

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕНІТОУРИНАРНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.46.8-18>



Ю.П. ВДОВИЧЕНКО

д. мед. н., професор,
член-кореспондент НАМН України,
перший проректор Національної
медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика, заслужений
лікар України
ORCID: 0000-0001-5768-0973

О.О. ЄФІМЕНКО

к. мед. н., ст. наук. співробітник
відділення ендокринної гінекології
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України»
ORCID: 0000-0003-1228-0911

Н.Ю. ПЕДАЧЕНКО

д. мед. н., професор кафедри
акушерства, гінекології та
перинатології НМАПО
ім. П.Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-0821-2943

О.І. ЯЦИНА

к. мед. н., заступник директора
Національного інституту раку з
лікувально-координаційної роботи,
заслужений лікар України
ORCID: 0000-0003-3081-9933

Контакти:

Єфіменко Ольга Олексіївна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», відділення
ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Актуальність проблеми якості життя жінок обумовлена тим, що приблизно 10% популяції складають жінки, старші за 40 років. Цей вік, що має започатковувати період, коли жінка стає Жінкою з великою літери – тобто знаходиться на піку витривалості, працездатності, сексуальності, може сповна зібрати плоди своєї праці, дуже часто затьмарюється неприємними симптомами, що можуть не лише зіпсувати день, а й призвести до депресивного епізоду. За даними літератури, кожна жінка третину свого життя проживає в гіпоестрогенному стані, які клінічно проявляється клімактеричним синдромом (КС). Відомо, що фізіологічні зміни, які спостерігаються в менопаузальному періоді, пов'язані зі згасанням яєчникової функції і проявляються у прогресуючому зниженні концентрації естрадіолу, антимюллерового гормону, інгібіну В з одночасним підвищенням рівня фолікулоstimулюючого гормону. КС має три складові – вазомоторні симптоми (приливи, пітливість, коливання артеріального тиску), психопатологічні симптоми (порушення сну, зміни настрою, депресія, суб'єктивні скарги на порушення пам'яті, когнітивна дисфункція), урогенітальні симптоми й ознаки сексуальної дисфункції (сухість і свербіння піхви, нетримання сечі, диспареунія, аноргазмія) [6, 7].

За результатами масштабного дослідження REVIVE (Real Women's Views of Treatment Option for Menopausal Vaginal changes) (2016), кожна третя із 3046 залучених до нього жінок вказувала, що симптоми вульвовагінальної атрофії (ВВА) заважають отримувати задоволення від життя [10].

Більшість жінок із рівнем естрадіолу в сироватці менше за 50 пг/мл страждають на вагінальну сухість та болісність при статевому акті, а при рівні менше ніж 35 пг/мл відмічається суттєве зниження статевої активності [2].

Зі зменшенням естрогенної насиченості слизова оболонка піхви стає менш складчастою та соковитою, вона стоншується, стає вразливою до механічних пошкоджень і сприйнятливою до інфекційних агентів (рівень рН підвищується до 6–8). На додаток з'являються подібні зміни у тканинах сечо-

вого міхура, уретри, у м'язах та зв'язковому апараті малого таза. В результаті виникають проблеми, які напряду пов'язані з розвитком порушень сечостатевої сфери. Нетримання сечі є симптомом, що поступово прогресує з віком і справляє особливо негативний вплив на психоемоційний стан жінки. Дані крос-секційних досліджень свідчать, що пік нетримання сечі припадає на період між 45 та 55 роками – 60% жінок мають помірний ступінь прояву нетримання сечі, 5% – тяжкий [13].

Нетримання сечі як прояв генітоуринарного синдрому менопаузи (ГСМ) обтяжує перебіг КС, чим знижує якість життя на 26,0% при середньому ступені тяжкості та на 70,5% при важкому [12].

За таких умов у жінки складається відчуття неповноцінності з формуванням депресивного стану. Негативне коло замикається останнім ланцюгом – практичною відсутністю відвертого діалогу між жінкою із ГСМ та лікарями. Міжнародним дослідженням Women's Voices in the Menopause (2010) показано, що тільки 30% жінок із 4246 опитаних готові обговорювати з фахівцями проблемні питання [10]. Таким самим за величиною виявився показник, отриманий у популяційному дослідженні «Жіночність майбутнього», що триває в Україні з 2017 року, в яке увійшло 30 тис. жінок [1].

На відміну від вазомоторної симптоматики, з плином часу та переходом у постменопаузу урогенітальні розлади тільки посилюються. Підраховано, що в період від 1 до 6 років після менопаузи на вагінальну та вульварну атрофію страждають від 64 до 85% жінок [8]. Північноамериканське товариство менопаузи (North American Menopause Society, NAMS) та Міжнародне товариство з вивчення жіночого сексуального здоров'я (International Society for the Study of Women's Sexual Health, ISSWSH) запропонувало замінити попередню назву «вульвовагінальна атрофія» на ГСМ через те, що цей термін недостатньо повно охоплює весь спектр симптомів, а також має описовий характер і не є прийнятним для ЗМІ та широкого загалу. На нашу думку, роль просвітницької кампанії серед населення, зняття табуованості

з теми жіночого здоров'я та вікових змін є запорукою збільшення кількості своєчасних звернень за професійною допомогою та ефективної терапії.

Процеси, що стоять за порушенням регенерації епітелію слизової оболонки вульви та піхви, крім гіперестрогенії, відомі – це зниження мітотичної активності базального та парабазального шару клітин і чутливості рецепторного апарату до ендогенної стимуляції. Оскільки піхва, уретра, сечовий міхур та нижня третина сечоводів спільно розвиваються з урогенітального синуса, це пояснює наявність рецепторів як до естрогенів та прогестерону, так і до андрогенів у слизовій оболонці, судинних сплетіннях та зв'язковому апараті перелічених структур.

Саме тому, консультуючи жінку в періоді перименопаузи, необхідно приділяти увагу всім аспектам КС та наполегливо проводити опитування. Завдяки розробленим опитувальникам жінка може уникнути необхідності говорити на неприємні теми. Відповідно, це суттєво зменшить відсоток невірно інтерпретованих скарг, симптомів та анамнезу.

На сьогодні в клінічній практиці існують достатньо широко опрацьовані методи діагностики проявів КС, що сприяють вибору патогенетично обґрунтованого лікування. Варто вказати й на значний арсенал сучасних терапевтичних можливостей для лікування клімактеричних розладів та зокрема ГСМ. Згідно з клінічними рекомендаціями, до найбільш поширених та ефективних терапевтичних підходів належить системна чи місцева гормонотерапія. Саме тому особливо актуальним є питання диференційованого, персоналізованого підходу до вибору оптимального методу лікування. З огляду на віковий контингент жінок є очевидним визначальне значення обґрунтованого підходу до обрання адекватної максимальної результативної схеми терапії з найбільш сприятливим профілем ризику.

Наразі ведуться активні розробки з дослідження впливу терапії андрогенами, зокрема дегідроепіандростерону, на ступінь проявів КС, в тому числі на усунення симптомів ВВА [8].

Андрогени чинять позитивний вплив на симптоми ГСМ, а саме:

- 🔴 підвищують товщину та зволоження епітелію;
- 🔴 підвищують щільність колагенових волокон і товщину базального шару клітин;
- 🔴 стимулюють розвиток м'язового шару стінки піхви і нервових закінчень;
- 🔴 підвищують кількість рецепторів до андрогенів у всіх шарах стінки піхви.

Саме тому ми обрали досліджуваним препаратом для менопаузальної гормональної терапії (МГТ) засіб, до складу якого входить естрадіолу валерат та левоноргестрел. Адже левоноргестрел, як гестаген з остаточною андрогенною активністю, має ряд переваг щодо впливу на морфофункціональний стан урогенітального тракту в жінок із ГСМ. Крім того, естрадіолу валерат позитивно впливає на велику кількість естрогенових рецепторів в урогенітальному тракті жінок, які потерпають від естрогенного дефіциту в перименопаузі, що в свою чергу призводить до розвитку генітоуринарного синдрому та ВВА.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою нашого дослідження було порівняння клінічної ефективності препарату, що містить естрадіолу валерат 2 мг та левоноргестрел 0,15 мг (клімонорм, виробництво Alvogen IPCo Sarl, Люксембург), як монотерапії в жінок з нетриманням сечі, наявністю гіперактивного сечового міхура та ВВА із традиційним застосуванням препарату, що містить мірабегрон (бетміга, виробництво Astellas Pharma Europe BV, Нідерланди), а також із комбінованим лікуванням (клімонорм і бетміга).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перед початком дослідження було проведено обстеження 135 жінок віком 40–50 років, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», щодо прийнятності призначення їм МГТ. Жінкам було проведено загальний та гінекологічний огляди, мамографію, УЗД органів малого таза, взято PAP-тест методом рідинної цитології.

За результатами обстеження в дослідження було включено 90 жінок. Методом рандомізації пацієнтки були розділені на 3 рівні групи, до яких було застосовано різні типи лікування:

- 🔴 I група отримувала М-холінолітик мірабегрон, що входить до складу препарату бетміга;
- 🔴 II група отримувала мірабегрон та комбінований препарат циклічної МГТ, що містить 2 мг естрадіолу валерату + 2 мг естрадіолу валерату/0,15 мг левоноргестрелу (клімонорм);
- 🔴 III група отримувала лише препарат МГТ.

Для визначення важкості менопаузальної симптоматики та її динаміки упродовж лікування було використано шкалу MRS (Menopause Rating Scale). MRS офіційно стандартизована відповідно до психометричних правил та поділена на три незалежні частини: психологічна, сомато-вегетативна і сечостатева субшкали (табл. 1) [5].

Також використовувалась п'ятибальна шкала Барлоу, що дає можливість оцінити вплив вульвовагінальної симптоматики на якість життя (табл. 2).

Для об'єктивації скарг було використано оцінювання стану слизової оболонки піхви шляхом огляду в дзеркалах та вимірювання рН вагінальних виділень відповідно до індексу вагінального здоров'я (ІВЗ) (табл. 3).

Опитування та оцінка ІВЗ здійснювались до початку лікування, а також протягом 1, 3 і 6 місяців терапії. Урофлоурометрія проводилась на установці Dantec: Urolyn 1000.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передусім варто вказати на подібність відібраних груп за порівнювальними вихідними даними, що відповідає принципам доказовості і забезпечує достовірність отриманих висновків.

У таблиці 4 наведені кількісні показники урофлоурометрії жінок менопаузального віку безпосередньо перед лікуванням та через 1, 3 і 6 місяців диференційованої терапії.

Про ефективність проведеного диференційованого лікування свідчить поліпшення показників вже через 1 міс терапії: збільшення тривалості сечовипускання (TQ) у пацієн-

Таблиця 1. Шкала MRS для оцінки симптомів менопаузи, бали

Симптоми	Немає симптому	Виражений незначно	Виражений помірно	Значно виражений	Надзвичайно виражений
1. Напади відчуття жару, пітливості (епізоди пітливості)	0	1	2	3	4
2. Неприємні відчуття в ділянці серця (незвичне відчуття серцебиття, порушення серцевого ритму, прискорення серцебиття, відчуття стиснення в грудній клітці)	0	1	2	3	4
3. Проблеми зі сном (важкість засинання, прокидання вночі, завчасне прокидання)	0	1	2	3	4
4. Депресивний настрій (відчуття пригнічення, суму, плаксивість, відсутність мотивації, зміни настрою)	0	1	2	3	4
5. Дратівливість (знервованість, внутрішня напруга, агресивність)	0	1	2	3	4
6. Відчуття стурбованості (внутрішній неспокій, панічний настрій)	0	1	2	3	4
7. Відчуття фізичного та психічного виснаження (зниження загальної працездатності, погіршення пам'яті, послаблення концентрації уваги, забудькуватість)	0	1	2	3	4
8. Проблеми зі статевим життям (зміна сексуального бажання, сексуальної активності та задоволення від сексу)	0	1	2	3	4
9. Проблеми із сечовиділенням (важкість сечовиділення, часта необхідність сечовиділення, нетримання сечі)	0	1	2	3	4
10. Сухість слизової оболонки піхви (відчуття сухості та печіння в піхві, важкість проведення статевого акту)	0	1	2	3	4
11. Неприємні відчуття у суглобах та м'язах (біль у суглобах, скарги, подібні до ревматизму)	0	1	2	3	4

Таблиця 2. Шкала Барлоу

Бал	Інтенсивність симптому
1	Мінімальні порушення, які не впливають на повсякденне життя
2	Дисконфорт, що періодично впливає на повсякденне життя
3	Помірні рецидивуючі порушення, що впливають на повсякденне життя
4	Виражені порушення, що постійно впливають на повсякденне життя
5	Критичні порушення, що заважають нормально жити

Таблиця 3. Індекс вагінального здоров'я (G. Vochman)

Бал	Значення індексу	Еластичність	Трансудат	pH	Цілісність епітелію	Вологість
1	Найвищий ступінь атрофії	Відсутня	Відсутній	> 6,1	Петехії, кровоточивість	Виражена сухість, поверхня запалена
2	Виражена атрофія	Слабка	Мізерний, поверхневий, жовтий	5,6–6,0	Контактна кровоточивість	Виражена сухість, поверхня не запалена
3	Помірна ступінь атрофії	Середня	Поверхневий, білий	5,1–5,5	Кровоточивість при скарифікації	Мінімальна
4	Слабкий ступінь атрофії	Добра	Помірний, білий	4,7–5,0	Не рихлий, тонкий епітелій	Помірна
5	Норма	Відмінна	Достатній, білий	< 4,6	Нормальний	Нормальна

Таблиця 4. Динаміка показників урофлоуретрії в жінок менопаузального віку в залежності від схем лікування, M ± m

Показники	Групи спостереження								
	I (n = 30)			II (n = 30)			III (n = 30)		
	TQ	Q max	V comp	TQ	Q max	V comp	TQ	Q max	V comp
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
До лікування	7,1 ± 0,2	34,5 ± 0,5	97,7 ± 5,2	6,8 ± 0,5	36,1 ± 0,4	103 ± 3,5	7,3 ± 0,3	33,9 ± 0,7	99,7 ± 5,8
Через 1 міс терапії	8,0 ± 0,1*	31,3 ± 0,3*	136,2 ± 2,9*	8,6 ± 0,2 ^{Δ*}	30,5 ± 0,4 ^{Δ*}	140,1 ± 4,1 ^{Δ*}	7,8 ± 0,1*	32,0 ± 0,4*	133,4 ± 3,7*
Через 3 міс терапії	8,5 ± 0,2	30,7 ± 0,2	139,6 ± 4,8	8,7 ± 0,4	29,7 ± 0,6 ^Δ	138,8 ± 4,1 ^Δ	8,2 ± 0,4	31, ± 0,8	130,1 ± 1,8
Через 6 міс терапії	8,1 ± 0,3*	31,8 ± 0,5*	135,2 ± 2,8 ^{Δ*}	8,6 ± 0,1 ^{Δ*}	30,2 ± 0,8 ^{Δ*}	139,8 ± 3,3 ^{Δ*}	7,9 ± 0,3*	32,7 ± 0,7	123,6 ± 4,0*

TQ – тривалість сечовипускання, сек; Q max – максимальна швидкість потоку сечі, мл/с; V comp – об'єм виділеної сечі, мл

* різниця між показниками достовірна;

^Δ p_{4-1,4-7} < 0,05; p₆₋₉ < 0,05; p_{3-9,6-9} < 0,05; p₅₋₈ < 0,05

Таблиця 5. Вираженість проявів КС у динаміці на фоні диференційованого лікування відповідно до шкали MRS, бали (M ± m)

Групи	До початку лікування	Через 1 міс терапії	Через 3 міс терапії	Через 6 міс терапії
I (n = 30)	34,37 ± 4,02	32,05 ± 3,53	28,32 ± 3,38	24,16 ± 2,54**
II (n = 30)	36,03 ± 0,35	30,24 ± 3,12	11,61 ± 1,57*	10,05 ± 1,01**
III (n = 30)	35,16 ± 1,27	31,14 ± 2,48	13,15 ± 2,23*	12,48 ± 2,15**

* різниця достовірна в порівнянні з показником, отриманим за 1 міс лікування (p < 0,05);

** різниця достовірна в порівнянні з даними, отриманими до початку лікування (p < 0,05)

ток I групи – з $7,1 \pm 0,2$ до $8,0 \pm 0,1$ сек, III групи – з $7,3 \pm 0,3$ до $7,8 \pm 0,1$ сек, в II групі – з $6,8 \pm 0,5$ до $8,6 \pm 0,2$ сек та об'єму сечовипускання (V comp) у I групі жінок з $97,7 \pm 5,2$ до $136,2 \pm 2,9$ мл, у III групі – з $99,7 \pm 5,8$ до $133,4 \pm 3,7$ мл і в II групі – з $103 \pm 3,5$ до $140,1 \pm 4,1$ мл. Позитивних змін протягом місяця лікування зазнала максимальна швидкість потоку сечі (Q max): у I групі з $34,5 \pm 0,5$ до $31,3 \pm 0,3$ мл/с, у III групі – з $33,9 \pm 0,7$ до $32,0 \pm 0,4$ мл/с, у II групі – з $36,1 \pm 0,4$ до $30,5 \pm 0,4$ мл/с ($p_{1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-16, 17-18} < 0,05$).

Вищевказані дані свідчать, що найкращих результатів лікування ГСМ можна досягти, використовуючи комбіновану терапію, що включає системну МГТ та М-холінолітичний препарат.

Стосовно впливу на патологічні прояви КС в цілому, за даними шкали MRS найкращі результати, як і очіку-

валось, були отримані в групах, що використовували МГТ як системну терапію. При цьому саме поєднання МГТ з мірабегроном призводило до найбільш швидкої редукції патологічної симптоматики (табл. 5) – стійкого терапевтичного ефекту вдалось досягти вже на третій місяць лікування (з $36,03 \pm 0,35$ до $11,61 \pm 1,57$ балу, $p < 0,05$). Варто зазначити, що монотерапія МГТ також продемонструвала свою ефективність – від початкових $35,16 \pm 1,27$ балу MRS до $13,5 \pm 2,23$ балу через 3 місяці терапії ($p < 0,05$), що, однак, не сягало рівня, отриманого завдяки комплексній терапії. Заклучне опитування, проведене через 6 місяців диференційованого лікування, виявило, що ефекту тією чи іншою мірою було достовірно досягнуто в усіх досліджуваних групах (динаміка відображена на рис. 1).

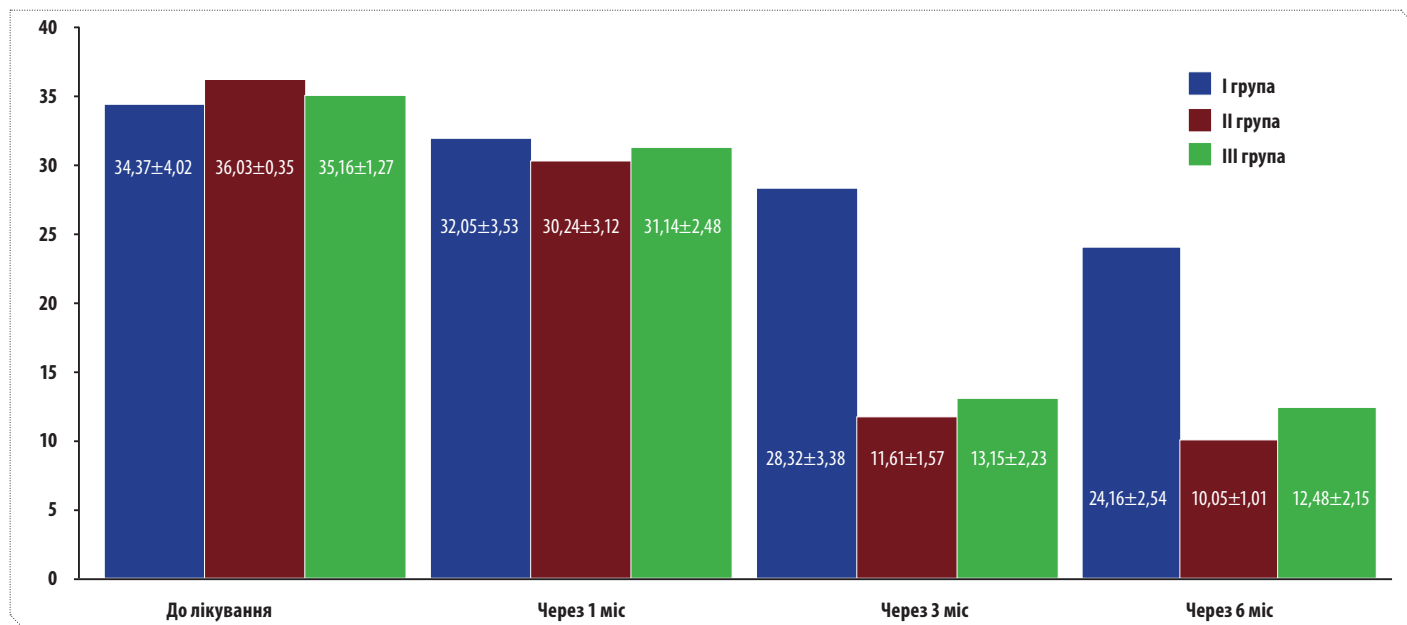


Рисунок 1. Динаміка вираженості проявів КС упродовж комбінованого лікування згідно зі шкалою MRS, бали

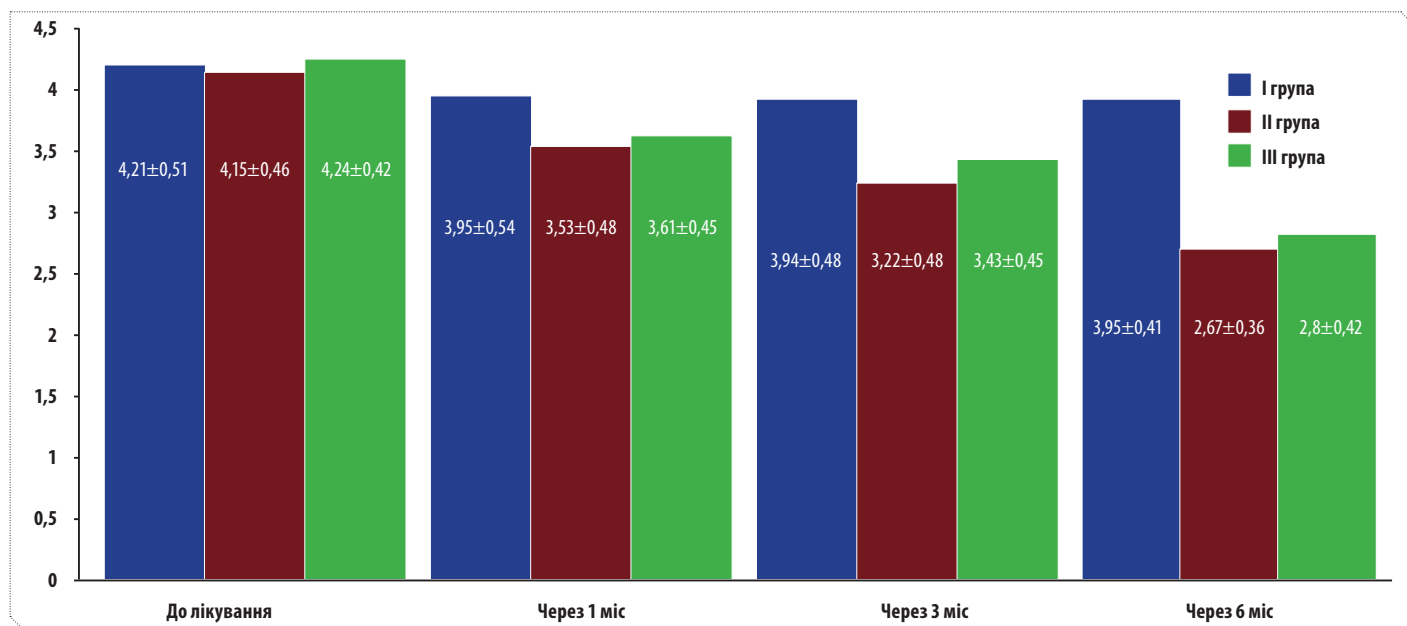


Рисунок 2. Динаміка впливу ВВА на якість життя досліджуваних жінок відповідно до шкали Барлоу, бали

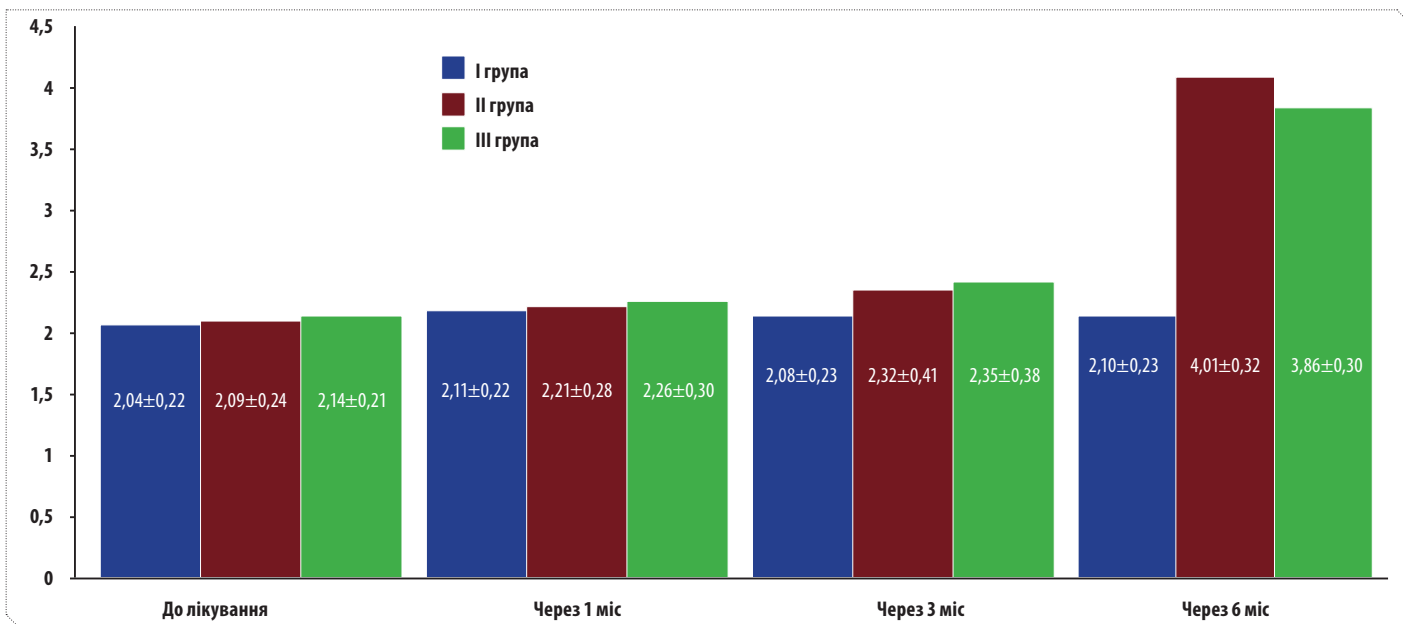


Рисунок 3. Динаміка стану слизової оболонки піхви в досліджуваних жінок протягом комбінованого лікування на основі розрахунку IB3, бали

Що стосується впливу на показники ВВА згідно зі шкалою Барлоу (табл. 6), достовірне покращення симптоматики отримано при поєднаному застосуванні МГТ та мірабегрону в II групі (4,15 ± 0,46 балу до початку лікування проти 2,67 ± 0,36 балу через 6 міс терапії, $p < 0,05$). Незначно відстає від цього показника монотерапія МГТ – 2,8 ± 0,42 балу через рік терапії, $p < 0,05$). Як видно з рисунку 2, у I групі призначений препарат не поліпшив якості життя в жінок із ГСМ.

Та ж сама тенденція відмічається при спостереженні змін показника IB3. За 6 міс порівняно з монотерапією МГТ (показник підвищився з 2,14 ± 0,21 балу до лікування та до 3,86 ± 0,30 балу через 6 міс, $p < 0,05$) та мірабегроном (підви-

щення з 2,04 ± 0,22 до 2,1 ± 0,23 балу відповідно) лідируючу позицію займає комбіноване лікування, яке дозволило достовірно підвищити показник IB3 з 2,09 ± 0,24 до 4,01 ± 0,32 за 6 місяців лікування ($p < 0,05$) (табл. 7). Варто відзначити, що, як і при оцінці індексу Барлоу, монотерапія МГТ мала незначно слабший ефект (рис. 3).

ВИСНОВКИ

1. Вплив ГСМ на якість життя сучасної жінки залишається недооціненим у зв'язку із тим фактом, що більшість жінок в нашій країні замовчують існування менопаузальних проблем, виходячи з особистої сором'язливості та культурних традицій. Тому застосування спеціальних опитувальників, що

виявляють наявність ГСМ, вкрай необхідне при встановленні відповідного діагнозу.

2. На сьогодні не існує чітких алгоритмів щодо лікування нетримання сечі та гіперактивного сечового міхура в жінок перименопаузального віку, особливо при ГСМ у складі КС середнього та тяжкого ступеня, що потребують призначення системної МГТ.

3. Отримані нами дані ще раз підтвердили доцільність системного призначення комбінованого естроген-гестагенного препарату в лікуванні КС у жінок та його ефективність у терапії ГСМ, а саме ВВА, завдяки залишковій андрогенній дії левоноргестрелу, що входить до його складу.

Таблиця 6. Динаміка вираженості ВВА на фоні комплексного лікування за шкалою Барлоу, бали (M ± m)

Групи	До початку лікування	Через 1 міс терапії	Через 3 міс терапії	Через 6 міс терапії
I (n = 30)	4,21 ± 0,51	3,95 ± 0,54	3,94 ± 0,48	3,95 ± 0,41
II (n = 30)	4,15 ± 0,46	3,53 ± 0,48	3,22 ± 0,48	2,67 ± 0,36*
III (n = 30)	4,24 ± 0,42	3,61 ± 0,45	3,43 ± 0,45	2,8 ± 0,42*

* різниця достовірна в порівнянні з даними до початку лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 7. Вираженість проявів урогенітальних розладів в динаміці на фоні комплексного лікування на основі розрахунку IB3, бали (M ± m)

Групи	До початку лікування	Через 1 міс терапії	Через 3 міс терапії	Через 6 міс терапії
I (n = 30)	2,04 ± 0,22	2,11 ± 0,22	2,08 ± 0,23	2,1 ± 0,23
II (n = 30)	2,09 ± 0,24	2,21 ± 0,28	2,32 ± 0,41	4,01 ± 0,32**
III (n = 30)	2,14 ± 0,21	2,26 ± 0,3	2,35 ± 0,38	3,86 ± 0,30**

* різниця достовірна в порівнянні з показником через 3 місяці лікування ($p < 0,05$);
 ** різниця достовірна в порівнянні з даними до початку лікування ($p < 0,05$)

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

INTRODUCTION

The relevance of the women's life quality problem is due to the fact that approximately 10% of the population is females aged 40+. This age that should be a period when a woman becomes a Woman with a capital letter at the peak of her endurance, efficiency, sexuality, can fully gather the fruits of her labor, often overshadowed by unpleasant symptoms that can not only spoil the day, but also lead to a depressive episode. According to the literature, every woman lives a 1/3 of her life in a hypoestrogenic state, which is clinically manifested by climacteric syndrome (CS). It is known that the physiological changes that are observed in the menopausal period are associated with the fading of ovarian function and manifested by a progressive decrease in the concentration of estradiol, anti-Mullerian hormone, inhibin B with a simultaneous rise of the follicle stimulating hormone level. CS consists of 3 components – vasomotor symptoms (flushes, sweating, fluctuations in blood pressure), psychopathological symptoms (insomnia, mood changes, depression, subjective complaints of memory impairment, cognitive dysfunction) and urogenital symptoms and sexual disorders (dryness and vagina itching, urinary incontinence, dyspareunia, anorgasmia) [6, 7].

According to the results of a large-scale REVIVE study (Real Women's Views of Treatment for Menopausal Vaginal changes), every third of 3046 women involved in it indicated that the symptoms of vulvovaginal atrophy (VVA) make it difficult to enjoy life [10].

Most women with serum estradiol levels less than 50 pg/ml suffer vaginal dryness and soreness during intercourse and at levels less than 35 pg/ml sexual activities is a significant decrease [2].

With a decrease in estrogen saturation, vaginal mucosa becomes less folded and juicy, thinner and vulnerable to mechanical damage also susceptible to infectious agents (the pH rises to 6–8). The same changes are going on in the tissues of the bladder, urethra, muscles and ligaments of the pelvis. Symptom that has a particularly negative impact on the psycho-emotional state and gradually progresses with age is urinary incontinence. Data from cross-sectional studies indicate that the onset of urinary incontinence occurs between 45 and 55 years – 60% of women of this

age have a moderate degree of manifestation of urinary incontinence, 5% have severe [13].

Different types of urinary incontinence as a manifestation of genitourinary syndrome of menopause (GSM), burden the CS, reducing quality of life with moderate severity by 26.0%, with severe by 70.5% [12].

Under these conditions a feeling of inferiority with the formation of depressive states can develop. The negative circle closes with the last link – practically the lack of frank dialogue between a woman with GSM and her doctor. The international research Women's Voices in the Menopause showed that only 30% of 4246 respondents were ready to discuss problematic issues with specialists [10]. The same data turned out to be the same in terms of the population survey Femininity of the Future, which has been taking place in Ukraine since 2017, which included 30 000 of women [1].

In contrast to vasomotor symptoms over time and the transition to postmenopause urogenital disorders only intensify. It is estimated that from 1 to 6 years after menopause 64–85% of women suffer from vaginal and vulvar atrophy [8]. The North American Menopause Society (NAMS) and the International Community for the Study of Female Sexual Health (ISSWSH) have proposed replacing the former name of the genitourinary syndrome of menopause “vulvovaginal atrophy” because this term is not fully describes the whole range of symptoms and is also descriptive and not acceptable to the media and the general public. In our opinion, the role of the educational campaign among the population, the removal of taboo on women's health and age-related changes is a key to an increase in timely requests for professional help and effective therapy.

The processes behind the disruption of the regeneration of the epithelium of the mucous membrane of the vulva and vagina, in addition to hyperestrogenism are well known – reduction in the mitotic activity of the basal and parabasal cell layer and the sensitivity of the receptors to endogenous stimulation. As long as the vagina, urethra, bladder, and the lower third of the ureters commonly originate from the urogenital sinus, this explains the presence of receptors for estrogen, progesterone and androgens in the mucosa, plexuses of blood vessels, and ligamen-

Y.P. VDOVYCHENKO

MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, first vice rector of P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education, Honoured Doctor of Ukraine
ORCID: 0000-0001-5768-0973

O.O. YEFIMENKO

PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI “O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine”
ORCID: 0000-0003-1228-0911

N.Y. PEDACHENKO

MD, professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education
ORCID: 0000-0002-0821-2943

O.I. IATSYNA

PhD, Deputy Director on medical coordination work, National Cancer Institute, Honored Doctor of Ukraine
ORCID: 0000-0003-3081-9933

Contacts:

Olha O. Yefimenko
SI “O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine”
Endocrine Gynecology Department
04050, Kyiv, Maiborody str., 8
tel.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

tous apparatus of these structures. That is why, in counseling a woman during the perimenopause, it is necessary to pay attention to all aspects of the CS and conduct a survey persistently. Thanks to questionnaires, it is possible to deprive a woman of the need for pronouncing unpleasant topics, and, accordingly, the misstatement of complaints, anamnesis and symptoms.

Today in clinical practice there are widely developed methods for diagnosing manifestations of CS, which contribute for making decision of pathogenically substantiated treatment. It is worth pointing out a significant arsenal of modern therapeutic opportunities for the treatment of menopausal disorders and, GSM in particular.

According to clinical recommendations, systemic or local hormone therapy is the most common and effective therapeutic approach. That is why the question of a differentiated personified approach to the choice of the optimal preparation becomes especially relevant. Given the age-specific contingent of women, the decisive importance of a sound approach to choosing an adequate, most effective scheme with the most favorable risk profile becomes obvious.

Studies are underway to investigate the effect of androgen therapy, in particular dehydroepiandrosterone, on the degree of manifestations of the CS, in particular, on the elimination of symptoms of VVA [8].

Androgens cause a positive effect on the symptoms of GSM, namely:

- ☞ increase the thickness and hydration of the epithelium;
- ☞ increase the density of collagen fibers and the thickness of the basal cell layer;
- ☞ stimulate the development of the muscular layer of the vaginal wall and nerve endings;
- ☞ increase the number of androgen receptors in all layers of the vaginal wall.

That is why in our trial we chose drug for menopausal hormonal therapy (MHT), which includes estradiol valerate and levonorgestrel. After all, levonorgestrel as a gestagen with a residual androgenic activity has several advantages in influencing the morpho-functional state of the urogenital tract in women with GSM. In addition, the positive effect of estradiol valerate is an action on a large number of estrogen receptors in the urogenital tract in women suffering from estrogen de-

iciency in perimenopause, which in turn leads to the emergence of genitourinary syndrome and VVA.

STUDY AIM

The aim of our study was to compare the clinical efficacy of MHT containing 2 mg of estradiol valerate and 0.15 mg of levonorgestrel (climonorm, Alvogen IPCo Sarl, Luxemburg) as monotherapy in women with urinary incontinence, hyperactive bladder and VVA, and compare the results of treatment with the traditional use of the mirabegron (betmiga, Astellas Pharma Europe BV, the Netherlands), and the group receiving the combined treatment (climonorm and betmiga).

STUDY MATERIALS AND METHODS

Before the study began, 135 women aged 40–50 years who were undergoing inpatient or outpatient treatment in the Department of Endocrine Gynecology Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine were examined for acceptability of MHT – mammography, pelvic ultrasound, PAP test were performed. According to the survey, 90 women were selected.

Patients were randomized into 3 groups of 30 persons each, to which different types of treatment were applied:

- ☞ Group I received M-anticholinergic mirabegron (drug betmiga);
- ☞ Group II received mirabegron and a combined cyclic MHT preparation containing 2 mg of estradiol valerate + 2 mg of estradiol valerate/0.15 mg of levonorgestrel (climonorm);
- ☞ Group III received only MHT.

To determine the severity of menopausal symptoms and its dynamics in the treatment process, the Menopause Rating Scale (MRS) was used. MRS is officially standardized in accordance with the psychometric rules, and divided into three independent variables: psychological, somatovegetative, and urinary subscales (Table 1) [5].

A five-point Barlow scale was also used, which makes it possible to assess the impact of vulvovaginal symptoms on the life quality (Table 2).

For the objectification of complaints, assessments of the vaginal mucosa were used by examining the mirrors and measuring the pH of vaginal secretions in accordance with the vaginal health index (VHI) (Table 3).

Table 1. Menopause Rating Scale, score

Symptoms	None	Mild	Moderate	Severe	Very severe
1. Hot flushes, sweating (episodes of sweating)	0	1	2	3	4
2. Heart discomfort (unusual awareness of heartbeat, heart skipping, heart racing, tightness)	0	1	2	3	4
3. Sleep problems (difficulty in falling asleep, difficulty in sleeping through, waking up early)	0	1	2	3	4
4. Depressive mood (feeling down, sad, on the verge of tears, mood swings)	0	1	2	3	4
5. Irritability (feeling nervous, inner tension, feeling aggressive)	0	1	2	3	4
6. Anxiety (inner restlessness, feeling panicky)	0	1	2	3	4
7. Physical and mental exhaustion (general decrease in performance, impaired memory, decrease in concentration, forgetfulness)	0	1	2	3	4
8. Sexual problems (change in libido, in sexual activity and satisfaction)	0	1	2	3	4
9. Bladder problems (difficulty in urinating, increased need to urinate, bladder incontinence)	0	1	2	3	4
10. Dryness of vagina (sensation of dryness or vaginal burning, difficulty with sexual intercourse)	0	1	2	3	4
11. Joint and muscular discomfort (pain in the joints, rheumatoid complaints)	0	1	2	3	4

Table 2. Barlow scale

Score	Symptom intensity
1	Minimal lesions that do not affect everyday life
2	Discomfort that periodically affects everyday life
3	Moderate recurrent lesions affecting everyday life
4	Expressed lesions that constantly affect everyday life
5	Critical disorders that interfere with normal life

Table 3. Vaginal health index (G. Bochman)

Score	Meaning	Elasticity	Pooling of secretion	pH	Epithelial integrity	Moisture
1	Severe atrophy	None	None	>6.1	Petechiae	None, surface inflamed
2	Pronounced atrophy	Poor	Scant amount	5.6–6.0	Bleeds with light contact	None, surface not inflamed
3	Moderate atrophy	Fair	Superficial amount	5.1–5.5	Bleeds with scraping	Minimal
4	Mild atrophy	Good	Moderate amount or dryness	4.7–5.0	Non friable, thin epithelium	Moderate
5	Normal	Excellent	Normal amount	<4.6	Normal	Normal

Table 4. Dynamics of uroflowmetry in women of menopausal age depending on the treatment regimen. M ± m

Indicators	Groups								
	I (n = 30)			II (n = 30)			III (n = 30)		
	TQ	Q max	V comp	TQ	Q max	V comp	TQ	Q max	V comp
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Before treatment	7.1 ± 0.2	34.5 ± 0.5	97.7 ± 5.2	6.8 ± 0.5	36.1 ± 0.4	103 ± 3.5	7.3 ± 0.3	33.9 ± 0.7	99.7 ± 5.8
1 month after treatment	8.0 ± 0.1*	31.3 ± 0.3*	136.2 ± 2.9*	8.6 ± 0.2 ^Δ *	30.5 ± 0.4 ^Δ *	140.1 ± 4.1 ^Δ *	7.8 ± 0.1*	32.0 ± 0.4*	133.4 ± 3.7*
3 month after treatment	8.5 ± 0.2	30.7 ± 0.2	139.6 ± 4.8	8.7 ± 0.4	29.7 ± 0.6 ^Δ	138.8 ± 4.1 ^Δ	8.2 ± 0.4	31. ± 0.8	130.1 ± 1.8
6 month after treatment	8.1 ± 0.3*	31.8 ± 0.5*	135.2 ± 2.8 ^Δ *	8.6 ± 0.1 ^Δ *	30.2 ± 0.8 ^Δ *	139.8 ± 3.3 ^Δ *	7.9 ± 0.3*	32.7 ± 0.7	123.6 ± 4.0*

TQ urination time, sec; Q max – maximum flow rate of urine, ml/s; V comp – urine volume

* difference is significant between indicators;

^Δ p_{4-1,4-7} < 0.05; p₆₋₉ < 0.05; p_{3-9,6-9} < 0.05; p₅₋₈ < 0.05

Surveys and evaluation of the VHI were carried out before the start of treatment, as well as during 1, 3, 6 months of therapy. Uroflowmetry was performed on a Dantec installation: Uroflow 1000.

STUDY RESULTS AND ITS DISCUSSION

First of all, it should be pointed out that the selected groups are similar in terms of comparative initial data, which corresponds to the principles of evidence medicine and ensures the reliability of the findings.

Table 4 presents quantitative indicators of uroflowmetry of women of menopausal age before and within 1, 3, 6 months of differentiated therapy.

The effectiveness of the differentiated treatment is indicated by the improvement in the indicators in the 1 month after therapy: an increase in the duration of urination (TQ) in patients of Group I – from 7.1 ± 0.2 to 8.0 ± 0.1 sec, Group III – from 7, 3 ± 0.3 to 7.8 ± 0.1 sec, and in Group II – from 6.8 ± 0.5 to 8.6 ± 0.2 sec; and urination volume (V

comp) in Group I of women with 97, 7 ± 5.2 to 136.2 ± 2.9 ml, in Group III – from 99.7 ± 5.8 to 133.4 ± 3.7 ml and in Group II – from 103 ± 3.5 to 140, 1 ± 4.1 ml. During the 1 month of treatment positive changes underwent a maximum urine flow rate (Q max) – in the Group I from 34.5 ± 0.5 to 31.3 ± 0.3 ml/s, in Group III – with 33.9 ± 0.7 to 32.0 ± 0.4 ml/s, in Group II – from 36.1 ± 0.4 to 30.5 ± 0.4 ml/s. (p_{1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-16, 17-18} < 0.05).

The above data suggests that the best results in the treatment of genitourinary menopause syndrome can be achieved using a combination therapy, including systemic MGT and M-cholinolytic drug.

Regarding the effect on the pathological manifestations of CS according to the MRS scale, the best results, as expected, were obtained in the groups that used MHT as systemic therapy. At the same time, the combination of MHT with mirabegron had the highest rate of reduction of pathological symptoms (Table 5) – a persistent therapeutic effect was achieved already at 3 months of treatment (from 36.03 ± 0.35 to 11.61 ± 1.57 points, p < 0.05). It is worth noting that MHT monotherapy also demonstrated its effectiveness – from the initial 35.16 ± 1.27 MRS points to 13.5 ± 2.23 points after 3 months of therapy (p < 0.05), which, however, did not reach

Table 5. Expression of manifestations of CS in dynamics, against the background of differentiated treatment according to the MRS scale, points (M ± m)

Groups	Before treatment	1 month after treatment	3 month after treatment	6 month after treatment
I (n = 30)	34.37 ± 4.02	32.05 ± 3.53	28.32 ± 3.38	24.16 ± 2.54**
II (n = 30)	36.03 ± 0.35	30.24 ± 3.12	11.61 ± 1.57*	10.05 ± 1.01**
III (n = 30)	35.16 ± 1.27	31.14 ± 2.48	13.15 ± 2.23*	12.48 ± 2.15**

* difference is significant compared with that obtained during 3 months of treatment (p < 0.05);

** difference is significant to the data obtained before the treatment start (p < 0.05)

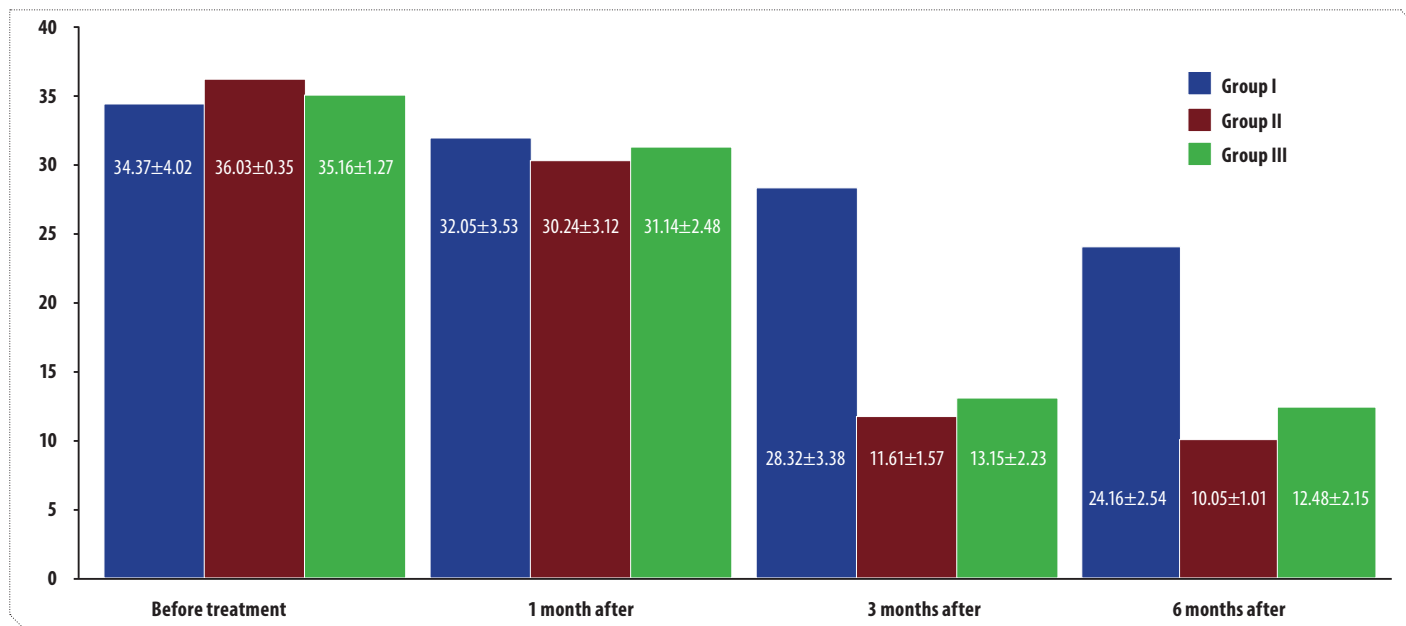


Figure 1. Dynamics of CS manifestations during combined treatment according to the MRS scale, points

the level received due to complex therapy. On the basis of the final survey conducted after 6 months of differentiated treatment, it turned out that the effect was achieved to some extent in all the studied groups. Dynamics is reflected in Figure 1.

With regard to the impact on the VVA indicators according to the Barlow scale (Table 6), significant improvement in symptoms was obtained with simultaneous use of MHT and Mirabegron in Group II (4.15 ± 0.46 points before the start of

Table 6. Dynamics of severity of VVA against the background of complex treatment on the basis of Barlow scale, points ($M \pm m$)

Groups	Before treatment	1 month after treatment	3 month after treatment	6 month after treatment
I (n = 30)	4.21 ± 0.51	3.95 ± 0.54	3.94 ± 0.48	3.95 ± 0.41
II (n = 30)	4.15 ± 0.46	3.53 ± 0.48	3.22 ± 0.48	$2.67 \pm 0.36^*$
III (n = 30)	4.24 ± 0.42	3.61 ± 0.45	3.43 ± 0.45	$2.8 \pm 0.42^*$

* difference is significant to the data obtained before the start of treatment ($p < 0.05$)

treatment against 2.67 ± 0.36 points for 6 months of therapy, $p < 0.05$). The monotherapy of MHT slightly lags behind this indicator (2.8 ± 0.42 points per year of

therapy, $p < 0.05$). As can be seen from Figure 2, in the Group I the drug is intended that did not improve the quality of life in women with GSM.

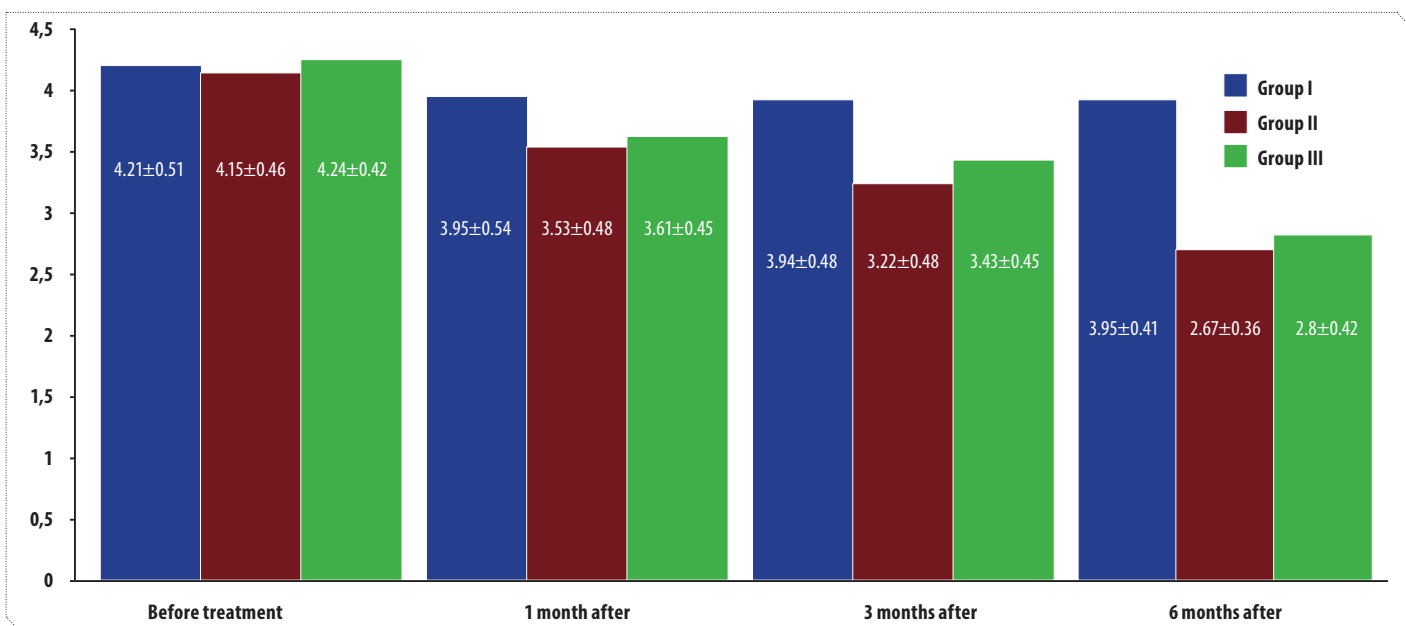


Figure 2. Dynamics of the VVA influence on the quality of life of the studied women in accordance with the Barlow scale, points

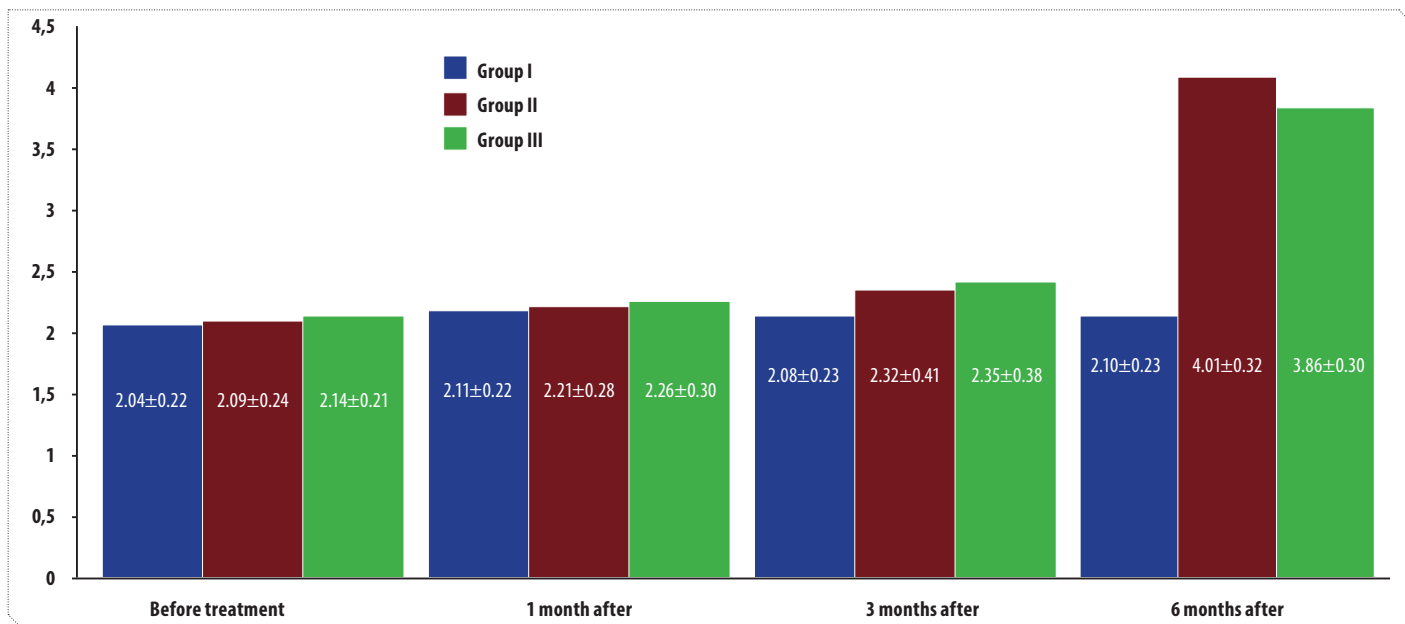


Figure 3. The dynamics of vaginal mucosa condition in women during different treatment based on the VHI evaluation

The same trend is marked when observing VHI changes for 6 months, compared with monotherapy with MHT (from 2.14 ± 0.21 points before treatment and 3.86 ± 0.30 points in 6 months, $p < 0.05$) and mirabegron (from 2.04 ± 0.22 points in 2.1 ± 0.23 points, respectively) the leading position is taken by the combined treatment, which allowed to significantly increase the VHI from 2.09 ± 0.24 to 4.01 ± 0.32 for 6 months of treatment ($p < 0.05$) (Table 7). It is worth noting that, as in the evaluation of the Barlow index, MHT monotherapy has a slightly weaker effect (Fig. 3).

CONCLUSIONS

1. GSM impact on the life quality of modern women remains undervalued due to the fact that most women in

Table 7. The severity of urogenital disorders in dynamics against the background of complex treatment based on the VHI evaluation. points (M ± m)

Groups	Before treatment	1 month after treatment	3 month after treatment	6 month after treatment
I (n = 30)	2.04 ± 0.22	2.11 ± 0.22	2.08 ± 0.23	2.1 ± 0.23
II (n = 30)	2.09 ± 0.24	2.21 ± 0.28	2.32 ± 0.41	4.01 ± 0.32**
III (n = 30)	2.14 ± 0.21	2.26 ± 0.3	2.35 ± 0.38	3.86 ± 0.30**

* difference is significant compared with that obtained during 3 months of treatment ($p < 0.05$);
 ** difference is significant to the data obtained before the start of treatment ($p < 0.05$)

our country are silent about the existence of menopausal problems based on personal shyness and cultural traditions. Therefore, the use of special questionnaires to identify the GSM presence is essential for the appropriate diagnosis.

2. To date, there are no clear algorithms for treating urinary incontinence and overactive bladder in perimenopausal women, especially for the moderate and severe GSM and CS, requiring the appointment of systemic MHT.

3. Our data once again confirmed the feasibility of the systemic use of combined estrogen-progestin drugs in the CS treatment, and its effectiveness in the GSM treating, and VVA namely; due to the residual androgenic action of the levonorgestrel as a part of it.

3. Our data once again confirmed the feasibility of the systemic use of combined estrogen-progestin drugs in the CS treatment, and its effectiveness in the GSM treating, and VVA namely; due to the residual androgenic action of the levonorgestrel as a part of it.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Антипкін, Ю.Г. Що ми знаємо про жіночність майбутнього / Ю.Г. Антипкін, Т.Ф. Татарчук, О.О. Єфіменко та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – №40. – С. 10–14.
2. Вдовиченко, Ю.П. Нарушение и принципы диагностики сексуальной функции женщин перименопаузального возраста / Ю.П. Вдовиченко, Е.Ю. Гурженко // Здоровье мужчины. – 2017. – №4 (63). – С. 84–94.
3. Vdovichenko, Y.P., Gurzhenko E.Y. "Disorders and diagnostics principles of the sexual function in women of perimenopausal age." *Man's health* 4.63 (2017): 84–94.

3. Birkhaeuser, M., Genazzani, A.R., eds. *Pre-Menopause, Menopause and Beyond: Volume 5: Frontiers in Gynecological Endocrinology*. Springer (2018).
4. Caretto, M., et al. *Menopause and Ageing. Reproductive Medicine for Clinical Practice*. Springer, Cham (2018).
5. De Villiers, T., Pines, A., Panay, N., et al. "Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health." *Climacteric* 16.3 (2013): 316–37.
6. ESHRE Capri Workshop Group. "Perimenopausal risk factors and future health." *Human reproduction update* 17.5 (2011): 706–17.
7. Kingsberg, S.A., Woodard, T. "Female sexual dysfunction: focus on low desire." *Obstetrics & Gynecology* 125.2 (2015): 477–86.
8. Nappi, R.E., Biglia, N., Cagnacci, A., et al. "Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of

- the Italian VVA study group." *Gynecol Endocrinol* 32.8 (2016): 602–6. DOI: 10.1080/09513590.2016.1183627
9. Nappi, R.E., Kokot-Kierepa, M. "Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy." *Maturitas* 67.3 (2010): 233–8.
10. Nappi, R.E., et al. "Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey." *Climacteric* 19.2 (2016): 188–97.
11. Romashchenko, O.V., et al. "Determination of the frequency of genitourinary syndrome of menopause (GSM) and female sexual dysfunctions." *Urology* 22.2 (2018).
12. Waetjen, L.E., et al. "Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence." *Obstetrics and gynecology* 114.5 (2009): 989.

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕНІТОУРИНАРНОГО СИНДРОМУ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ

Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., професор, член-корр. НАМН України, перший проректор НМАПО ім. П.Л. Шупика, заслужений лікар України

О.О. Єфіменко, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика

О.І. Яцина, к. мед. н., заступник директора Національного інституту раку з лікувально-координаційної роботи, заслужений лікар України

Мета дослідження. Проведене дослідження з метою порівняти клінічну ефективність монотерапії препаратом для менопаузальної гормональної терапії (клімонорм) у лікуванні генітоуринарного синдрому менопаузи з ефективністю монотерапії М-холінолітиком мірабегроном (бетміга) та комбінацією цих препаратів.

Матеріали та методи дослідження. Методом рандомізації сформовано 3 групи по 30 жінок у кожній, до яких було застосовано різні типи лікування: виключно мірабегрон, виключно клімонорм та комбінацію цих препаратів. Для визначення важкості менопаузальної симптоматики та її динаміки упродовж лікування було використано шкалу оцінки менопаузи MRS. Також використовувалась шкала Барлоу, яка дає можливість оцінити вплив вульвовагінальної симптоматики на якість життя. Для об'єктивації скарг було проведено оцінювання стану слизової оболонки піхви відповідно до індексу вагінального здоров'я. Урофлоурометрія проводилась на установці Dantec: Urodyn 1000. Опитування досліджуваних, оцінка індексу вагінального здоров'я та урофлоурометрія здійснювались до початку лікування, а також протягом 1, 3 і 6 місяців після терапії.

Результати дослідження. Поєднання клімонорму з мірабегроном у дослідженні давало найбільшу швидкість редукції симптомів клімактеричного синдрому – з $36,03 \pm 0,35$ до $11,61 \pm 1,57$ балу відповідно до шкали MRS ($p < 0,05$) за 3 місяці лікування, а також найкраще відображалось на тривалості сечовипускання (з $6,8 \pm 0,5$ до $8,6 \pm 0,2$ сек) ($p < 0,05$), об'ємі сечовипускання (з $103 \pm 3,5$ до $140,1 \pm 4,1$ мл) ($p < 0,05$) і максимальній швидкості потоку сечі (з $36,1 \pm 0,4$ до $30,5 \pm 0,4$ мл/с) ($p < 0,05$) через 1 місяць лікування.

Висновок. Системне призначення комбінованої терапії за допомогою препарату для менопаузальної гормональної терапії у поєднанні з М-холінолітиком є ефективним у лікуванні генітоуринарного синдрому менопаузи. Алгоритми лікування нетримання сечі та гіперактивного сечового міхура в жінок у перименопаузі при генітоуринарному синдромі менопаузи в складі клімактеричного синдрому шляхом призначення системної менопаузальної гормональної терапії потребують подальшої розробки.

Ключові слова: нетримання сечі, вульвовагінальна атрофія, перименопауза, менопаузальна гормональна терапія, генітоуринарний синдром менопаузи.

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

Y.P. Vdovychenko, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, first vice rector of P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education, Honoured Doctor of Ukraine

O.O. Yefimenko, PhD, senior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

N.Y. Pedachenko, MD, professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of P.L. Shupik National Medical Academy of the Postgraduate Education

O.I. Iatsyna, PhD, Deputy Director on medical coordination work, National Cancer Institute, Honored Doctor of Ukraine

Objective. To compare the clinical efficacy of monotherapy with menopausal hormonal therapy (climorm) in the treatment of genitourinary syndrome of menopause with the effectiveness of monotherapy by M-anticholinergic mirabegron (betmiga) and a combination of these drugs.

Materials and methods. The randomization method was used to form 3 groups of 30 persons each, to whom various types of treatment were applied: mirabegron exclusively, climorm exclusively, and a combination of these drugs. To determine the severity of menopausal symptoms and its dynamics in the treatment process, the Menopause Rating Scale was used. The Barlow scale was used to assess the impact of vulvovaginal symptoms on the quality of life. To objectify complaints, an assessment of the vaginal mucosa was made in accordance with the vaginal health index. Uroflowmetry was performed on a Dantec installation: Urodyn 1000. Surveys of the subjects, evaluation of the vaginal health index and uroflowmetry were carried out before the start of treatment, as well as during 1, 3, 6 months of therapy.

Study results. The combination of menopausal hormonal therapy with mirabegron gave the highest rate of reduction of symptoms of climacteric syndrome – from 36.03 ± 0.35 to 11.61 ± 1.57 MRS points ($p < 0.05$) for 3 months of treatment, and was also better reflected duration of urination (from 6.8 ± 0.5 to 8.6 ± 0.2 s) ($p < 0.05$), volume of urination (from 103 ± 3.5 to 140.1 ± 4.1 ml) ($p < 0.05$) and the maximum flow rate of urine (from 36.1 ± 0.4 to 30.5 ± 0.4 ml/s) ($p < 0.05$) for 1 month.

Conclusion. Systemic administration of combined menopausal hormonal therapy in combination with M-anticholinergics is effective in the treatment of genitourinary menopause syndrome. Algorithms for treating urinary incontinence and overactive bladder in perimenopausal women with genitourinary menopause syndrome as part of climacteric syndrome by prescribing systemic menopausal hormonal therapy require further development.

Keywords: urinary incontinence, vulvovaginal atrophy, perimenopause, menopausal hormone therapy, genitourinary syndrome of menopause.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Ю.П. Вдовиченко, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, первый проректор НМАПО им. П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины

О.А. Ефименко, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Н.Ю. Педаченко, д. мед. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

А.И. Яцина, к. мед. н., заместитель директора Национального института рака по лечебно-координационной работе, заслуженный врач Украины

Цель исследования. Проведено исследование для сравнения клинической эффективности монотерапии с менопаузальной гормональной терапией (клімонорм) в лечении мочеполювого синдрома менопаузы с эффективностью монотерапии М-холинолитическим мирабегрином (бетмига) и комбинацией этих лекарств.

Материалы и методы. 90 участниц исследования были случайным образом распределены на три равные группы с различными видами лечения: исключительно мирабегрон, исключительно клімонорм и комбинация этих препаратов. Для определения степени выраженности симптомов менопаузы и ее динамики во время лечения использовали шкалу оценки менопаузы MRS. Также была использована шкала Барлоу, которая позволяет оценить влияние вульвовагинальных симптомов на качество жизни. Для объективизации жалоб оценка слизистой влагалища проводилась в соответствии с индексом здоровья влагалища. Урофлоурометрия была выполнена на установке Dantec: Urodyn 1000. Исследование состояния влагалища и урофлоурометрию проводили до лечения, а также в течение 1, 3 и 6 месяцев после терапии.

Результаты исследования. Комбинация клімонорма с мирабегроном в исследовании дала наибольшую скорость снижения симптомов климактерического синдрома – с $36,03 \pm 0,35$ до $11,61 \pm 1,57$ балла по шкале MRS ($p < 0,05$) за 3 месяца лечения, а также лучше всего отразилась на продолжительности мочеиспускания (с $6,8 \pm 0,5$ до $8,6 \pm 0,2$ сек) ($p < 0,05$), объеме мочеиспускания (с $103 \pm 3,5$ до $140,1 \pm 4,1$ мл) ($p < 0,05$) и максимальной скорости потока мочи (с $36,1 \pm 0,4$ до $30,5 \pm 0,4$ мл/с) ($p < 0,05$) через 1 месяц лечения.

Заключение. Системное применение комбинированной терапии с лекарственным средством для менопаузальной гормональной терапии в сочетании с М-холинолитиком эффективно при лечении генітоуринарного синдрома менопаузы. Алгоритмы лечения недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря у женщин в перименопаузе с генітоуринарным синдромом менопаузы при климактерическом синдроме путем назначения системной менопаузальной гормональной терапии требуют дальнейшей разработки.

Ключевые слова: недержание мочи, вульвовагинальная атрофия, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, генітоуринарный синдром менопаузы.