

A25895

21 січня 2010

GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

ORGAN
OF THE EIFMAN
SOCIETY FOR
GYNECOLOGY
AND OBSTETRICS

 Springer

Порівняння вагінальних супозиторіїв з гіалуроновою кислотою та вагінальних супозиторіїв з естрадіолом при лікуванні атрофічного кольпіту. рандомізоване контрольоване дослідження

Мурат Екін (Murat Ekin) • Левент Ясар (Levent Yaşar) • Кадір Саван (Kadir Savan)
• Музаффер Темур (Muzaffer Temur) • Мехмет Ухрі (Mehmet Uhri) • Ізіл Генсер (İşil Gencer)
• Есра Ківанс (Esra Kivanç)

Надійшло: 17 жовтня 2009 / Прийнято: 21 січня 2010

© Springer-Verlag 2010

Анотація

Мета: Порівняти ефективність вагінальних супозиторіїв на основі гіалуронової кислоти з вагінальними супозиторіями з естрадіолом для лікування атрофічного кольпіту.

Матеріали та методи: Сорок дві жінки в період постменопаузи із симптомами атрофічного кольпіту були рандомізовані у групи. Пацієнтки у першій групі приймали по 25 мг вагінальних супозиторіїв естрадіолу ($n = 21$), а пацієнтки у другій групі – по 5 мг натрієвої солі гіалуронової кислоти ($n = 21$) протягом 8 тижнів. Симптоми атрофічного кольпіту оцінювалися пацієнтками самостійно за 4-бальною шкалою, а ступінь епітеліальної атрофії визначалася як мінімальна, легка, середня та тяжка. Вагінальний рН та індекс дозрівання вимірювали та порівнювали в обох групах.

Результати: Симптоми значно зменшилися в обох групах ($P < 0.001$). Послаблення симптомів значно вище у групі I порівняно з групою II ($P < 0.05$). Після лікування значне зниження в епітеліальній атрофії та вагінального рН було виявлено в обох групах ($P < 0,01$). Вагінальні значення дозрівання також значно покращилися в обох дослідницьких групах ($P < 0.001$). Середня величина дозрівання значно вище у групі I порівняно з групою II ($P < 0.001$).

Висновок: Обидва способи лікування за умови зниження вагінальних симптомів покращили епітеліальну атрофію, знизили вагінальний рН та збільшили дозрівання епітелію піхви. Ці поліпшення були вищими у групі I. Вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою можуть застосовувати пацієнтки з атрофічним вагінітом, які не хочуть або не можуть використовувати місцеве лікування кольпіту естрогенами.

Ключові слова Атрофічний вагініт, Гіалуронова кислота, Вульвовагінальні скарги

Вступ

Виснаження фолікулярного апарату яєчників призводить до зниження вироблення ендогенних естрогенів у період менопаузи. Піхва та інші естроген-залежні тканини поступово зазнають атрофічних змін. Низький рівень естрогену призводить до збільшення базальних та парабазальних клітин проти поверхневих клітин у цитологічному дослідженні. Втрата естроген-залежного клітинного дозрівання у піхві може призвести до атрофічного кольпіту, що супроводжується симптомами сухості, болючістю, подразненням, виділеннями та диспареунією. Через зниження рівня естрогену в період менопаузи, знижується кількість лактобактерій, а також зміщується рН у лужну сторону.

В результаті епітелій піхви стає сприйнятливим до інфекції через колонізацію фекальним середовищем. Хоча в період постменопаузи атрофічний кольпіт є загальним станом у жінок похилого віку, лише невеликий відсоток звертається за допомогою для усунення симптомів сухості [1, 2].

Варіанти лікування атрофічного кольпіту варіюють від негормональних домашніх засобів до кількох форм місцевої або системної гормонотерапії. Змазки на водній основі, вагінальні зволожуючі креми, олія з вітаміном Е, є одними з негормональних методів лікування [3]. Для симптоматичного лікування жінок, які не мають показань для системної замісної гормональної терапії або тих, які воліють не використовувати системну терапію, місцеве вагінальне лікування естрогенами також є ефективним методом для зворотного розвитку атрофічних вагінальних змін та зниження симптомів сухості [2, 4]. Зважаючи на те, що піхва втрачає колаген і водоутримуючу здатність у період менопаузи, гіалуронова кислота може бути використана у стимулюванні відновлювальних процесів атрофічних та дистрофічних станів піхви та старечої сухості у зв'язку з дефіцитом естрогенів [1, 5]. Метою цього дослідження є порівняння ефективності вагінальних супозиторіїв гіалуронової кислоти з вагінальними супозиторіями естрадіолу для лікування атрофічного кольпіту.

Матеріали та методи

Це рандомізоване, контрольоване дослідження проводилось у Лабораторії менопаузи навчально-дослідницького медичного закладу доктора Бакіроу Саді Конук. Протягом 8-тижневого дослідження порівнювалася ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять 25 мг естрадіолу (Вагіфем (Vagifem), Ново Нордиск Інк (Novo Nordisk Inc.) США) з вагінальними супозиторіями, що містять натрієву сіль

гіалуронової кислоти 5 мг, масляний екстракт центели азійської 60 мг, екстракт олії календули 60 мг, екстракт олії алое віра 60 мг, ефірна олія чайного дерева 2 мг (Цикатридіна (Cicatridina) ТОВ Farma-Derma (Фарма-Дерма), Італія). Дослідження було схвалено місцевим Комітетом з етики, а письмову згоду було отримано від кожної учасниці до початку процедур клінічного дослідження. У дослідженні брали участь сексуально активні жінки віком 45 років і більше, зі скаргами на сухість та подразнення піхви (N = 48). Всі учасники мали сироваткові Е2 концентрації 20 пг/мл або менше, 5% або менше поверхневих вагінальних клітин. Учасники також мали перебувати не менше 12 місяців у постменопаузі, товщина ендометрію 5 мм або менше за результатами трансвагінального УЗД. З дослідження були виключені жінки, у яких в анамнезі виявлено або є підозра на рак молочної залози, гормон-залежну пухлину, генітальну кровотечу з невідомої причини, гострий тромбоз або тромбоемболічний розлад, пов'язаний з використанням естрогенів, вагінальна інфекція, яка потребує лікування, алергія на допінг-контроль або його складові або будь-яке інше серйозне захворювання, яке могло би вплинути на відповідність дослідження. Використання будь-якого з досліджуваних препаратів протягом останніх 30 днів до обстеження, будь-якого гомеопатичного препарату протягом 7 днів до початку дослідження та будь-яких екзогенних кортикостероїдів або статевих гормонів протягом 8 тижнів до початку дослідження, було заборонено.

Пацієнтки були рандомізовані одна група приймала по 25 мг вагінальних супозиторіїв з естрадіолом щодня протягом 14 днів, а потім, по одному супозиторію двічі на тиждень (група I), друга група вагінальних супозиторіїв, що містять натрієву сіль гіалуронової кислоти 5 мг один раз на день (група II) протягом 8 тижнів відповідно. Учасницям було також доручено застосовувати супозиторії в один і той же час щодня. Шість пацієнток припинили дослідження: три у групі I (один через

відсутність при подальшому спостереженні та 2 через недотримання умов дослідження) і три в групі II (2 через відсутність при подальшому спостереженні та 1 через недотримання умов дослідження). Оцінки ефективності методів лікування проводилися на восьмому тижні. Симптоми атрофічного кольпіту визначали у сумарній оцінці піхви, включно із сухістю, болючістю, подразненнями, виділеннями з піхви та диспареунією. Однак виділення з піхви були виключені із сумарної оцінки симптомів піхви, оскільки виділення із піхви були оцінені більшістю учасників як мінімальні чи легкі. Таким чином, первинною кінцевою точкою оцінки ефективності були зміни в сумарній оцінці симптомів піхви (сухість, болючість, подразнення та диспареунія). Обстеження цих вагінальних симптомів було проведено на початку дослідження (тиждень 0) та на 8-му тижні. Тяжкість кожного симптому була оцінена самостійно і була отримана оцінка на основі 4-бальної шкали (0 = відсутня, 1 = легка, 2 = помірна, 3 = тяжка). Потім формувалася сумарна оцінка цих симптомів (середня величина окремих показників для сухості, болючості, подразнення та диспареунії). До додаткових обстежень ефективності входили обстеження епітеліальної атрофії піхви (ступінь епітеліальної цілісності та товщина, вагінальні виділення та колір), вагінального рН та вагінальної цитології. Ступінь епітеліальної атрофії визначалася за 4-бальною шкалою (0 = відсутня, 1 = легка, 2 = помірна, 3 = тяжка). Вагінальний рН вимірювали індикатором рН, який вводився у піхву за інтервалами в 4-бальній шкалі відповідно (рН <5(0), 5-5.49 [1], 5.5-6.49 [2] і більше, ніж 6.49 [3]). Зразки клітин піхви були проаналізовані наосліп цитологом, щоб визначити відсоток з парабазальних, проміжних та поверхневих клітин. Величина вагінального дозрівання розраховувалася за такою формулою:

величина дозрівання = $(0 \times \% \text{ парабазальних клітин}) + (0,5 \times \% \text{ проміжних клітин}) + (1,0 \times \% \text{ поверхневих клітин})$. Обсяг вибірки забезпечить 80% потужності у виявленні різниці у зміні порівняно з вихідною оцінкою 0.5 між двома групами з передбачуваним стандартним відхиленням (СО) 0,85 для первинної кінцевої точки оцінки ефективності (зміна порівняно з вихідним показником у сумарній оцінці сухості, болючості, подразнення та диспареунії піхви).

Для всіх змінних ефективності статистичні аналізи було проведено статистичним програмним забезпеченням NCSS 2007 та 2008 (Юта, США). Для одномірного аналізу безперервні дані повідомлялися як медіанні та середні + СО. Під час оцінювання даних, що вивчають, якісні дані оцінювалися з використанням t-критерію Стьюдента і U-критерію Манна — Уїтні. Парний t-критерій Стьюдента та t-критерій Вілкоксону були використані для порівняння параметрів в обох групах. Результати було представлено в 95% довірчому інтервалі, значення було прийнято на рівні $P < 0.05$.

Результати

Середній вік пацієнтів у групі I (51.86 + 4.35) та групі II (52.95 + 4.80) значно не відрізнявся ($P > 0.05$). Пацієнти були у менопаузі на 5.29 + 3.03 років у групі I та 4.67 + 3.13 років у групі II відповідно ($P > 0.05$). У трьох пацієнтів у групі I та у 4 пацієнтів у групі II було проведено гістеректомію через доброякісні утворення, такі як фіброїди. Частота симптомів до та після лікування у двох групах представлено в Таблиці 1. Сумарна оцінка симптомів піхви трохи відрізнялася на початку лікування. Полегшення симптомів було виявлено в обох групах ($P < 0.001$) після 8-тижневого лікування. Полегшення вагінальних симптомів було значно вищим у групі I порівняно з групою II відповідно ($P < 0.05$) (Таблиця 2).

Ступінь епітеліальної атрофії був більш тяжким у групі II ($P < 0.05$), значне зниження було виявлено в обох групах ($P < 0.01$) після лікування (Таблиця 3). Вагінальний рН значно знизився в обох групах ($P < 0.01$) після лікування, тоді як зниження було більш помітним у групі I (Таблиця 4). Показники вагінального дозрівання також значно покращились в обох досліджуваних групах ($P < 0,001$) після 8 тижнів лікування, тоді як середнє значення дозрівання було значно вище в групі I порівняно з групою II відповідно ($P < 0.001$) (Таблиця 5).

Дослідження

Вульвовагінальні атрофічні зміни можуть негативно вплинути на якість життя жінок під час менопаузи. Більш ніж половина жінок у період менопаузи відчуватимуть сечостатевої дискомфорт, пов'язаний з нестачею естрогенів [2, 6, 7]. У нещодавньому передбачуваному груповому дослідженні 510 жінок у постменопаузі повідомили про диспареунію (10%) та сухість піхви (9,6%) [8].

Таблиця 1. Частота вагінальних скарг до та після лікування у двох групах

Група	Тяжкість симптомів	Сухість до лікування	Після лікування	Болючість до лікування	Після лікування	Подразнення до лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I	Відсутня	0 (0)	5 (23.8)	0 (0)	8 (38.9)	0 (0)	6 (28.6)	0 (0)	9 (42.8)
	Слабка	0 (0)	15 (71.4)	1 (4.8)	13 (61.9)	1 (4.8)	15 (71.4)	0 (0)	12 (57.3)
	Помірна	9 (42.8)	1 (4.8)	10 (47.6)	0 (0)	13 (61.9)	0 (0)	12 (57.2)	0 (0)
	Тяжка								
II	Відсутня	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	3 (14.2)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0)	3 (14.2)
	Слабка	0 (0)	17 (80.9)	1 (4.8)	17 (80.9)	0 (0)	18 (85.7)	1 (4.8)	16 (76.1)
	Помірна	13 (61.9)	3 (14.3)	12 (57.3)	(4.8)	13 (61.9)	1 (4.8)	13 (61.9)	2 (9.5)
	Тяжка	8 (38.1)	0 (0)	8 (38.9)	0 (0)	7 (33.3)	0 (0)	7 (33.3)	0 (0)

Частоти представлено як число хворих та відсоток

Таблиця 2. Порівняння сумарної оцінки симптомів піхви до та після лікування у двох групах

	Група I Медіанна величина + СО	Група II Медіанна величина + СО	P
Сумарна оцінка симптомів піхви до лікування	9.71 § 1.93	9.24 § 1.92	0.427
Сумарна оцінка симптомів піхви після лікування	2.67 § 1.53	3.86 § 1.39	0.012*
P	0.001**	0.001**	

t-критерій Стьюдента

Парний t-критерій

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Таблиця 3. Порівняння епітеліальної атрофії до та після лікування у двох групах

		Група I n (%)	Група II n (%)	P
Епітеліальна атрофія (до лікування)	1 (Слабка)	1 (4.8%)	0 (0%)	0.012
	2 (Помірна)	20 (5.2%)	16 (76.2%)	
	3 (Тяжка)	0 (0%)	5 (23.8%)	
	Медіанна величина	2	2	
Епітеліальна атрофія (після лікування)	1 (Слабка)	3 (14.3%)	2 (9.5%)	0.419
	2 (Помірна)	18 (85.7%)	18 (85.7%)	
	3 (Тяжка)	0 (0%)	1 (4.8%)	
	Медіанна величина	1	1	
P		0.001**	0.001**	

U-критерій Манна – Уїтні

t-критерій Вілкоксону

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Таблиця 4. Порівняння вагінального рН до та після лікування у двох групах

рН		Група I n (%)	Група II n (%)	P
Вагінальний рН (до лікування)	2 (5.5–6.49) 3 (>6.49) Медіанна величина	19(90.5%) 2 (9.5%) 2	15 (71.4%) 6 (28.6%) 2	0,120
Вагінальний рН (після лікування)	0 (<5.0) 1 (5.0–5.49) 2 (5.5–6.49) Медіанна величина	3 (14.3%) 18(85.7%) 0 (0%) 1	0 (0%) 15 (71.4%) 6 (28.6%) 1	0.003**
P		0.001**	0.001**	

U-критерій Манна - Уїтні

t-критерій Вількоксону

* P < 0.05; ** P < 0.01

Таблиця 5. Порівняння значення вагінального дозрівання до та після лікування у двох групах

	Група I (середня величина + CO)	Група II (середня величина + CO)	P
Значення вагінального дозрівання (до лікування)	4.38 + 0.80	4.14 + 0.85	0.358
Значення вагінального дозрівання (після лікування)	71.19 + 12.96	44.40 + 9.32	0.001**
P	0.001**	0.001**	

t-критерій Стьюдента

Парний t-критерій

** P < 0.01

Загальним лікуванням аж до 1990-х років була оральна замісна гормональна терапія (ЗГТ), але згодом це лікування було переглянуто у зв'язку з його побічними ефектами. На додаток до попереднього дослідження [2] виявлено, що хоча багато жінок користуються оральною ЗГТ, урогенітальні симптоми можуть зберігатися. Вагінальне застосування низьких доз супозиторіїв естрадіолу чинить безпечно та відповідне місцеве зниження вагінальних симптомів [6, 7]. Дослідження показали, що вагінальні препарати естрогену можуть призвести до швидкого та ефективного всмоктуванню естрогену у системний кровотік

[9-11]. Незважаючи на інформацію про те, що низькі дози препарату, що містять 25 мг естрадіолу, ефективно знижують симптоми атрофічного кольпіту без небажаної системної побічної дії [11-13], слід зазначити, що відповідно до висновку про стан здоров'я жінок Північноамериканського товариства з менопаузи (NAMS) у 2007 році, режим оптимального лікування та мінімальна ефективна доза для місцевих вагінальних препаратів естрадіолу не було встановлено. Більш ретельне спостереження може бути потрібне для жінок з високим ризиком розвитку раку ендометрію, для них досі вважається небезпечним тривале застосування естрадіолу [14]. У цій заяві NAMS вказує першочергове лікування, яке включає негормональні вагінальні змашувальні та зволожуючі речовини [14]. Осць чому доступні негормональні варіанти слід розглядати у полегшенні коїтального дискомфорту у цих жінок, а такі альтернативи включають вагінальні зволожуючі речовини, голковколювання, природні естрогени, трав'яні добавки або рослинні естрогени [15]. У цьому дослідженні вивчили ефект гіалуронової кислоти при атрофічному кольпіті. Оскільки піхва також втрачає колаген і вологоутримуючу здатність в період менопаузи, гіалуронова кислота використовується як ад'юванта відновлювальних процесів атрофічного та дистрофічного станів слизової оболонки піхви, також виникає сенільна сухість у зв'язку з нестачею естрогенів. Теа та інші [5] вивчили ефективність та безпеку на основі вагінальних супозиторіїв гіалуронової кислоти у 95 пацієнтів, які страждають від гормонального або викликаного хіміотерапією атрофічного кольпіту внаслідок раку молочної залози. Вони виявили значне зниження (70%) симптомів атрофічного кольпіту [5]. Моралі та інші [16] провели клінічне випробування, щоб дослідити наслідки альтернативних медичних виробів у вигляді гелю, що містить гіалуронову кислоту, з метою тестування

його безпеки та ефективності у жінок з урогенітальною атрофією в постменопаузі. Всім жінкам у період після менопаузи було призначено вагінальне застосування 2.5 г гелю /день протягом 1 тижня з подальшими двома застосуваннями / тиждень протягом 11 тижнів. Результати показали помітний ефект випробуваного продукту на сухість піхви та інші симптоми та ознаки зі статистично значними зниженнями з першого тижня лікування [16]. Ми також виявили порівняні результати цих двох досліджень. У нашому дослідженні ми знайшли значне покращення вагінальних симптомів епітеліальної атрофії, вагінального рН та індексу дозрівання. Це покращення було більш значним у пацієнтів, які застосовували вагінальні супозиторії з естрогеном, крім визначення епітеліальної атрофії. Це може бути пов'язане із суб'єктивною оцінкою хворих.

Основними завданнями у лікуванні вагінальної атрофії є полегшення симптомів та оборотність анатомічних атрофічних змін і ми знайшли значне зниження вагінальних симптомів у пацієнок, які застосовували вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою. Хоча ми вважаємо, що дослідження з великою кількістю пацієнтів необхідне для визначення ефективності вагінальних супозиторіїв гіалуронової кислоти в якості першочергового лікування атрофічного кольпіту, також воно може бути використане для пацієнтів, які не хочуть або не можуть приймати місцеве лікування естрогенами.

CICATRIDINA®

ЦИКАТРИДИНА

супозиторії вагінальні з гіалуроновою кислотою



ЗВОЛОЖУЄ, СПРИЯЄ ЗАГОЄННЮ ТКАНИН ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ

- Стимуляція відновлювальних процесів атрофічних та дистрофічних станів піхви та сенильної сухості у зв'язку з дефіцитом естрогенів
- Терапія вибору атрофічного кольпіту при протипоказанні або неприйнятті гормональної терапії

Медичний виріб СС 0373. Свідцтво про державну реєстрацію №12890/2013

FD
FARMA - DERMA

Виробник,
Farma-Derma s.r.l.,
Via dei Bersaglieri, 10,
40010, Sala Bolognese (BO), Italia
www.farmaderma.it



Імпортер та ексклюзивний дистриб'ютор:
ТОВ «СВРОЛІК», Вул. Балуюва 7, м. Вишневе,
Україна, Київська обл., 08133
тел.: 044-243-09-46
www.eurolek.eu

Посилання на оригінальну версію статті:

<https://drive.google.com/file/d/1QVhoxF35xLBxMoEQ-Q-tqT7aoEc5IB1/view>