

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГОРМОНАЛЬНИХ ТА НЕГОРМОНАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У В ЛІКУВАННІ АТРОФІЇ ПІХВИ

Гекчен Ільхан<sup>1</sup>, Мехмет Муса Аслан<sup>2</sup>, Аріф Серхан Чевріоглу<sup>3</sup>, Музаффер Йилдирим<sup>4</sup>, Унал Еркормаз<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Відділення акушерства та гінекології, Навчально-дослідницька лікарня Хайдарпаша Нумуне, Стамбул, Туреччина, <sup>2</sup> Кафедра акушерства та гінекології, Навчально-дослідницька лікарня Сакар'я, Міністерство охорони здоров'я, Університет Сакар'я, Сакар'я, Туреччина, <sup>3</sup> Кафедра акушерства та гінекології, Медичний факультет Університету Сакар'я, Сакар'я, Туреччина, <sup>4</sup> Кафедра патології, Медичний факультет університету Сакар'я, Сакар'я, Туреччина, <sup>5</sup> Кафедра біостатистики, Медичний факультет Університету Сакар'я, Сакар'я, Туреччина

**Цілі:** Симптоматичне місцеве лікування вагінальної атрофії (ВА) у жінок в менопаузі включає гормональні та негормональні препарати. Деякі жінки можуть неохоче використовувати вагінальні препарати естрадіолу через побоювання розвитку раку молочної залози та гіперплазії ендометрію. Тому необхідно порівняти терапевтичну ефективність альтернативних вагінальних препаратів, таких як промєстрин, агоніст естрогену, і гіалуронат натрію (NaH), негормональний засіб на водній основі.

**Методи:** Дев'яносто одну жінку в постменопаузі з діагнозом симптоматичного ВА поділили на три групи і лікували протягом 12 тижнів; 30 жінок отримували вагінальний естрадіол (ВЕ), 30 жінок - промєстрин і 31 жінка - NaH. Комплексна оцінка, індексу зрілості піхви (ІЗП), рН, частоти статевого життя, рівня гормонів у сироватці крові та товщини ендометрію оцінювали ВА до та після лікування.

**Результати:** При порівнянні результатів комплексного обстеження за шкалою ВА, ІЗП та піхвового рН три різні препарати виявилися ефективними в лікуванні ( $P < 0,05$ ). Показник ІЗП після лікування ВЕ був значно вищим, ніж після лікування NaH ( $P = 0,031$ ), тоді як у групі промєстрину спостерігалися більш позитивні зміни, ніж в інших групах, з точки зору збільшення комплексного балу після лікування та частоти статевого життя ( $P = 0,031$ ,  $P = 0,020$ ). Не було ніяких відмінностей між групами з точки зору рівнів E2 в сироватці крові до і після лікування та товщини ендометрію.

**Висновки:** На основі цих даних можна зробити висновок, що використання промєстрину або NaH може виявитися таким же ефективним і добре переносимим, як і вагінальний естрадіол, у симптоматичному лікуванні вагінальної атрофії.

**Ключові слова:** естрадіол, менопауза, промєстрин, гіалуронат натрію, вагінальна атрофія

### ВСТУП

Вульвовагінальна атрофія (ВВА) – це широко розповсюджене, прогресуюче і часто неліковане захворювання, яке спостерігається у жінок в постменопаузі. Основними симптомами ВВА є сухість піхви, печіння, свербіж і кровотеча, які входять до складу сечостатевого синдрому менопаузи (ССМ) [1,2]. Нове визначення ССМ включає генітальні симптоми ВВА, згадані вище, сексуальні симптоми (диспареунія та інші сексуальні дисфункції) та сечові симптоми (дизурія, частота, ургентність, рецидивуючі інфекції сечовипускання) [2].

Ці симптоми можуть спостерігатися у понад 50% жінок у постменопаузі [3]. У дослідженнях, які проводилися на великій кількості пацієнток у постменопаузі з метою вирішення проблем, що виникають через нестачу естрогену та негативно впливають на якість життя, було виявлено, що більшість пацієнток не знали, що ці симптоми пов'язані з менопаузою, і відчували сором, коли говорили про свої скарги [4]. Більше того, лише деякі жінки в менопаузі звертаються до лікаря з симптомами вагінальної атрофії.

**Отримано:** 9 серпня 2020 р. **Переглянуто:** 13 грудня 2020 р. **Прийнято:** 14 грудня 2020 р.

**Адреса для листування:** Аріф Серхан Чевріоглу, Кафедра акушерства та гінекології, Медична школа університету Сакар'я, Сіріневлер Махаллесі, Аднан Мендерес Каддесі, Саглік Сокак #195, 54100 Сакар'я, Туреччина

**Тел.:** 90-4445400, **E-mail:** [ascevrioglu@hotmail.com](mailto:ascevrioglu@hotmail.com), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3810-6519>

Авторське право Корейського товариства менопаузи

Це стаття з відкритим доступом, яка розповсюджується на умовах некомерційної ліцензії Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Гекчен Ільхан, та ін.

Хоча вазомоторні симптоми зазвичай покращуються з часом, ВВА - це хронічний і прогресуючий стан, який не минає без лікування [5]. Естрогенвмісні препарати в основному використовуються для лікування ВВА [6,7]. Пероральні естрогени або комбінація естрогену і прогестерону, яка використовується в гормональній замісній терапії у жінок в менопаузі, може бути корисною для лікування уrogenітальної атрофії з вазомоторними симптомами.

Застосування естрогенвмісних пероральних препаратів не можна використовувати у пацієток з раком молочної залози або з неоплазією ендометрія в анамнезі через побоювання щодо продовження естрогенної стимуляції цих чутливих тканин [8,9]. Вважається, що системна абсорбція місцевих вагінальних препаратів естрадіолу (МВЕ), що застосовуються для лікування ВВА, є меншою, ніж у пероральних препаратів [10]. Однак повідомлялося, що застосування крему з МВЕ може спричинити такі побічні ефекти, як болючість молочних залоз, гіперплазія ендометрію та вагінальні кровотечі у деяких жінок [11]. Крім того, вплив вагінальної естрогенної терапії у жінок з тромбозом в анамнезі ще не вивчався. Отже, ідеальний естрогенвмісний терапевтичний засіб для лікування ВВА повинен мінімально всмоктуватися, зменшувати симптоми з мінімальними побічними ефектами і не стимулювати чутливі до естрогенів тканини, окрім піхви.

Негормональні стратегії можуть застосовуватися у жінок будь-якого віку, яким протипоказане гормональне лікування. Призначення вагінальних зволожувачів і лубрикантів, а також підтримка сексуальної активності можуть допомогти поліпшити симптоми, пов'язані з ВВА. Однак для оцінки ефективності таких засобів було проведено кілька клінічних досліджень. Лубриканти - це речовини короткої дії (на водній, силіконовій або масляній основі), які корисні для зменшення тертя під час сексуальної активності, тоді як зволожувачі діють довше, ніж лубриканти, і можуть мати трофічний ефект [12].

Гіалуронова кислота (ГК) - це безсірчаний глікозаміноглікан (ГАГ), який міститься в позаклітинному матриксі всіх тканин ссавців. Вона забезпечує проліферативну диференціацію вагінального епітелію, роблячи з'єднання клітин піхви між собою більш міцним за допомогою десмосом. ГК також зміцнює колагеновий матрикс і зволожує піхву, підтримуючи водоутримуючу здатність слизової оболонки піхви [13].

Це дослідження мало на меті порівняти ефективність трьох препаратів, які можна застосовувати у піхву: вагінальні таблетки естрадіолу, проместрин, який є менш потужним аналогом естрадіолу з мінімальною абсорбцією, та ГК, негормональний препарат, що використовується для лікування ВВА.

Ефекти місцевих гормональних і негормональних препаратів у лікуванні ВВА вивчалися в дуже небагатьох дослідженнях до цього часу. Крім того, ми не знайшли жодних інших досліджень, які б порівнювали ефекти різних типів естрогенних препаратів з негормональним (ГК) препаратом одночасно в терапії ВВА/ССМ. Тому ми очікуємо, що це дослідження може зробити внесок у літературу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне відкрите дослідження проводилося з січня по серпень 2013 року на кафедрі акушерства та гінекології медичного факультету університету Сакар'я, м. Сакар'я, Туреччина. Етичне схвалення було отримано від Агентства з лікарських засобів та медичних виробів Міністерства охорони здоров'я Туреччини (дозвіл № 988618). Письмова інформована згода була отримана від усіх пацієнтів.

### Досліджувана популяція

У дослідження було включено 140 сексуально активних жінок європеїдної раси в менопаузі з ВВА. Критерії відбору: вік > 40 років, менопауза  $\geq$  1 року, рівень естрадіолу (Е2) в сироватці крові < 20пг/мл, рівень фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) > 40 МО, товщина ендометрія  $\leq$  5мм при базовому трансвагінальному ультразвуковому дослідженні. Критеріями виключення були: виявлення ущільнення під час обстеження молочної залози, рак молочної залози в анамнезі або патологічні знахідки на користь злоякісної пухлини при мамографії, рак молочної залози в сімейному анамнезі, гіперплазія ендометрія в анамнезі. Також виключалися жінки, які приймали гормональну менопаузальну терапію протягом останніх 12 місяців, жінки, які приймали антигіпертензивні або антидіабетичні препарати, або мали в анамнезі тромбоемболію чи перенесений інфаркт міокарда. Крім того, з дослідження були виключені жінки з будь-яким видом опущення органів малого тазу, пухлинами шийки матки або тазу, а також жінки, які не мали вагінального статевого акту.

Сорок дев'ять жінок були виключені з дослідження; 10 жінок мали ущільнення при обстеженні молочної залози, 5 жінок мали сімейний анамнез раку молочної залози і 2 жінки мали гіперплазію ендометрію, 10 жінок отримували гормональну терапію протягом останніх 12 місяців, 2 жінки мали тромбоемболію в анамнезі, 2 жінки мали інфаркт міокарда в анамнезі, і 18 жінок не змогли завершити спостереження. Таким чином, дослідження було завершено з 91 пацієнткою (рис. 1).



Рис. 1. Блок-схема експерименту.

Пацієнтки були розподілені на три різні групи для лікування ВВА. Після надання жінкам детальних консультацій щодо дії препаратів, призначення до груп препаратів відповідно до їхніх уподобань. Тридцять одна жінка була віднесена до групи гіалуронату натрію, яка отримувала гіалуронат натрію (Cicatridina вагінальна яйцеклітина, 2г; Farma-Derma s.r.l., Болоньезе, Італія) щодня протягом перших 20 днів, а потім по одній яйцеклітині через день по одній яйцеклітині. Тридцять жінок були згруповані в групу лікування естрадіолом, які приймали 1 вагінальну таблетку естрадіолу гемігідрату (Вагіфем 10мг вагінальна таблетка; Ново Нордск, Плейнсборо, Нью-Джерсі, США) щодня протягом 2 тижнів, а потім по 1 таблетці двічі на тиждень. В останню групу, 30 жінок були включені в групу лікування проместрином. Вони отримували по одній яйцеклітині (Колпотрофін, м'яка вагінальна капсула, 10мг; Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Цинциннаті, Огайо, США) щодня протягом перших трьох тижнів, а потім по одній яйцеклітині через день. Тривалість лікування становила 12 тижнів. Всі дані були представлені на рисунку 1.

Після закінчення лікування групи порівнювали за ефективністю препаратів. Гінекологічні огляди жінок проводив один і той самий лікар до, під час і після лікування, а атрофія піхви оцінювалася за візуальною шкалою; бліді, тонкі та сухі зміни на поверхні вульви та піхви при огляді свідчать про ВВА.

У разі вираженої атрофії можуть спостерігатися петехіальні точки на гладкій та нееластичній слизовій оболонці піхви без рубцевих складок. Градація здоров'я піхви вказувала на ступінь атрофії епітелію (0 = немає, 1 = легка, 2 = помірна, 3 = тяжка) [13]. Комбіновану оцінку проводили шляхом опитування пацієнток про вираженість таких симптомів атрофії, як сухість піхви, диспареунія та печіння. Бали розраховували за сумою чисел, які були надані для кожного параметра; 0 = відсутня, 1 = легка, 2 = помірна і 3 = важка, як описано раніше [14,15]. Частота (кількість/місяць) статевих контактів жінок відзначалася до і після лікування. Для оцінки індексу зрілості піхви (ІЗП) вагінальний мазок брали з правої бічної стінки піхви за допомогою пензлика для мазків. Вагінальні мазки оцінював один і той самий патологоанатом (М.Ю.), не знаючи, чи були прийняті препарати до або після лікування. ІЗП розраховували за формулою, значення зрілості:  $(0 \times \% \text{ парабазальних клітин}) \times (0,5 \times \% \text{ проміжних клітин}) \times (1,0 \times \% \text{ поверхневих клітин})$  [16].

pH контролювали з боку піхви за допомогою pH-індикаторного стента (Merck KGaA, Дармштадт, Німеччина), який утримували за допомогою ручок. Товщину ендометрію вимірювали за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВ УЗД). Для ультразвукового дослідження використовували вагінальний ендоскоп з частотою 6,5

Гекчен Ільхан, та ін.

в сироватці крові оцінювали методом хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням наборів Architect i2000SR® (Abbott Diagnostics, Чикаго, Іллінойс, США). Після лікування повторно оцінювали симптоми атрофії, ІЗП, товщину ендометрію за допомогою ТВ УЗД, а також рівні ФСГ, Е2 у сироватці крові. Під час лікування фіксували тиждень, на якому вперше було помічено зменшення скарг. Також реєстрували будь-які побічні ефекти, такі як свербіж, виділення, печіння та аномальні маткові або вагінальні кровотечі.

### Статистичний аналіз

Аналіз потужності проводився за допомогою G\*Power (G\*Power версії 3.1.9.2; Франц Фауль, Університет, Кіль, Німеччина). Розмір вибірки був розрахований як 28 для кожної групи, припускаючи розмір ефекту 0,40, помилку першого типу 0,05 і помилку другого типу 0,10 (потужність = 0,90). Однак ми виділили щонайменше 30 суб'єктів у кожній групі, щоб покрити кількість пацієнтів, втрачених для подальшого спостереження. Неперервні змінні оцінювали за допомогою тесту на нормальність Колмогорова-Смірнова. Для порівняння між трьома групами використовували односторонній ANOVA для змінних з нормальним розподілом. Для постфактум бінарних порівнянь використовувався критерій множинного порівняння Тьюкі. Оскільки існувала значна різниця у віці між групами, порівняння з поправкою на вік оцінювали за допомогою ANOVA для нормально розподілених неперервних змінних. Для змінних, що не мають нормального розподілу, використовувався тест Крускала-Уолліса. Тест Данна використовувався для постфактум бінарних порівнянь. Для порівняння неперервних змінних між показниками до і після лікування використовували залежний двовибірковий t-тест або тест Вілкоксона. Неперервні змінні з нормальним розподілом були показані з середнім значенням ± стандартне відхилення, тоді як неперервні змінні з ненормальним розподілом були показані з медіаною [інтерквартильним розмахом]. Категоріальні змінні були проаналізовані за допомогою тесту хі-квадрат.

Категоріальні змінні представлені кількістю (n) та відсотками (%) і  $P < 0,05$  вважався статистично значущим. Аналіз проводили за допомогою комерційного статистичного програмного забезпечення (IBM SPSS Statistics версія 22.0; IBM, Армонк, Нью-Йорк, США).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік, вік настання менопаузи та тривалість менопаузи жінок у групах наведено в таблиці 1. Через різницю у віці між групами, скориговані Р-значення для нормально розподілених неперервних змінних були розраховані і представлені в останньому стовпчику таблиць 2 і 3.

Коли оцінювали та порівнювали комплексні бали, які враховують сукупність таких симптомів, як сухість піхви, біль у піхві, диспареунія та печіння, у всіх групах після лікування, бали значно знизилися в усіх групах, а симптоми ВВА покращилися ( $P < 0,001$ ; таблиця 2). Коли значення Р були скориговані відповідно до різниці у віці, було відзначено, що комбінована оцінка групи, яка використовувала проместрин, має найбільше зниження після лікування. Таким чином, проместрин є більш ефективним засобом для зменшення симптомів ВВА. До і після лікування також оцінювали ступінь вираженості вагінальної атрофії та рівень рН піхви. Вираженість вагінальної атрофії та значення рН піхви зменшилися в усіх групах після лікування ( $P < 0,001$ ; таблиця 2).

ІЗП оцінювали у вагінальних мазках, взятих до і після лікування. Підвищення значень ІЗП спостерігалось в усіх групах. Серед груп ефективність ІЗП була значно вищою у групі естрадіолу, ніж у групі ГК ( $P = 0,031$ ). В інших бінарних порівняннях значної різниці не виявлено (таблиця 2). Було помічено, що кількість поверхневих клітин піхви, яка є одним з параметрів ІЗП, значно збільшилася в усіх групах після лікування (таблиця 2, рис. 2).

Таблиця 1. Демографічні характеристики груп

Змінна	Гіалуронат натрію (n = 31)	Естрадіолу гемігідрат (n = 30)	Проместрин (n = 30)	Значення Р
Вік (роки)	52.45 ± 5.27 <sup>a</sup>	56.93 ± 7.78	52.77 ± 3.72 <sup>a</sup>	0.005*
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	29.03 ± 4.81	28.58 ± 3.56	30.15 ± 5.70	0.426
Вік менопаузи (роки)	46.65 ± 4.97	46.23 ± 5.35	46.30 ± 3.58	0.934
Тривалість менопаузи (роки)	5.74 ± 3.61 <sup>a</sup>	10.70 ± 7.11	6.50 ± 5.64 <sup>a</sup>	0.002*

Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення.

\* $P < 0,05$ .

<sup>a</sup> Статистично значуща різниця була виявлена при порівнянні з групою вагінального естрадіолу гемігідрату.

Таблиця 2. Порівняння симптомів, результатів обстеження та цитологічних досліджень у групах до та після лікування

	Гіалуронат натрію (n = 31)	Естрадіолу гемігідрат (n = 30)	Проместрин (n = 30)	p <sup>1</sup>	p <sup>3</sup>
Значення комплексної оцінки					
До	5.03 ± 2.82	4.77 ± 2.92	4.47 ± 3.00	0.754	0.604
Після	1.93 ± 2.00	1.90 ± 1.63	1.17 ± 1.37 <sup>a</sup>	0.143	0.031*
Різниця до та після лікування	3.10 ± 2.01	2.87 ± 1.81	3.30 ± 2.35	0.720	0.874
p <sup>2</sup>	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
Поява вагінальної атрофії					
До	29 (93.5)	29 (96.7)	29 (96.7)	0.789	-
Після	7 (22.6)	9 (30.0)	3 (10.0)	0.156	-
p <sup>2</sup>	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
Значення pH піхви					
До	6 [5.5–6.0]	6 [5.5–6.0]	5.75 [5.5–6.0]	0.215	-
Після	5.5 [5.0–6.0]	5 [5.0–5.5]	5 [5.0–5.5]	0.423	-
Різниця до та після лікування	0.61 ± 0.53	0.68 ± 0.51	0.52 ± 0.55	0.484	0.682
p <sup>2</sup>	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
Індекс зрілості піхви (ІЗП)					
До	55 [12.5–90]	52.5 [8.7–82.1]	60 [12.5–95]	0.636	-
Після	90 [25–95]	95 [60–95]	88.75 [31.8–95]	0.399	-
Різниця до та після лікування	0 [0–25] <sup>a</sup>	7 [4.38–41.25]	6.25 [0–30]	0.031*	-
p <sup>2</sup>	0.022*	< 0.001*	0.003*		
Кількість поверхневих клітин за групами					
До	30 [5–80]	20 [0–73.75]	30 [5–80]	0.747	-
Після	80 [10–90]	90 [28.75–90]	80 [8.75–90]	0.418	-
Різниця до та після лікування	0 [0–30]	10 [3–70]	5 [0–35]	0.064	-
p <sup>2</sup>	0.009*	< 0.001*	0.008*		
Сексуальна активність (кількість/місяць)					
До	4 [2–4]	2 [1–4]	3.5 [2–4]	0.384	-
Після	4 [2–4]	2 [1–4]	4 [2–5.25]	0.310	-
Різниця до та після лікування	0 [0–1]	0 [0–0.25]	0 [0–1]	0.831	-
p <sup>2</sup>	0.077	0.158	0.020*		
Тиждень, коли відчувається ефект від лікування	3 [2–3]	4 [2.75–4]	3 [2–3]	0.229	-

Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення, кількість (%) або медіана [інтерквартильний розмах].

\*P < 0.05.

<sup>a</sup>Значно відрізняється від групи вагінального естрадіолу. В інших бінарних порівняннях значущих відмінностей не виявлено.

p<sup>1</sup>: Результат порівняння між групами.

p<sup>2</sup>: Результат порівняння до та після лікування в групі.

p<sup>3</sup>: Результат порівняння між групами з поправкою на вік.

Частота щомісячної сексуальної активності фіксувалася до і після лікування (Таблиця 2). У групі проместрину після лікування спостерігалася статистично значуще збільшення кількості статевих актів (P = 0,020). Однак зміни в інших групах не були значущими.

Під час лікування пацієнтів запитували про те, коли їхні скарги почали зменшуватися і коли вперше був помічений ефект від лікування.

Гекчен Ільхан, та ін.

Таблиця 3. Порівняння сироваткових рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), E2 та товщини ендометрію до та після лікування в усіх групах

	Гіалуронат натрію (n = 31)	Естрадіолу гемігідрат (n = 30)	Проместрин (n = 30)	p <sup>1</sup>	p <sup>3</sup>
Значення ФСГ у сироватці крові (МО/мл)					
До	49.5 [36–70]	56.9 [44.7–89.2]	52.8 [41.2–66.4]	0.416	-
Після	53.6 [35–71.2]	56.8 [43.5–82.5]	54 [39.6–66.8]	0.586	-
Різниця до та після лікування	-1.00 ± 8.09	2.92 ± 9.33	2.32 ± 7.94	0.155	0.289
r <sup>2</sup>	0.845	0.024*	0.157		
Значення E2 у сироватці крові (пг/мл)					
До	11 [8–17]	10.5 [8–16]	12.5 [9.5–16.5]	0.391	-
Після	8 [8–15]	8 [8–14.25]	12 [8–15.25]	0.218	-
Різниця до та після лікування	1.13 ± 6.90	0.67 ± 10.22	3.00 ± 14.88	0.691	0.666
r <sup>2</sup>	0.228	0.585	0.074		
Товщина ендометрію (мм)					
До	2.34 ± 1.47	2.19 ± 1.12	2.3 0± 1.55	0.905	0.915
Після	2.24 ± 1.30	2.32±1.20	2.48 ± 1.81	0.807	0.878
Різниця до та після лікування	0 [-0.2 - 0.1]	0 [0 - 0.2]	0 [-0.03 - 0.1]	0.489	-
r <sup>2</sup>	0.384	0.112	0.203		

Дані представлені як медіана [інтерквартильний розмах] або середнє ± стандартне відхилення.

\*P &lt; 0.05.

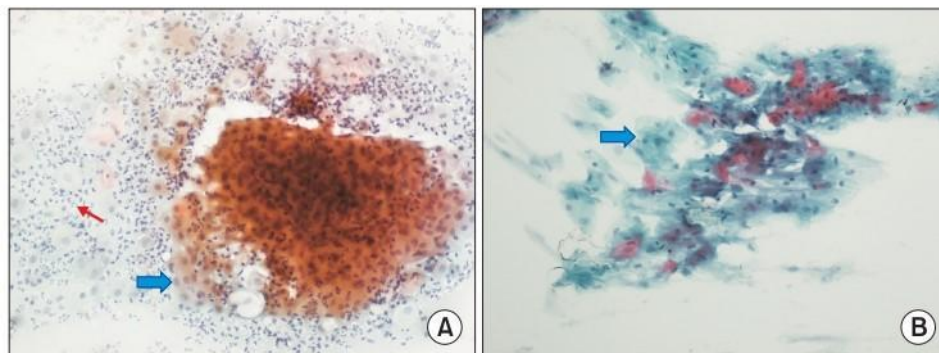
p<sup>1</sup>: Результат порівняння між групами.p<sup>2</sup>: Результат порівняння між показниками до та після лікування в одній групі.p<sup>3</sup>: Результат порівняння між групами, скоригований на вік.

Рис. 2. Мазки з піхви, що демонструють зміни клітин піхви до і після лікування. (А) У мазку пацієнтки до лікування спостерігаються ознаки атрофічного вагініту. Парабазальні клітини позначені синьою стрілкою, поліморфноядерні лейкоцити - червоною стрілкою (мазок ×200). (В) Значне збільшення кількості поверхневих клітин (позначено синьою стрілкою) спостерігається в мазку пацієнтки після лікування (зображення мазка, ×200).

Не було суттєвої різниці між групами в залежності від тижня, коли починався ефект лікування. Такі симптоми, як сухість піхви та диспареунія під час статевого акту, зменшилися або повністю зникли через 3 тижні лікування у групах, які застосовували вагінальний ГК та промєстрин, та через 4 тижні - у групі, яка застосовувала вагінальний естрадіол. Рівні ФСГ та E2 у сироватці крові та товщину ендометрію жінок оцінювали до та після лікування (табл. 3).

Статистично значущої різниці між групами за показниками сироваткового ФСГ, E2 та товщини ендометрію до лікування не було. Наприкінці лікування рівень E2 у сироватці крові та товщина ендометрію не зазнали суттєвих змін у всіх трьох групах. Однак у групі вагінального естрадіолу рівень ФСГ у сироватці крові був значно знижений порівняно з іншими групами наприкінці лікування.

Що стосується побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, то у всіх учасниць з трьох груп не було жодних побічних ефектів, включаючи свербіж, виділення, печіння. Під час лікування у жодної з пацієнок не було зафіксовано аномальних маткових кровотеч.

## ОБГОВОРЕННЯ

Низькі дози вагінального естрадіолу, низькопотенційний агоніст естрогену проместрин та негормональні вагінальні ГК виявилися однаково ефективними в лікуванні менопаузальної вагінальної атрофії. Симптоми вагінальної сухості у жінок регресували протягом 3-4 тижнів після застосування препаратів, а частка поверхневих клітин значно збільшилася у вагінальних мазках, взятих через 3 місяці в усіх групах.

Естрогенові рецептори відіграють важливу роль у підтримці тазового апарату, контролюючи синтез і розпад колагену. Тому застосування вагінальних естрогенів є основою лікування вагінальної атрофії [17-19]. Хоча використання вагінальних естрогенів є основою лікування, вважається, що вагінальний естрадіол може бути ризикованим у пацієнок з гормонозалежним раком в анамнезі або недиагностованою вагінальною кровотечею чи збільшенням молочних залоз [8,9,20]. Тому почали досліджувати альтернативні методи лікування. Лікування ВВА у жінок, яким прийом естрадіолу може становити загрозу, призначення негормонального засобу на водній основі, такого як ГК, або естрогенного засобу, який чинить свою естрогенну дію на слизову оболонку піхви з мінімальною системною абсорбцією, такого як проместрин, видається вірогідним варіантом лікування [21,22].

У цьому проспективному відкритому дослідженні ми вивчали ефективність трьох різних препаратів, які використовуються для лікування вагінальної атрофії і можуть бути альтернативними один одному: гіалуронат натрію, естрадіолу гемігідрат і проместрин. Усі три препарати виявилися однаково ефективними у зменшенні симптомів вагінальної атрофії та зниженні рівня рН піхви. При порівнянні значень ІЗП було виявлено, що ІЗП збільшився на статистично значущому рівні в усіх трьох групах. Однак було виявлено, що збільшення ІЗП у групі вагінального естрадіолу було статистично достовірно вищим, ніж у групі ГК (таблиця 2). Хоча ми спостерігали подібну ефективність між цими трьома препаратами в лікуванні вагінальної атрофії, буде більш доцільним призначати їх відповідно до потреб пацієнтки, якщо це можливо.

Це важливо, оскільки всмоктування вагінальних препаратів і час перебування в тканинах варіюється від людини до людини. Наприклад, у групі жінок з ВВА і підвищеним ризиком раку ендометрія може бути доцільніше розпочати лікування з безестрогенного препарату, щоб зменшити тривожність пацієнтки щодо лікування. У цьому контексті перевагу можна віддати препаратам, що містять переважно гіалуронат натрію з додаванням проместрину. Насправді, у настанові Північноамериканського товариства менопаузи (NAMS) від 2013 року щодо лікування симптоматичної ВВА рекомендується, щоб у таких групах ризику лікування першої лінії проводилося негормональними вагінальними лубрикантами та зволожувачами [5]. NAMS також зазначає, що для симптоматичних пацієнок, які не реагують на ці початкові препарати, можливе застосування вагінальних естрогенів у низьких дозах. Саме тому ми вирішили дослідити ефекти проместрину, який є менш потужним аналогом естрадіолу з мінімальною системною абсорбцією. Проместрин є добре переносимим, ефективним вагінальним антиатрофічним засобом у дослідженнях, що оцінюють ефективність та безпеку застосування проместрину [22-24].

Дель Пуп та ін. [24] стверджують, що вагінальний проместрин гірше всмоктується, ніж гемігідрат естрадіолу, і менше потрапляє в системний кровообіг. У жінок, які використовували вагінальний естрадіолу гемігідрат, рівень естрогену сульфату в сироватці крові був підвищений, тоді як у жінок, які використовували проместрин, значних змін не спостерігалось. Дель Пуп [22] повідомив, що проместрин можна використовувати як препарат першого вибору, особливо у пацієнок з естроген-асоційованим раком, через мінімальну абсорбцію та менші системні гормональні побічні ефекти. У нашому дослідженні ми не виявили жодної різниці між групами, які використовували вагінальний проместрин та вагінальний естрадіол і ГК, за показниками рівня естрадіолу в сироватці крові та вимірюванням товщини ендометрію до і після застосування препаратів (таблиця 3). Незважаючи на схожу з двома іншими препаратами ефективність щодо усунення симптомів ВВА, спостерігалось статистично значуще збільшення частоти статевих контактів у групі проместрину (табл. 2).

Коли ми порівнювали наших пацієнок за симптомами вагінальної атрофії, не було жодних відмінностей у результатах гінекологічного обстеження до та після лікування між трьома групами. Біліда, гладка і нееластична слизова оболонка піхви без рубцевих складок дуже добре відновлювалася в усіх трьох групах. Результати мікроскопічного дослідження, що вивчалися з точки зору оцінки ефективності препаратів, які застосовувалися при лікуванні ВВА, також співпадали з клінічними даними.

Гекчен Ильхан, та ін.

В індексі зрілості, який досліджували, щоб показати зміну кількості епітеліальних клітин у вагінальному мазку, було виявлено, що всі три препарати викликали статистично значуще збільшення поверхневих клітин. Однак збільшення співвідношення поверхневих клітин, а отже, і ІЗП, було найвищим у групі вагінального естрадіолу (таблиця 2). Тим не менш, значне збільшення значення ІЗП у групі ГК підтвердило позитивний вплив ГК на клітинному рівні при лікуванні ВА. Гіалуронат натрію є компонентом позаклітинного матриксу, який утримує воду, сприяючи синтезу колагену з іншими ГАГ, що відіграє фундаментальну роль у відновленні тканин [25]. Виходячи з наших результатів, здається, що ГК може мати проліферативну та водоутримуючу (зволожуючу) дію на клітини слизової оболонки піхви. Гемігідрат естрадіолу може бути більш ефективним у сприянні проліферації здорової епітеліальної тканини піхви та зменшенні симптомів атрофії. Через різні механізми дії на клітини слизової оболонки піхви, застосування гіалуронату натрію в комбінації з естрадіолу гемігідратом протягом декількох днів поспіль можна розглянути у пацієток з недостатньою відповіддю на низькі дози естрогенних препаратів.

Середній вік жінок у групі гемігідрату естрадіолу, яку ми включили в дослідження, вищий, ніж у групах ГК та промєструну. Цей висновок може спричинити упередженість в оцінці даних нашого дослідження. Щоб усунути негативний вплив різниці у віці між досліджуваними групами на оцінку отриманих даних, для змінних з нормальним розподілом були розраховані скориговані за віком значення  $P(P^3)$ , які були додані до останнього стовпчика таблиць. Не було виявлено достовірної різниці в показниках, які використовувалися для оцінки ефективності лікування ВВА (Таблиця 2). Вплив препаратів на рівень гормонів у сироватці крові та товщину ендометрія також не був значущим, виходячи з поправки на вік (Таблиця 3). Виходячи з цих результатів, можна сказати, що різниця у віці між досліджуваними групами не вплинула на висновки отриманих даних.

Це один момент, який слід підкреслити, полягає в тому, що доза препарату естрадіолу гемігідрату, що використовується в нашому дослідженні, становить 10мкг. Менша доза препарату, тобто 10мкг, є ефективною при лікуванні ВВА [26]. NAMS рекомендує при місцевому лікуванні атрофічного вагініту обирати найнижчу можливу дозу естрогену [5]. Ми не спостерігали жодних небажаних ефектів ні на товщину ендометрія, ні на рівні сироваткових гормонів (E2 та ФСГ) при застосуванні препарату естрадіолу гемігідрату 10 мкг.

У жодної з жінок, включених у дослідження, не було зафіксовано побічних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату.

При оцінці параметрів ВВА (комбінований бал, ІЗП, рН) після лікування ми побачили, що ефективність низькопотенційного естрогену промєструну в місцевому лікуванні була порівнянною з вагінальним гемігідратом естрадіолу 10 мкг. На основі впливу на товщину ендометрія та рівень E2 у сироватці крові можна зробити висновок, що промєструн є настільки ж безпечним для ендометрія, як і вагінальні таблетки естрадіолу по 10 мкг. Одним з можливих обмежень дослідження було те, що оцінка ефектів препаратів закінчувалася на 12-му тижні. Основна інформація, якою ми керуємося в цьому відношенні, ґрунтується на рекомендаціях виробників щодо застосування препаратів та заяві про позицію NAMS 2013 року.

Згідно з позицією NAMS 2013 року, жінкам може знадобитися лише короткий курс (1-3 місяці) терапії, щоб позбутися симптомів за допомогою препаратів першої лінії, які включають негормональні вагінальні зволожувачі тривалої дії та вагінальні естрогени в низьких дозах [5]. Саймон та ін. [27] також повідомляють, що у пацієток, які проходили терапію низькими дозами естрогенів, полегшення симптомів розвивалося в більшості випадків протягом короткого часу після початку лікування, в деяких складних випадках бажаного результату можна було досягти після 12-го тижня.

В огляді промєструну Дель Пуп та ін. [24] тривалість застосування препарату в різних дослідженнях варіюється від 1 місяця до 3 місяців. Для застосування промєструну рекомендується застосовувати один раз на день протягом перших 20-30 днів, потім через день. Для вагінальної ГК рекомендується застосовувати одну яйцеклітину на день протягом перших 20-30 днів, а потім по одній через день [21]. Основною логікою тут є інформація про те, що всмоктування препарату зі слизової сповільнюється після ороговіння слизової оболонки піхви, що розвивається протягом перших 2 тижнів. Враховуючи вищезазначену інформацію, ми вважаємо, що 12 тижнів застосування препарату буде достатнім часом для оцінки полегшення симптомів у пацієток. Той факт, що полегшення симптомів почалося в групах, де ми застосовували препарат протягом 3-4 тижнів, підтверджує цю ідею.

Отже, для лікування атрофічного вагініту, окрім місцевого гемігідрату естрадіолу, додатковим терапевтичним втручанням може бути використання негормональних вагінальних препаратів на водній основі, таких як гіалуронат натрію або агоніст естрогену з дуже низькою або незначною системною абсорбцією та ефективною місцевою естрогенною дією, наприклад, промєструн.

## ПОДЯКИ

Це дослідження було підтримано Комісією з науково-дослідних проєктів Університету Сакар'я (№ 2013-80-02-005).

## КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Про потенційний конфлікт інтересів, пов'язаний з цією статтею, не повідомлялося.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Наппі Р.Е., Кокот-Кірепа М. Жіночі голоси в менопаузі: результати міжнародного опитування щодо вагінальної атрофії. *Maturitas* 2010; 67: 233-8.
- Портман Д.Дж., Гасс М.Л.; Конференція з узгодженої термінології вульвовагінальної атрофії. Сечостатеви синдром менопаузи: нова термінологія для вульвовагінальної атрофії від Міжнародного товариства з вивчення сексуального здоров'я жінок та Північноамериканського товариства менопаузи. *J Sex Med* 2014; 11: 2865-72.
- Чин С.Н., Трінкауз М., Сіммонс С., Флінн С., Драніцаріс Г., Болівар Р. та ін. Поширеність і тяжкість урогенітальних симптомів у жінок у постменопаузі, які отримують ендокринну терапію з приводу раку молочної залози. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 108-17.
- Фаубіон С.С., Суд Р., Капур Е. Сечостатеви синдром менопаузи: стратегії управління для клініциста. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1842-9.
- Лікування симптоматичної вульвовагінальної атрофії: позиція Північноамериканського товариства менопаузи 2013 року. *Menopause* 2013; 20: 888-902; тест 903-4.
- Кокот-Кірепа М., Бартузі А., Кулік-Речбергер Б., Речбергер Т. [Локальна естрогенна терапія - клінічні наслідки - оновлення 2012]. *Ginekol Pol* 2012; 83: 772-7. Польська мова.
- Сімуніч В., Бановіч І., Сіглар С., Джерен Л., Павічіч Балдані Д. та ін. Місцеве лікування естрогенами у пацієнок з урогенітальними симптомами. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 187-97.
- Крендалл К., Петерсен Л., Ганц П.А., Гріндейл Г.А. Зв'язок раку молочної залози та його лікування з симптомами, пов'язаними з менопаузою. *Menopause* 2004; 11: 519-30.
- Розенберг С.М., Партридж А.Х. Передчасна менопауза у молодих хворих на рак молочної залози: вплив на якість життя та лікувальні втручання. *J Thogac Dis* 2013; 5 Suppl 1: S55-61.
- Летабі А., Айелеке Р.О., Робертс Х. Місцевий естроген для лікування вагінальної атрофії у жінок в постменопаузі. *Кокранівська база даних Syst Rev* 2016; 2016: CD001500.
- Ріу Ж.Е., Девлін М.С., Гельфанд М.М., Штайнберг В.М., Хепберн Д.С. Вагінальні таблетки 17 $\beta$ -естрадіолу та
- Мехта А, Бахманн Г. Вульвовагінальні скарги. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51: 549-55.
- Бахманн Г.А., Невадунський Н.С. Діагностика та лікування атрофічного вагініту. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3090-6.
- Кастело-Бранко К., Кансело М.Дж., Віллеро Дж., Нохалес Ф., Джуліа М.Д. Лікування постменопаузальної вагінальної атрофії та атрофічного вагініту. *Maturitas* 2005; 52 Додаток 1: S46-52.
- Бахманн Г., Лобо Р.А., Гут Р., Нахтігалл Л., Хотеловіч М. Ефективність низьких доз естрадіолу вагінальних таблеток у лікуванні атрофічного вагініту: рандомізоване контрольоване дослідження. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 67-76.
- Мейзелс А. Значення зрілості. *Acta Cytol* 1967; 11: 249.
- Джайсамарн У., Тріратаначат С., Чайкіттісільпа С., Гроб П., Празаукас В., Техакрайхана Н. Ультранизькі дози естріолу та лактобактерій у місцевому лікуванні постменопаузальної вагінальної атрофії. *Climacteric* 2013; 16: 347-55.
- Іосіф К.С., Багра С., Ек А., Астедт Б. Рецептори естрогену в нижніх унарних шляхах людини. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817-20.
- Чунг да Дж, Бай С.В. Роль рецепторів статевих стероїдів і регуляція клітинного циклу в патогенезі пролапсу органів малого таза. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 551-4.
- Лі Ю.К., Чунг Х.Х., Кім Дж.В., Парк Н.Х., Сонг Ю.С., Кан С.Б. Вагінальний рН-збалансований гель для контролю атрофічного вагініту серед тих, хто пережив раку молочної залози: рандомізоване контрольоване дослідження. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 922-7.
- Екін М., Яшар Л., Саван К., Темур М., Урі М., Генсер І та ін. Порівняння вагінальних таблеток гіалуронової кислоти з вагінальними таблетками естрадіолу при лікуванні атрофічного вагініту: рандомізоване контрольоване дослідження. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 539-43.
- Дель Пуп Л. Лікування вагінальної сухості та диспареунії у хворих на рак, чутливих до естрогену. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 740-5.
- Сан А. Дж., Лінь С.К., Джин Л.Г., Ван З.Й., Йе Дж.Л., Жан Й. [Безпека капсули промestрину, що використовується при постменопаузальному атрофічному вагініті]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009; 44: 593-6. Китайська мова.
- Дель Пуп Л., Постружнік Д., Корона Г. Вплив одномісячного лікування вагінальним промestрином на рівні естрогену сульфату в сироватці крові у хворих на рак: пілотне дослідження. *Maturitas* 2012; 72: 93-4.
- Грімальді Е. Ф., Рестайно С., Інглезе С., Фолтран Л., Сорц А., Ді Лоренцо Г. та ін. Роль високомолекулярної гіалуронової кислоти у вагінальному дискомфорті після менструальної паузи. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 321-9.
- Наумова І, Кастело-Бранко С. Сучасні варіанти лікування постменопаузальної вагінальної атрофії. *Int J Womens Health* 2018; 10: 387-95.
- Саймон Дж., Нахтігалл Л., Ульріх Л.Г., Ойгстер-Хаусманн М., Гут Р. Ендометріальна безпека вагінальних таблеток

вагінальний крем з кон'югованим кінським естрогеном для полегшення менопаузального атрофічного вагініту. Menopause 2018; 25: 1208-13.

естрадіолу з ультранизькими дозами. Obstet Gynecol 2010; 116: 876-83.

<https://doi.org/10.6118/jmm.20026>

23

*Посилання на оригінальну версію статті:*

[https://drive.google.com/file/d/12eBM1FzEMQQ9MCYIRtzTBglwisfg\\_-lf/view](https://drive.google.com/file/d/12eBM1FzEMQQ9MCYIRtzTBglwisfg_-lf/view)