

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОМЕСТРИНА* У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ С АТРОФИЧЕСКИМ ВАГИНИТОМ**

**SALIM WEHBA,
CESAR E. FERNANDES**

Отделение акушерства
и гинекологии
Клиники менопаузы
Санта Каза, Сан-Паулу,
Бразилия

Слизистая оболочка, покрывающая влагалище, очень чувствительна к уровню эстрогенов, который изменяется в менопаузе. Влагалищный эпителий теряет свою складчатость, становится тонким, бледным, иногда видны небольшие петехии. Увеличивается объем соединительной ткани, утрачивается эластичность тканей влагалища. Оно суживается и укорачивается, что зачастую приводит к диспареунии и сексуальным проблемам, связанным с ригидностью и контрактурой вульвовагинального отверстия.

Атрофический вагинит, возникающий в такой ситуации, характеризуется исчезновением поверхностных клеток, уменьшением или исчезновением промежуточных клеток и абсолютным доминированием клеток базального слоя.

Уменьшение промежуточного слоя приводит к снижению содержания гликогена, что препятствует пролиферации палочек Дедерлейна и обуславливает снижение продукции молочной кислоты и защелачивание влагалища [1]. Это в свою очередь способствует появлению и пролиферации патогенных микроорганизмов, которые вызывают урогенитальные инфекции, наблюдаемые в этот период жизни.

Атрофический вагинит часто встречается у женщин в менопаузальный период. По данным различных исследований, его частота варьирует от 15 до 38% в возрасте старше 55 лет [2-4]. Однажды возникнув, атрофический вагинит не имеет тенденции к спонтанной ремиссии – он сопровождается обширной и длительно существующей симптоматикой, снижающей качество жизни пациенток. Женщины часто испытывают проблемы сексуального характера (как упоминалось выше), жалуются на зловонные бели, сильный зуд, ощущение жжения и сухость влагалища.

Считается, что эпителий влагалища чувствителен к действию эстрогенов как при системном, так и при локальном их применении, что приводит к восстановлению слоев слизистой оболочки и снижению проявлений симптомов. Всевозможные препараты эстрогенов можно назначать различными путями (внутрь, чрескожно, внутрикожно, интравагинально). При интравагинальном введении гормон всасывается и оказывает системное действие [5, 6], что не всегда желательно.

Проместрин (3-метил-17-пропил-диэфир-эстрадиол) используется интравагинально. Установлена его эффективность при атрофии влагалища, а также доказано отсутствие системных эффектов, характерных для эстрогенов [4, 7-9].

Цель многоцентрового исследования состояла в оценке эффективности и переносимости проместрина в лечении женщин с атрофией влагалища в период постменопаузы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В этом исследовании участвовали 50 гинекологов. Каждый из них обследовал 15 пациенток в менопаузе (естественной или хирургической), у которых наблюдался один или несколько следующих симптомов: диспареуния, сухость и ощущение жжения вульвы и влагалища.

Женщины, страдающие гормонозависимой патологией, получавшие гормональную терапию, а также со специфическим вагинитом или склероатрофическим лишаем были исключены из исследования.

Всего в исследование вошли **607 пациенток**, средний возраст которых составил $56,15 \pm 9,31$ года, а средняя продолжительность менопаузы – $8,9 \pm 7,2$ года. **Женщины в течение 20 дней ежедневно перед сном получали одну влагалищную капсулу, содержащую 10 мг проместрина.**

Критерии оценки основывались на определении симптомов и вида слизистой оболочки влагалища до и после лечения, с учетом параметров, указанных в таблице. Наблюдаемые симптомы классифицировали как легкие, умеренно выраженные и тяжелые.

Вид слизистой оболочки влагалища оценивали по цвету, блеску, складчатости и эластичности стенок. При этом выделяли четыре категории его состояния: норма, легкая атрофия, умеренная атрофия, тяжелая атрофия. Кроме оценки симптомов и вида слизистой оболочки влагалища, определяли общий балл, индекс атрофии влагалища на основе симптоматики и клинического осмотра влагалища. Этот индекс состоял из семи пунктов, каждый из которых оценивался в баллах от 0 до 3 в зависимости от интенсивности симптомов и вида влагалища при клиническом осмотре. Сумма этих показателей количественно демонстрирует степень интенсивности атрофии влагалища (таблица).

* Колпотрофин, лаборатория Терамекс

** Jornal Brasileiro de Ginecologia et des auteures, – 1993. – 103 (6)

Эффективность лечения классифицировали по четырем категориям (отличная, хорошая, средняя или плохая) в зависимости от результата в конце лечения: исчезновение симптомов, значительное улучшение, незначительное улучшение или персистенция симптомов.

Кроме того, оценивали переносимость: как хорошую, если побочные эффекты отсутствовали; как умеренную, если таковые наблюдались, но не требовали лечения; как плохую – при наличии побочных эффектов, которые требовали лечения.

Результаты были сравнены с использованием χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота диспареунии, сухости и ощущения жжения в вульвовагинальной области в начале и в конце лечения проиллюстрирована на рисунках 1-3. В начале периода наблюдения диспареунию, сухость и ощущение жжения во влагалище наблюдали у 76; 95,7 и 82,2% пациенток соответственно. Эти симптомы были умеренными или тяжелыми у 52,4; 71,5 и 53,2% пациенток.

В конце лечения диспареуния, сухость и ощущение жжения в вульвовагинальной области отсутствовали у 57,1; 52,9 и 71,1% пациенток соответственно. Среди женщин, у которых сохранялись симптомы, только 5,5; 3,9 и 3,5% из них имели симптомы умеренной тяжести и тяжелые. Среди пациенток, имевших симптомы заболевания в конце исследования, у многих отмечены только симптомы легкой степени, как это показано на соответствующих рисунках. Уменьшение клинической симптоматики в конце периода наблюдения было статистически значимым ($p < 0,001$).

В начале исследования при клиническом обследовании у 92,6% пациенток наблюдались признаки атрофии влагалища (рис. 4), в 60,6% случаев речь шла об умеренной и тяжелой степени атрофии.

В конце периода наблюдения у 39,95% пролеченных женщин слизистая оболочка влагалища была нормальной. У большинства женщин атрофический внешний вид слизистой оболочки имел легкую форму (48,1% случаев). В целом у 11,8% пациенток атрофия была умеренной, у 0,2% – тяжелой. Кроме того, обратимость атрофии влагалища также была значительной ($p < 0,001$).

Средний индекс атрофии влагалища (рис. 5) снизился с $4,84 \pm 2,03$ до $1,32 \pm 1,31$ в конце периода наблюдения ($p < 0,001$), что отражало общее улучшение симптоматики и трофики слизистой оболочки влагалища. Эффективность и переносимость лечения представлены на рис. 6. Побочные эффекты выявлены у 44 (7,25%) пациенток. Сильный зуд в области вульвы и ощущение жжения во влагалище наблюдались в 20 случаях (3,29%); три пациентки жаловались на бели (0,49%) и только одна – на общий зуд.

ТАБЛИЦА

	Оцениваемые параметры	Баллы			
		0	1	2	3
Клиническая оценка	Сухость влагалища	Отсутствует	Легкая	Выраженная, но терпимая	Интенсивно выраженная
	Зуд в вульвовагинальной области	Отсутствует	Легкий	Выраженный, но без ограничения активности	Интенсивно выражен, ограничивает активность
	Бели	Отсутствует	Незначительные	Неприятные, но терпимые	Интенсивно выражены
	Диспареуния	Отсутствует	Половой акт редко бывает болезненным	Половой акт возможен, но болезненный	Половой акт невозможен
Локальный осмотр	Поверхность и цвет слизистой оболочки влагалища и/или шейки матки	Норма	Бледный	Бледный, с несколькими геморрагиями	Бледный, с множественными геморрагиями и гиперемией
	Эластичность слизистой оболочки влагалища	Норма	Слегка снижена	Снижена, стенка вдавливается с трудом	Полная потеря эластичности
	Блеск слизистой оболочки и/или шейки матки	Норма	Умеренный блеск	Матовая поверхность	Поверхность сухая и матовая

ОБСУЖДЕНИЕ

Эстрогены часто назначают для предупреждения или лечения атрофии влагалища. В течение нескольких лет после становления менопаузы количество рецепторов к эстрогенам слизистой влагалища уменьшается, хотя сами рецепторы не исчезают. Использование экзогенных эстрогенов способствует увеличению количества рецепторов к уровню, наблюдаемому до развития менопаузы [6]. Поэтому эти гормоны часто назначают для предупреждения или лечения атрофии влагалища.

ТАБЛИЦА. ИНДЕКС АТРОФИИ ВЛАГАЛИЩА

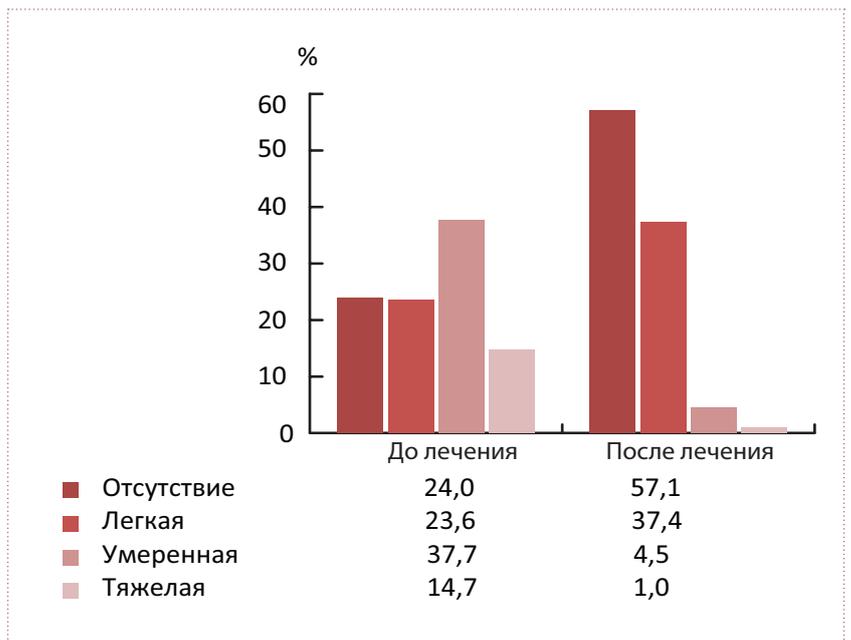


РИС. 1. ЧАСТОТА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ДИСПАРЕУНИИ ДО И В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ $p < 0,001$



РИС. 2.
ЧАСТОТА И ИНТЕНСИВНОСТЬ СУХОСТИ ВЛАГАЛИЩА
ДО И В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ
p < 0,001



РИС. 3.
ЧАСТОТА И ИНТЕНСИВНОСТЬ ЖЖЕНИЯ ВО ВЛАГАЛИЩЕ ПЕРЕД
И В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ
p < 0,001

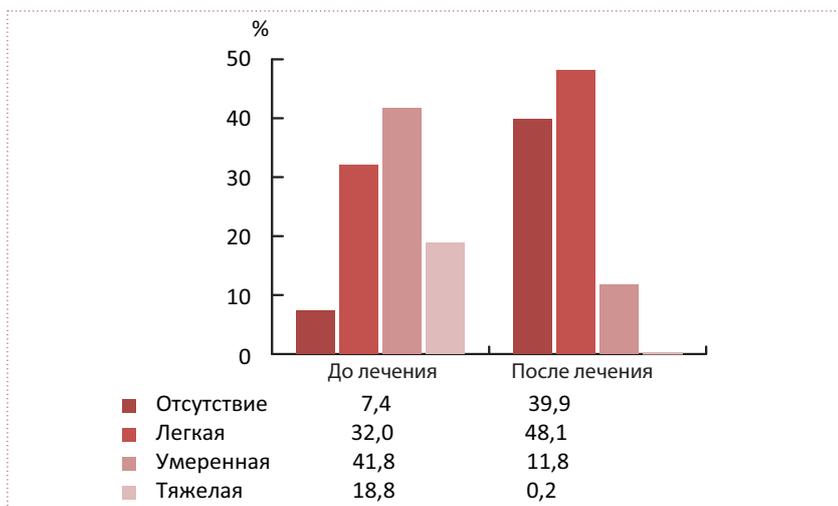


РИС. 4.
ЧАСТОТА НОРМАЛЬНОГО ВИДА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ВЛАГАЛИЩА И АТРОФИИ ВЛАГАЛИЩА (ЛЕГКОЙ, УМЕРЕННОЙ
И ТЯЖЕЛОЙ) ДО И В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ
p < 0,001

Цель терапии эстрогенами заключается в улучшении или устранении симптоматики, наблюдаемой при данном типе патологии вульвовагинальной области. В лечении атрофических вагинитов часто используют интравагинальный путь введения лекарственных средств. До недавнего времени считалось, что такой путь введения эстрогенов дает только местный эффект при отсутствии системного действия. Появление более чувствительных методов, определяющих минимальные концентрации эстрогенов в периферической крови, позволяют констатировать тот факт, что при вагинальном применении препаратов происходит их абсорбция, и что вагинальный путь является важным для абсорбции стероидных гормонов. **Предыдущие исследования проместрина в капсулах показали, что данное лекарственное средство улучшает клиническую картину и цитологию при атрофии влагалища без модификации уровней фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и эстрадиола в плазме крови, подтверждая, таким образом, отсутствие системных эффектов молекулы [8, 10-14].**

Проместрин состоит из одной молекулы эстрадиола, имеющей один функциональный эфир в позиции 17, а другой (пропил) – в позиции 3. Это изменение оригинальной молекулы эстрадиола придает молекуле проместрина особые свойства – быть активной *in situ* и объясняет отсутствие его способности вызывать системные эффекты. В нашем предыдущем исследовании мы установили существенную регрессию цитологических признаков патологии к 20-му дню применения проместрина, хотя лечение было продлено до 60 сут. В данном исследовании мы сократили период наблюдения до 20 дней, несмотря на тот факт, что различные формы атрофии влагалища и восстановление влагалищного эпителия требуют более длительного периода лечения.

Данное исследование четко продемонстрировало обратимость симптомов и улучшение внешнего вида слизистой влагалища у пациенток с атрофией, что согласуется с данными медицинской литературы [10-14]. Диспареуния, сухость и ощущение жжения в вульвовагинальной области (рис. 1-3) исчезли или уменьшились к концу периода наблюдения. Только у 5,5; 3,9 и 3,5% пациенток соответственно умеренные или тяжелые формы этих проявлений персистировали в конце лечения, тогда как в начале исследования эти формы наблюдались в 52,4; 71,5 и 53,2% случаев, что подтверждает значимость полученных результатов.

Кроме того, отмечено явное улучшение внешнего вида влагалища (рис. 4). В начале исследования нормальное состояние слизистой оболочки влагалища наблюдалось у 7,4% пациенток, к концу исследования – у 39,9%.

Наиболее значительные изменения имели место у женщин с тяжелой атрофией влагалища и составляли 18,8% случаев в начале лечения и только 0,2% – в конце. Это наблюдение показывает, что пациентки с более тяжелой картиной атрофии влагалища имели лучший ответ на лечение эстрогенами, которые назначали интравагинально.

Индекс атрофии влагалища (рис. 5) значительно снизился к концу периода лечения, что отражало общее улучшение состояния пациенток. Эффективность была отличной в 40,9% случаев, хорошей – в 47,1%, умеренной – в 10,7% и плохой – в 1,3%. В то же время переносимость препарата была хорошей в 92% случаев, умеренной – в 6,8% и плохой – в 1,2% (рис. 6).

Благодаря особому свойству практически не абсорбироваться через эпителиальную выстилку влагалища проместрин отличается от других известных антиатрофических препаратов местного действия, использование которых всегда сопровождается абсорбцией во влагалище [6, 15-17].

Благодаря отсутствию системного действия и хорошей эффективности при атрофии влагалища проместрин можно использовать в лечении различных форм атрофии, особенно если необходимо избежать системного действия эстрогенов или побочных эффектов у пациенток, уже получающих системную заместительную терапию эстрогенами.

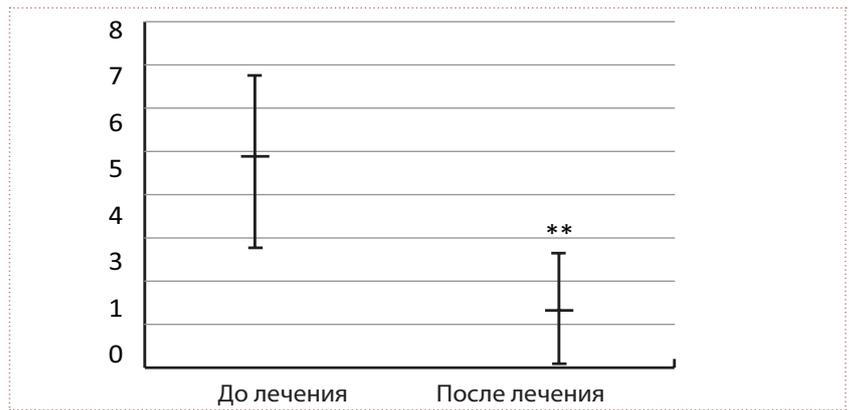


РИС. 5. ОЦЕНКА ОБЩЕГО СРЕДНЕГО БАЛЛА ИНДЕКСА АТРОФИИ ВАГЛИЩА У ПАЦИЕНТОК (M ± ДИ) ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ

**p < 0,001

M – средняя величина

ДИ – доверительный интервал

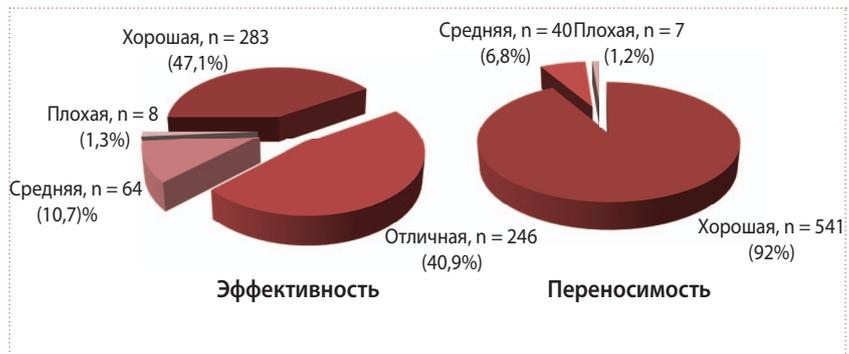


РИС. 6. ОБЩАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ В КОНЦЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРОМЕСТРИНОМ

ЛИТЕРАТУРА

1. Semmens J.P., Wagner C. Estrogen deprivation and vaginal function in post- menopausal women. // *Jama*. – 1982. – Vol. 248. – P. 445.
2. Iosif C., Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1984. – Vol. 63. – P. 257-260.
3. Berg C. et al. Climateric symptoms among women aged 60–62 in Linköping, Sweden, in 1906 // *Maturitas*. – 1988. – Vol. 10. – P. 193–199.
4. Wurch T.H.A. et al. Interet du promestriene dans le traitement de la vaginite atrophique postmenopausique. // *Gynecologie*. – 1981. – Vol. 32. – P. 551.
5. Schiff I. et al. Vaginal absorption of estrone and 17 beta estradiol // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol. 28. – P. 1063.
6. Rigg L.A. et al. Absorption of estrogens from vaginal creams // *N. Engl. J. Med.* – 1978. – Vol. 298. – P. 195.
7. Wolf J.P. et al. Absence of systemic hormonal effects in an estradiol diether topically active on the vaginal mucosa // *Maturitas*. – 1962. – Vol. 4. – P. 239.
8. Wehba S. et al. Uso do pro-mestriene por via vaginal. Avaliacao da colpocitologia hormonal, dos niveis plasmaticos de gonadotrofinas estradiol em mulheres na menopausa. Analise da eficacia e tolerabilidade // *J. Bras. Ginecol.* – 1991. – Vol. 101. – P. 1.
9. Semmens J.P., Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in post- menopausal women // *Jama*. – 1982. – Vol. 48. – P. 445.

10. Villani L. et al. Troubles trophiques en gynecologie du trosieme age // *Medicine et 3-e Age*. – 1978. – Vol. 1. – P. 315.

11. Guichard M. Interel du promestriene dans les dyspareunies et anorgasmies feminines // *Sexologie*. – 1978. – Vol. 7.

12. Turdjman G. Y-a-t-il un traitement local des dyspareunies et de la secheresse vaginale? // *Cah. Sexol. Clin.* – 1978. – Vol. 4. – P. 22.

13. Palacios S.J. et al. Local and systemic effects after the intravaginal administration of estrogens (promestrien) in menopausal women: World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Berlin (West) // *Arch. Gynecol.* – 1985. – Vol. 237. – P. 152.

14. Romanini C. et al. Traitement prolongé de la vaginite atrophique par promestriene. Resultats. Tolerance // *Gynécologie*. – 1980. – Vol. 31. – P. 627.

15. Deutsch S.I. Ossowski R., Benjamin I. Comparison between degree of systemic absorption of vaginally and orally administered estrogens at different dose levels in postmenopausal women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1981. – Vol. 139. – P. 967.

16. Mandel F.P. et al. Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens at different dose levels in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1983. – Vol. 57. – Vol. 133.

17. Brown K.H., Hamond C.B. Urogenital atrophy // *Em.: Grambrell R.O. Obstetrics and gynecology clinics of North America. The menopause*. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1987. – P. 13.

□