialuronowego syntezy kolagenu typu III, a nie kolagenu typu I, który jest charakterystyczny dla procesu bliznowacenia i włóknienia [1, 5].

Rola kwasu hialuronowego w procesie gojenia uszkodzeń skóry i błon śluzowych

Kwas hialuronowy odgrywa istotną rolę we wszystkich fazach procesu gojenia ran i uszkodzeń skóry oraz błon śluzowych [1, 3, 14, 19–23], tj.:

1. w fazie hemostazy wiąże się z fibryną i fibronektyną w celu utworzenia macierzy tymczasowej w łożysku rany;

2. w fazie zapalnej stymuluje uwalnianie cytokin i innych czynników aktywujących fibroblasty, limfocyty i wielojądrowe granulocyty obojętnochłonne oraz pobudza adhezję limfocytów i usuwanie wolnych rodników;
3. w fazie ziarninowania stabilizuje i uelastycznia skrzep, stymuluje aktywność fagocytarną, wpływa na migrację i proliferację komórek, syntezę kolagenu oraz angiogenezę;
4. w fazie epitelializacji wpływa na proliferację i migrację keratynocytów tworzących nowy naskórek;
5. w fazie przebudowy (remodelingu) wpływa na obkurczanie powierzchni rany i dojrzewanie ziarniny, z jednoczesną redukcją tworzenia się blizn.

Badania kliniczne [21–27] wykazały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu hialuronowego w profilaktyce i leczeniu uszkodzeń skóry i błon śluzowych o różnej etiologii, m.in. u pacjentów poddawanych radioterapii, z opornymi na leczenie owrzodzeniami podudzi, oparzeniami I i II stopnia, odleżynami, przetokami, ranami pourazowymi, poinfekcyjnymi i pooperacyjnymi, a także w cukrzycy (stopa cukrzycowa).

Miejscowo stosowany kwas hialuronowy znacząco skraca czas gojenia, przyspieszając proces epitelializacji zarówno drobnych uszkodzeń skóry i błon śluzowych, jak i ran, w tym także opornych na leczenie owrzodzeń podudzi i oparzeń. Tworzy na ich powierzchni film ochronny, izolujący od niekorzystnych warunków zewnętrznych i chroniący przed ponownym uszkodzeniem (zadrapanie, uraz, tarcie) oraz nadkażeniem, gdyż uniemożliwia przenikanie drobnoustrojów do rany, korzystnie wpły-

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

wając na proces gojenia [28]. Duże znaczenie w procesie gojenia ma zapewnienie przez HA odpowiedniego uwodnienia między komórkami, zmniejszającego przesuszenie tkanek. Kwas hialuronowy zmniejsza także odczucie bólu wywołanego uszkodzeniem ciągłości tkanki, prawdopodobnie wskutek oddziaływania na zakończenia nerwowe [29], oraz wpływa na zmniejszenie ryzyka powstawania blizn.

W randomizowanych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą wykazano, że stosowanie kwasu hialuronowego na błonę śluzową jamy ustnej powoduje znaczącą poprawę w postaci zmniejszenia krwawienia ze zmienionych zapalnie dziąseł [30–32], a u pacjentów z nawracającym aftowym owrzodzeniem jamy ustnej postępujące zmniejszenie liczby nowych owrzodzeń [33]. Duża skuteczność kwasu hialuronowego w gojeniu ran i innych uszkodzeń skóry oraz błon śluzowych, a także jego silne właściwości higroskopijne i korzystny profil toksykologiczny sprawiły, że podjęto badania dotyczące wpływu HA na regenerację i nawilżenie błony śluzowej pochwy.

Homeostaza pochwy

Pochwa jest narządem o ścianach zbudowanych z tkanki łącznej i mięśni gładkich, pokrytych dwuwarstwową błoną śluzową, wyściełającą również przedsionek pochwy i częściowo srom. Na powierzchni błony

śluzowej znajduje się nierogowaciejący wielowarstwowy nabłonek płaski. Jego grubość jest zależna od wieku kobiety i fazy cyklu. Cechą charakterystyczną głębiej położonych

Kwas hialuronowy wspomaga regenerację błon śluzowych pochwy i sromu, przyspieszając gojenie mikrouszkodzeń, pęknięć i ubytków w błonie śluzowej, a jego działanie poślizgowe i nawilżające zapobiega powstawaniu nowych uszkodzeń.

komórek nabłonka jest zawartość glikogenu. Komórki nabłonka podlegają w cyklu menstruacyjnym okresowym przemianom; najgrubszy nabłonek cechuje fazę proliferacji, natomiast największa zawartość glikogenu występuje podczas owulacji [34]. Pod wpływem estrogenów wydzielanych przez jajniki komórki nabłonka ulegają cyklicznemu procesowi złuszczenia i wraz z wydzieliną szybkowych gruczołów wydzielniczych i leukocytami tworzą płyn nawilżający błonę śluzową pochwy [35]. U zdrowych kobiet w wieku rozrodczym wydajność jego wytwarzania wynosi 3–4 g/4 h [35]; około 5% tego płynu stanowi kwas mlekowy powstający z glukozy w procesie metabolizmu glikogenu przy udziale pałeczek *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. brevis*, *L. tenseni*). Bakterie te stanowią główną fizjologiczną mikroflorę bakteryjną pochwy, zapewniając jej

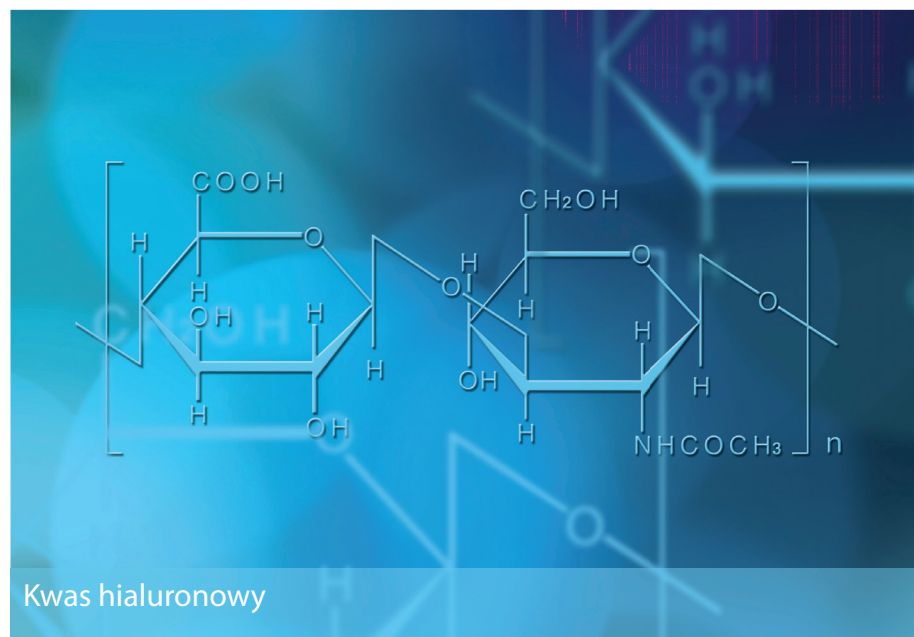
prawidłową homeostazę. Wytwarzane przez nie substancje – kwas mlekowy odpowiadający za kwasowe środowisko pochwy (pH 3,5–4,5) oraz bakteriocyny i nadtlenek wodoru – chronią przed zakażeniami wywołanymi przez drobnoustroje patogenne [34, 36, 37]. Pałeczki kwasu mlekowego są też istotnym czynnikiem stymulującym miejscowe mechanizmy odpornościowe [37]. Wydzielina pochwy stanowi nie tylko naturalną ochronę przed zakażeniem, ale także wpływa na komfort współżycia seksualnego kobiety.

Czynniki zaburzające homeostazę pochwy

Na homeostazę pochwy wpływa szereg czynników [34–38], takich jak stężenie estrogenów, zawartość glikogenu w komórkach nabłonka, obecność bakterii *Lactobacillus* spp., odczyn (pH) wydzieliny nawilżającej pochwę, mikrourazy błony śluzowej i ścian pochwy, rodzaj antykoncepcji, stosowanie niektórych leków, okres laktacji, poród, zabiegi chirurgiczne i brachyterapia w obrębie pochwy i innych kobiecych narządów płciowych oraz wiek kobiety. Niektóre z tych czynników powodują zaburzenia błony śluzowej pochwy, prowadząc do jej nadmiernej suchości, ścieńczenia i uszkodzeń.

Zmiany u kobiet w wieku rozrodczym

W tym okresie nawilżenie błony śluzowej pochwy jest zazwyczaj zadowolające, natomiast problem mogą stanowić mikrourazy mechaniczne pochwy związane ze współżyciem seksualnym. Ponadto sperma może zmieniać pH wydzieliny pochwy z kwasowego na alkaliczne [34] i tym samym zaburzać fizjologiczną równowagę między pałeczkami kwasu mlekowego a patogenami. Coraz częściej występują także przypadki podrażnienia i/lub alergii sromu spowodowane przez bieliznę z tworzyw sztucznych, używanie tamponów dopochwowych lub będące następstwem nieprawidłowych nawyków higienicznych. Zbyt częste stosowanie do higieny intymnej płynów zawierających środki powierzchniowo czynne (detergenty) i kompozycje zapachowe powoduje podrażnienie i suchość błony



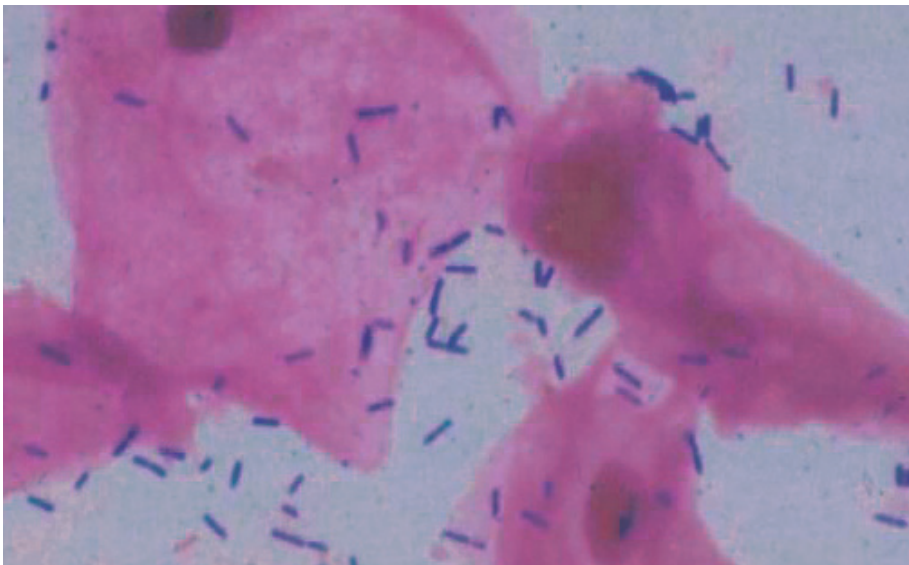
! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

śluzowej sromu i przedsionka pochwy [38]. Wyjątkowo szkodliwe są irygacje zaburzające równowagę mikroflory bakteryjnej pochwy wskutek wyplukiwania pałeczek *Lactobacillus* spp. Zmiany w ekosystemie pochwy występują także u kobiet z zaburzeniami hormonalnymi, w ciąży i po porodzie, a zwłaszcza w okresie karmienia piersią, gdy wskutek zmniejszonego wydzielania estrogenów występuje suchość błony śluzowej pochwy [36].

runku alkalicznego (pH >4,5–7,0) [36, 40]. Zmniejsza się zawartość elektrolitów w wydzielinie [39] oraz liczba bakterii *Lactobacillus* spp., nasilając ryzyko zakażeń pochwy przez drobnoustroje patogenne, zwłaszcza paciorkowce grupy B, gronkowce, pałeczki Gram-ujemne [41]. Niedobór estrogenów może być przyczyną zanikowego zapalenia pochwy (ZZP), charakteryzującego się ścięciem jej ścian i utratą elastyczności oraz nadmierną suchością błony śluzowej,

Zmiany w następstwie zabiegów chirurgicznych na macicy, pochwie (w tym poród) oraz wywołane przez brachyterapię

Następstwem zabiegów chirurgicznych w obrębie kobiecych narządów płciowych są często problemy ze współżyciem seksualnym oraz nastroje depresyjne spowodowane nie tylko diagnozą, ale także wydłużonym procesem gojenia. U kobiet po histerektomii przeprowadzonej z usunięciem jajników występują w pochwie zmiany atroficzno-zapalne, powodujące jej nadmierną suchość, a nawet zlepianie się ścian [47]. Także brachyterapia stosowana w leczeniu raka szyjki i trzonu macicy powoduje reakcję popromienną w postaci uszkodzenia ścian pochwy i suchości błony śluzowej pochwy [48]. W badaniu z 2004 roku, przeprowadzonym przez Crandalla i wsp. [49], suchość pochwy występowała u 62% kobiet leczonych z powodu raka piersi.



Prawidłowa flora pochwy – Gram-dodatnie pałeczki *Lactobacillus* i prawidłowe nabłonki.

U kobiet, które ze względów zdrowotnych lub z innych powodów nie mogą lub nie chcą stosować HTZ, zaleca się podawanie dopochwowych preparatów o działaniu nawilżającym, do których należą preparaty zawierające kwas hialuronowy.

Zmiany związane z wiekiem

W okresie przedmenopauzalnym nabłonek pochwy ulega ścięciu, które nasila się w miarę zmniejszającego się wytwarzania estrogenów i malejących zapasów glikogenu. U wielu kobiet proces ten, manifestujący się suchością pochwy prowadzącą do dyspareunii i nawracających stanów zapalnych, występuje wcześniej niż menopauza, tj. około 40–50. r.ż., a po ukończeniu 55 lat dyspareunia występuje dwa razy częściej niż u kobiet do 40. r.ż. [39]. Po menopauzie zanik włókien kolagenowych w pochwie jest największy, a grubość nabłonka najmniejsza [36]. Osłabieniu ulega przepływ krwi w naczyniach pochwy oraz czynność wydzielnicza gruczołów szyjkowych, znacznie mniejsze jest więc nawilżenie ścian pochwy i sromu, co prowadzi do suchości błony śluzowej. Odczyn wydzieliny pochwy zmienia się z kwasowego w kie-

prowadzącą do podrażnień, obtarć, swiądu, pieczenia, bólu podczas stosunku, a nawet pęknięć ścian pochwy [38, 42, 43].

Najnowsze badania populacyjne przeprowadzone w kilku krajach wykazały, że 22–29% kobiet po menopauzie cierpi na dyspareunię [38]. Szacuje się, że ZZP występuje u kobiet w okresie przedmenopauzalnym i po menopauzie z częstością 7–57%, a odsetek kobiet po menopauzie skarżących się na suchość pochwy wynosi 27–55% [38]. Zmiany atroficzne pochwy są wyraźniej nasilone u kobiet palących ze względu na mniejszą biodostępność estrogenów [44] oraz u kobiet, które nigdy nie rodziły siłami natury [45]. Niedobór estrogenów wywołuje także zmiany w obrębie sromu (zanik włókien kolagenowych, zmniejszenie tkanki tłuszczowej, ścięciem nabłonka), sprzyjające zakażeniom i zmianom dystroficznym, którym towarzyszy silny swiąd i stosunkowo częste zwężenie przedsionka pochwy [38, 46].

Zmiany wywołane przez inne czynniki

Do tej grupy należą zaburzenia homeostazy pochwy wywołane przez niektóre leki, takie jak antybiotyki, glikokortykosteroidy, cytostatyki oraz inne leki stosowane w leczeniu raka piersi i narządu rodowego (szczególnie inhibitory aromatazy i leki z grupy agonistów GnRH) [36, 40]. Doustne preparaty antykoncepcyjne zawierające niewielkie dawki estrogenów także mogą powodować suchość błony śluzowej pochwy, podobnie jak leki stosowane dopochwowo, w tym dopochwowe środki antykoncepcyjne. Podobne działanie ma stres i przemęczenie.

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

Kwas hialuronowy w regeneracji i nawilżeniu pochwy

U kobiet, które ze względów zdrowotnych lub z innych powodów nie mogą lub nie chcą stosować hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), zaleca się podawanie dopochwowych preparatów o działaniu nawilżającym, do których należą preparaty zawierające kwas hialuronowy [36, 50]. Jest to zgodne ze stanowiskiem North American Menopause Society (NAMS) z 2007 r. [51], w którym wymienia się je jako preparaty pierwszego rzutu u kobiet ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka trzonu macicy. Odnotowano ich korzystny wpływ w postaci zmniejszenia świądu, podrażnień i dyspareunii u pacjentek z zanikowym zapaleniem pochwy [52, 53], podkreśla się także bezpieczeństwo ich długotrwałego stosowania [40].

Przewagą kwasu hialuronowego nad innymi substancjami jest jego znaczący wpływ na proces gojenia oraz wyjątkowe właściwości higroskopijne.

Niekiedy kwas hialuronowy jest łączony z innymi substancjami o sprawdzonym działaniu łagodzącym ZZP, takimi jak witamina E [40, 54], hydroksyetyloceluloza (HEC) [55], pałeczki *Lactobacillus* spp. [56] oraz z surowcami pochodzenia roślinnego o działaniu przeciwbakteryjnym (np. wyciągi z rumianku, nagietka) i/lub przeciwgrzybiczym i dezodorującym (olejek drzewa herbacianego) lub łagodzącym (wyciąg z malwy). Interesującym składnikiem pochodzenia roślinnego jest wyciąg z wąkrotki azjatyckiej stymulujący syntezę kolagenu, stosowany w leczeniu miejscowym stanów zapalnych [57]. Na wzrost i różnicowanie nabłonka błony śluzowej pochwy wpływa także doustnie podawana witamina D [58]. Przewagą kwasu hialuronowego nad innymi substancjami z tej grupy jest jego znaczący wpływ na proces gojenia oraz wyjątkowe właściwości higroskopijne.

W badaniach z udziałem pacjentek po zabiegach chirurgicznych m.in. na szyjce macicy wykazano korzystny wpływ kwasu hialuronowego w postaci przyspieszenia gojenia rany [59] i zapobiegania zro-

Qinping L i wsp. [37] po analizie wyników przeprowadzonych badań podkreślają porównywalną skuteczność kwasu hialuronowego i estriolu oraz większe bezpieczeństwo stosowania preparatu z HA i jego lepszą akceptację przez pacjentki w porównaniu z leczeniem hormonalnym. Skuteczność stosowanego dopochwowo HA potwierdzono m.in. w badaniach klinicznych przeprowadzonych u kobiet z ZZP (w tym wywołanym leczeniem hormonalnym, radio- i chemioterapią nowotworów piersi i macicy) oraz z dystrofią pochwy i sromu.

stom pooperacyjnym po laparotomii jamy brzusznej [60].

Badania [37, 46, 50, 61, 62] z udziałem kobiet w różnym wieku wykazały, że dopochwowo stosowane preparaty zawierające HA wykazują działanie nawilżające błonę śluzową pochwy i łagodzą skutki jej suchości, zwiększając komfort życia codziennego oraz współżycia seksualnego. Kwas hialuronowy wspomaga także regenerację błon śluzowych pochwy i sromu, przyspieszając gojenie mikrouszkodzeń, pęknięć i ubytków w błonie śluzowej, a jego działanie poślizgowe i nawilżające zapobiega powstawaniu nowych uszkodzeń.

Badania z udziałem kobiet w różnym wieku uskarżających się na suchość pochwy wykazały, że dopochwowo stosowany preparat zawierający HA wykazuje działanie nawilżające i regenerujące błonę śluzową pochwy, łagodzi skutki jej suchości, zwiększając komfort życia codziennego oraz współżycia seksualnego.

Kwas hialuronowy wspomaga regenerację błon śluzowych pochwy i sromu, przyspieszając gojenie mikrouszkodzeń, pęknięć i ubytków w błonie śluzowej, a jego działanie poślizgowe i nawilżające zapobiega powstawaniu nowych uszkodzeń.

Kwas hialuronowy ułatwia także odnowę komórek nabłonka w leczeniu stanów atroficznych i dystroficznych błony śluzowej pochwy i sromu. W badaniu z udziałem 42

kobiet w wieku 26–85 lat wykazano większą skuteczność HA u pacjentek z dystrofią sromu (92,8%) niż podawanego pozajelitowo preparatu homeopatycznego, zawierającego m.in. wyciągi z jajników, macicy i łożyska świni (skuteczność 85,7%). Odnotowano korzystny wpływ HA w postaci poprawy trofizmu nabłonka w wyniku nawodnienia tkanek, zahamowania procesów zapalnych podścieliska i zwiększenia syntezy kolagenu [46].

Tea i wsp. [61] badali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwasu hialuronowego u 95 pacjentek z ZZP, spowodowanym leczeniem hormonalnym i chemioterapią raka piersi, wykazując, że podawany dopochwowo kwas hialuronowy znacząco (o 70%) zmniejszył objawy ZZP. Zadowolające wyniki uzyskano także w badaniu klinicznym [62], w którym uczestniczyło 100 kobiet po menopauzie uskarżających się na suchość pochwy, u których już po pierwszym tygodniu stosowania preparatu zawierającego m.in. kwas hialuronowy i witaminę E obserwowano znaczącą poprawę nawilżenia błony śluzowej pochwy.

W badaniu z udziałem 42 pacjentek z objawami ZZP [50] wykazano porównywalną skuteczność podawanych dopochwowo preparatów kwasu hialuronowego (5 mg) i estradiolu (25 µg) w postaci znaczącego złagodzenia objawów w porównaniu z wartościami wyjściowymi (różnica istotna statystycznie; $p < 0,001$), zmniejszenia zmian zanikowych nabłonka pochwy ($p < 0,01$), obniżenia pH wydzieliny pochwy i poprawy wskaźnika dojrzałości (MV), aczkolwiek poprawa ta była zaznaczona wyraźniej w grupie stosującej lek hormonalny (różnica nieistotna statystycznie).

Przedmiotem najnowszego (2010 r.) wielośrodkowego randomizowanego badania kontrolowanego [37] z udziałem 144 kobiet z nadmierną suchością pochwy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dopochwowego stosowania preparatu kwasu hialuronowego w porównaniu z do-

Badania kliniczne z udziałem kobiet w różnym wieku, z suchością pochwy wywołaną różnymi przyczynami wykazały, że stosowany dopochwowo HA wywiera działanie nawilżające i regenerujące błonę śluzową pochwy i sromu, poprawiając znacznie komfort współżycia seksualnego.

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

pochwowo stosowanym estriolem. Badanie potwierdziło właściwości nawilżające, adhezyjne i przyspieszające gojenie drobnych otarć błony śluzowej pochwy przez HA w stopniu porównywalnym z estriolem. Kwas hialuronowy w porównaniu z estriolem powodował poprawę nawilżenia pochwy (odpowiednio 84,44 vs. 89,42%), ustąpienie świądu (86,23 vs. 81,97%), pieczenia (85,83 vs. 87,87%) i dyspareunii (56,96 vs. 62,33%) – wszystkie różnice były nieistotne statystycznie. Po zakończeniu leczenia nie stwierdzono zaburzeń homeostazy pochwy u 80,6% pacjentek stosujących HA i 77,27% otrzymujących estriol. Autorzy badania podkreślają porównywalną skuteczność kwasu hialuronowego i estriolu oraz większe bezpieczeństwo stosowania preparatu z HA i jego lepszą akceptację przez pacjentki w porównaniu z leczeniem hormonalnym.

Podsumowanie

1. Kwas hialuronowy jest bezpieczną substancją endogenną wykazującą wyjątkowo silne właściwości higroskopijne i przyspieszającą proces gojenia.
2. Wskutek zmniejszonego wytwarzania estrogenów homeostaza pochwy ulega zaburzeniom, zwłaszcza u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, po menopauzie i podczas laktacji, a także w następstwie niektórych zabiegów chirurgicznych, napromieniania, stosowania pewnych grup leków, zaburzeń hormonalnych, itp. Konsekwencją tego są zmiany zanikowe i dystroficzne pochwy i sromu (w tym ZZP), których objawami są m.in. suchość błony śluzowej pochwy, świąd, podrażnienie i dyspareunia.
3. Skuteczność stosowanego dopochwowo HA potwierdzono m.in. w badaniach klinicznych przeprowadzonych u kobiet z ZZP (w tym wywołanym leczeniem hormonalnym, radio- i chemioterapią nowotworów piersi i macicy) oraz z dystrofią pochwy i sromu.
4. U kobiet, które z różnych względów nie mogą lub nie chcą stosować hormonalnej terapii zastępczej, zaleca się podawanie dopochwowych preparatów o działaniu nawilżającym (leki I rzutu), do których należą preparaty zawierające kwas hialuronowy (stanowisko NAMS z 2007 r.).

Piśmiennictwo

1. Olczyk P, Komosińska-Vashev K, Winsz-Szczotka K et al. Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcja i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig Med Dośw* 2008;62:651–659.
2. Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. *Nursing Times* <http://www.nursingtimes.net>, cited: 1st December 2001.
3. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7(2):79–89.
4. Price R, Myers S, Leigh IM, Navsaria HA. The role of hyaluronic acid in wound healing. Assessment of clinical evidence. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):393–402.
5. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16(2):274–287.
6. Calvin M. Cutaneous wound repair. *Wounds* 1998;10(1):12–32.
7. Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. *Am J Physiol* 1997;273(4):C1151–C1159.
8. Kogan G, Soltes L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. *Biotechnol Lett* 2007;29:17–25.
9. Gerdin B, Hallgren R. Localisation of hyaluronan in the human intestinal wall. *Gut* 1991;32(7):760–762.
10. Manuskatti W, Maibach HI. Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging. *Int J Dermatol* 1996;35(8):539–544.
11. Salustri A. Hyaluronan and proteoglycans in ovarian follicles. *Hum Reprod Update* 1999;5(4):293–301.
12. Salamonsen LA, Shuster S, Stern R. Distribution of hyaluronan in human endometrium across the menstrual cycle. Implications for implantation and menstruation. *Cell Tissue Res* 2001;306(2):335–340.
13. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modification and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009;16(14):1718–1745.
14. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutics potential in joint disease and wound healing. *Drugs* 1994;47(3):536–566.
15. Kim SK, Lee HS, Byeon KS. The effect of hyaluronic acid on anti-inflammatory action in mouse. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2010;36(1):16–22.

16. Gao F, Liu Y, He Y et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biology* 2010;29:17–116.
17. Laurent TC. Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol* 1987;(Suppl. 442):S7–S24.
18. Longaker MT, Chiu ES, Adzick NS, Stern M, Harrison MR, Stern R. Studies in fetal wound healing. V. A prolonged presence of hyaluronic acid characterizes fetal wound fluid. *Ann Surg* 1991;213(4):292–296.
19. Hascall VC, Majors AK, De La Motte CA et al. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta* 2004;1673(1–2):3–12.
20. Vannini AM, Ferrari MP, Dalla Valle I et al. The biological rationale underlying the therapeutic effectiveness of exogenous hyaluronic acid and low-frequency pulsed electromagnetic fields in pressure ulcer medical treatment. In: Abatangelo G, Davidson JM (eds). *Cutaneous Development, Aging and Repair*. Fidia Research Series, vol. 18. Liviana Press, Padwa, 1989, pp. 81–95.
21. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997;42(2):155–161.
22. Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol* 2006;7(6):353–357.
23. Price DR, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60(10):1110–1119.
24. Mekkes JR, Nahuys M. Induction of granulation tissue formation in chronic wounds by hyaluronic acid. *Wounds* 2001;13(4):159–164.
25. Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: a double-blind, clinical study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30(5–6):183–190.
26. Costagliola M, Agrosi M. Second-degree burns: a comparative, multicenter randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. *Curr Med Res Opin* 2005;21(8):1235–1240.
27. Vazquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton AJ, Armstrong DG. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(2):123–127.
28. Mertz PM, Marschall DA, Eaglstein WH. Occlusive wound dressing to prevent bacterial invasion and wound infection. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(4):662–668.

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

29. Nemeth AJ, Eaglstein WH, Taylor JR, Peerson LJ, Falanga V. Faster healing and less pain in skin biopsy sites treated with occlusive dressing. *Arch Dermatol* 1991;127(11):1679–1683.
30. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):159–164.
31. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36(7–8):531–538.
32. Kim HJ, Shin CH, Hong J et al. The effect of hyaluronic acid gel on the healing of oral mucosa. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2007;33:359–366.
33. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461–465.
34. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(11):1692–1712.
35. Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 2005; 103(2):301–313.
36. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy, atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005(Suppl. 52):S46–S52.
37. Qinping L, Li G, Xuehong S, Shaomei H. Evaluation of efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel (Hyalofemme) for improvement of vaginal dryness. A multicenter, randomized, open, positive and parallel controlled clinical trial. *Clinical Study Final Report*. July 20, 2010. http://www.hyalogyn.com/clinical-information/Clinic_Study_of_Hyalofemme
38. Pinkerton JV. Vaginal impact of menopause-related estrogen deficiency. *OBG Management Supplement* 2010:S2–S7.
39. Broniarczyk-Pawłowska D. Zdrowie seksualne kobiety. *Nutrition & Health* 2008;2(41).
40. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc* 2010;85(1):87–94.
41. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1272–1277.
42. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(3):549–555.
43. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in post-menopausal women. Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92(4):722–727.
44. Baron JA, Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):502–514.
45. Pandit L, Ouslander JG. Post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997;314(4):228–231.
46. Markowska J, Mądry R. Porównanie skuteczności leczenia kremem z acidum hyaluronicum i Ovarium compositum kobiet chorych na dystrofię sromu. *Przegląd Menopauzalny* 2009;2:87–89.
47. Muskari Lin E, Alkin J, Good B. Premature menopause after cancer treatment. *Cancer Pract* 1999;7(3):114–121.
48. Jensen P, Groenvald M, Klee M, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes following radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):937–949.
49. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, Greendale GA. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause* 2004;11(5):519–530.
50. Ekin M, Yasar L, Savan K et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):539–543.
51. North American Menopause Society (NAMS). 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(3):355–369.
52. Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010;23(5):514–522.
53. Kagan R. Therapeutic options for the treatment of vaginal atrophy. *OBG Management Supplement* 2010:S8–S13.
54. Weed S. Menopausal Years: the wise woman way – alternative approaches for women, vol. 30–90. Ash Tree, Woodstock, New York, 1992.
55. Honda G. Vaginal lubricant pastes or gels containing hyaluronic acid. JP 10182435, 1998 (wg Valenta, 2005).
56. Baldacci M. Pharmaceutical compositions for topical use containing hyaluronic acid and Doederlein's bacillus for the prevention and treatment of vaginal diseases. EP 769298, 1997 (wg Valenta 2005).
57. Belcaro G, Maquart FX, Scocciati M et al. TECA (Titrated Extract of Centella Asiatica): new microcirculatory, biomolecular, and vascular application in preventive and clinical medicine. A status paper. *Panminerva Med* 2011;53(3 Suppl. 1):S105–S118.
58. Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49(4):334–337.
59. Boselli F, Vezzani C, Chiossi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento elettrochirurgico della cervice uterine. *La Colposcopia in Italia Anno XVIII* 2005;2:25–28.
60. Lunderdorff P, van Geldorp H, Tronstad SE et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. *Hum Reprod* 2001;16(9):1982–1988.
61. Tea MKM, Priemer V, Kubista E. Aktuelles: Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Saure-Zapfchen bei der Behandlung hormon-oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinompatientinnen. *J Fertil Reprod* 2006;16(2):17–19.
62. 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 post-menopausal women with genital atrophy. *Arzneimittelforsch* 2006;56(3):230–238.