

GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

*ORGAN
OF THE EIFMAN
SOCIETY FOR
GYNECOLOGY
AND OBSTETRICS*

Сравнение вагинальных суппозиториев с гиалуроновой кислотой и вагинальных суппозиториев с эстрадиолом при лечении атрофического кольпита: рандомизированное контролируемое исследование

Мурат Экин (Murat Ekin) • Левент Ясар (Levent Yaşar) • Кадир Саван (Kadir Savan)
• Музаффер Темур (Muzaffer Temur) • Мехмет Ухри (Mehmet Uhri) • Изил Генсер (İşil Gencer)
• Эсра Киванс (Esra Kivanç)

Поступило: 17 октября 2009 / Принято: 21 января 2010
© Springer-Verlag 2010

Аннотация

Цель: Сравнить эффективность вагинальных суппозиториев на основе гиалуроновой кислоты с вагинальными суппозиториями с эстрадиолом для лечения атрофического кольпита.

Материалы и методы: Сорок две женщины в период постменопаузы с симптомами атрофического кольпита были рандомизированы в группы. Пациентки в первой группе принимали по 25 мг вагинальных суппозиториев эстрадиола ($n = 21$), а пациентки во второй группе по 5 мг натриевой соли гиалуроновой кислоты ($n = 21$) в течение 8 недель. Симптомы атрофического кольпита оценивались пациентками самостоятельно по 4-балльной шкале, а степень эпителиальной атрофии определялась как минимальная, легкая, средняя и тяжелая. Вагинальный pH и индекс созревания измеряли и сравнивали в обеих группах.

Результаты: Симптомы были значительно уменьшены в обеих группах ($P < 0.001$). Ослабление симптомов значительно выше в группе I по сравнению с группой II ($P < 0.05$). После лечения значительное снижение в эпителиальной атрофии и вагинального pH были обнаружены в обеих группах ($P < 0,01$). Вагинальные значения созревания также значительно улучшились в обеих исследовательских группах ($P < 0.001$). Средняя

величина созревания значительно выше в группе I по сравнению с группой II ($P < 0.001$).
Заключение: Оба способа лечения при условии снижения вагинальных симптомов улучшили эпителиальную атрофию, снизили вагинальный pH и увеличили созревание эпителия влагалища. Эти улучшения были выше в группе I. Вагинальные суппозитории с гиалуроновой кислотой могут применять пациентки с атрофическим вагинитом, которые не хотят или не могут использовать местное лечение кольпита эстрогенами.

Ключевые слова Атрофический вагинит, Гиалуроновая кислота, Вульвовагинальные жалобы

Введение

Истощение фолликулярного аппарата яичников приводит к снижению выработки эндогенных эстрогенов в период менопаузы. Влагалище и другие эстроген-зависимые ткани постепенно претерпевают атрофические изменения. Низкий уровень эстрогена приводит к увеличению базальных и парабазальных клеток по отношению к поверхностным клеткам в цитологическом исследовании. Потеря эстроген-зависимого клеточного созревания во влагалище может привести к атрофическому кольпиту, сопровождающийся симптомами сухости,

болезненностью, раздражением, выделениями и диспареунией. Из-за снижения уровня эстрогена в период менопаузы, снижается количество лактобактерий, а также смещается рН в щелочную сторону. В результате эпителий влагалища становится более восприимчивым к инфекции через колонизацию фекальной средой. Хотя в период постменопаузы атрофический кольпит является общим состоянием у пожилых женщин, лишь небольшой процент обращается за помощью для устранения симптомов сухости [1, 2]. Варианты лечения атрофического кольпита варьируют от негормональных домашних средств до нескольких форм местной или системной гормонотерапии. Смазки на водной основе, вагинальные увлажняющие кремы, масло с витамином Е, являются одними из негормональных методов лечения [3]. Для симптоматического лечения женщин, у которых нет показаний для системной заместительной гормональной терапии или тех, которые предпочитают не использовать системную терапию, местное вагинальное лечение эстрогенами также является эффективным методом для обратного развития атрофических вагинальных изменений и снижения симптомов сухости [2, 4]. Ввиду того, что влагалище теряет коллаген и водоудерживающую способность в период менопаузы, гиалуроновая кислота может быть использована в стимулировании восстановительных процессов атрофических и дистрофических состояний влагалища и старческой сухости в связи с дефицитом эстрогенов [1, 5]. Целью данного исследования является сравнение эффективности вагинальных суппозиториев гиалуроновой кислоты с вагинальными суппозиториями эстрадиола для лечения атрофического кольпита.

Материалы и методы

Это рандомизированное, контролируемое исследование проводилось в Лаборатории менопаузы учебно-исследовательского медицинского учреждения доктора Бакироу Сади Конук. В течение 8-недельного

исследования сравнивалась эффективность вагинальных суппозиториев, содержащие 25 мг эстрадиола (Вагифем (Vagifem), Ново Нордиск Инк (Novo Nordisk Inc.) США) с вагинальными суппозиториями, содержащими натриевую соль гиалуроновой кислоты 5 мг, масляный экстракт центеллы азиатской 60 мг, экстракт масла календулы 60 мг, экстракт масла алоэ вера 60 мг, эфирное масло чайного дерева 2 мг (Цикатридина (Cicatridina) ООО Farma-Derma (Фарма-Дерма), Италия). Исследование было одобрено местным Комитетом по этике, а письменное согласие было получено от каждой участницы до начала процедур клинического исследования. В исследовании участвовали сексуально активные женщины в возрасте 45 лет и старше, с жалобами на сухость и раздражение влагалища (N = 48). Все участники имели сывороточные E2 концентрации 20 пг/мл или менее, 5% или менее поверхностных вагинальных клеток. Участники также должны были находиться не менее 12 месяцев в постменопаузе, толщина эндометрия 5 мм или менее по результатам трансвагинального УЗИ. Из исследования были исключены женщины, у которых в анамнезе выявлен или есть подозрение на рак молочной железы, гормон-зависимую опухоль, генитальное кровотечение по неизвестной причине, острый тромбоз или тромбэмболическое расстройство, связанное с использованием эстрогенов, вагинальная инфекция, требующая лечения, аллергия на допинг-контроль или его составляющие или любое иное серьезное заболевание, которое могло бы повлиять на соответствие исследованию. Использование любого из исследуемых препаратов в течение последних 30 дней до обследования, любого гомеопатического препарата в течение 7 дней до начала исследования и любых экзогенных кортикостероидов или половых гормонов в течение 8 недель до начала исследования, было запрещено.

Пациентки были рандомизированы одна группа принимала по 25 мг вагинальных суппозиториев с эстрадиолом раз в день в течение 14 дней, а затем, по одному суппозиторию два раза в неделю (группа I),

вторая группа вагинальных суппозиторий, содержащих натриевую соль гиалуроновой кислоты 5 мг один раз в день (группа II) в течение 8 недель соответственно. Участницам было также поручено применять суппозитории в одно и то же время каждый день. Шесть пациенток прекратили исследование: три в группе I (один из-за отсутствия при последующем наблюдении и 2 из-за несоблюдения условий исследования) и три в группе II (2 из-за отсутствия при последующем наблюдении и 1 из-за несоблюдения условий исследования). Оценки эффективности методов лечения проводились на восьмой неделе. Симптомы атрофического кольпита определяли в суммарной оценке влагалища, включая сухость, болезненность, раздражение, выделения из влагалища и диспареунию. Однако выделения из влагалища были исключены из суммарной оценки симптомов влагалища, так как выделения из влагалища были оценены большинством участников как минимальные или легкие. Таким образом, первичной конечной точкой оценки эффективности были изменения в суммарной оценке симптомов влагалища (сухость, болезненность, раздражение и диспареуния). Обследования этих вагинальных симптомов были проведены в начале исследования (неделя 0) и на 8-й неделе. Тяжесть каждого симптома была оценена самостоятельно и была получена оценка на основе 4-балльной шкалы (0 = отсутствует, 1 = легкая, 2 = умеренная, 3 = тяжелая). Затем формировалась суммарная оценка этих симптомов (средняя величина отдельных показателей для сухости, болезненности, раздражения и диспареунии). Дополнительные обследования эффективности включали обследования эпителиальной атрофии влагалища (степень эпителиальной целостности и толщина, влагалищные выделения и цвет), вагинального pH и вагинальной цитологии. Степень эпителиальной атрофии определялась по 4-балльной шкале (0 = отсутствует, 1 = легкая, 2 = умеренная, 3 = тяжелая). Вагинальный pH измеряли индикатором pH, который вводился во влагалище по интервалам в 4-балльной

шкале соответственно (pH <5 (0), 5-5.49 [1], 5.5-6.49 [2] и более, чем 6.49 [3]). Образцы клеток влагалища были проанализированы вслепую цитологом, чтобы определить процент из парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток. Величина вагинального созревания рассчитывалась по формуле: величина созревания = (0 × % парабазальных клеток) + (0,5 × % промежуточных клеток) + (1,0 × % поверхностных клеток). Объем выборки обеспечит 80% мощности в выявлении разницы в изменении по сравнению с исходной оценкой 0.5 между двумя группами с предполагаемым стандартным отклонением (CO) 0,85 для первичной конечной точки оценки эффективности (изменение по сравнению с исходным показателем в суммарной оценке сухости, болезненности, раздражения и диспареунии влагалища).

Для всех переменных эффективности статистические анализы были проведены статистическим программным обеспечением NCSS 2007 и 2008 (Юта, США). Для одномерного анализа непрерывные данные сообщались как медианные и средние + CO. Во время оценивания изучающих данных качественные данные оценивались с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна — Уитни. Парный t-критерий Стьюдента и t-критерий Вилкоксона были использованы для сравнения параметров в обеих группах. Результаты были представлены в 95% доверительном интервале, значение было принято на уровне $P < 0.05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в группе I (51.86 + 4.35) и группе II (52.95 + 4.80) значительно не отличались ($P > 0.05$). Пациенты были в менопаузе на 5.29 + 3.03 лет в группе I и 4.67 + 3.13 лет в группе II соответственно ($P > 0.05$). У трех пациентов в группе I и у 4 пациентов в группе II была проведена гистерэктомия из-за доброкачественных образований, таких как, фиброиды. Частота симптомов до и после лечения в двух группах представлена в Таблице 1. Суммарная оценка симптомов влагалища

незначительно отличалась в начале лечения. Облегчение симптомов было обнаружено в обеих группах ($P < 0.001$) после 8-недельного лечения. Облегчение вагинальных симптомов было значительно выше в группе I по сравнению с группой II соответственно ($P < 0.05$) (Таблица 2). Степень эпителиальной атрофии была более тяжелой в группе II ($P < 0.05$), значительное снижение было обнаружено в обеих группах ($P < 0.01$) после лечения (Таблица 3). Вагинальный pH значительно снизился в обеих группах ($P < 0.01$) после лечения, в то время как снижение было более заметным в группе I (Таблица 4). Показатели вагинального созревания также значительно улучшилось в обеих исследуемых группах ($P < 0,001$) после 8 недель лечения, в то время как среднее значение созревания было

значительно выше в группе I по сравнению с группой II соответственно ($P < 0.001$) (Таблица 5).

Исследование

Вульвовагинальные атрофические изменения могут негативно повлиять на качество жизни женщин в период менопаузы. Более, чем половина женщин в период менопаузы будут испытывать мочеполовой дискомфорт, связанный с нехваткой эстрогенов [2, 6, 7]. В недавнем предполагаемом групповом исследовании 510 женщин в постменопаузе сообщили о диспареунии (10%) и сухости влагалища (9,6%) [8].

Таблица 1. Частота вагинальных жалоб до и после лечения в двух группах

Группа	Тяжесть симптомов	Сухость до лечения (%)	После лечения	Болезненность до лечения	После лечения	Раздражение до лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I	Отсутствует	0 (0)	5 (23.8)	0 (0)	8 (38.9)	0 (0)	6 (28.6)	0 (0)	9 (42.8)
	Слабая	0 (0)	15 (71.4)	1 (4.8)	13 (61.9)	1 (4.8)	15 (71.4)	0 (0)	12 (57.3)
	Умеренная	9 (42.8)	1 (4.8)	10 (47.6)	0 (0)	13 (61.9)	0 (0)	12 (57.2)	0 (0)
	Тяжелая	12 (57.2)	0 (0)	10 (47.6)	0 (0)	7 (33.3)	0 (0)	9 (42.8)	0 (0)
II	Отсутствует	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	3 (14.2)	1 (4.8)	2 (9.5)	0 (0)	3 (14.2)
	Слабая	0 (0)	17 (80.9)	1 (4.8)	17 (80.9)	0 (0)	18 (85.7)	1 (4.8)	16 (76.1)
	Умеренная	13 (61.9)	3 (14.3)	12 (57.3)	(4.8)	13 (61.9)	1 (4.8)	13 (61.9)	2 (9.5)
	Тяжелая	8 (38.1)	0 (0)	8 (38.9)	0 (0)	7 (33.3)	0 (0)	7 (33.3)	0 (0)

Частоты представлены как число больных и процент

Таблица 2. Сравнение суммарной оценки симптомов влагалища до и после лечения в двух группах

	Группа I Медианная величина + CO	Группа II Медианная величина + CO	P
Суммарная оценка симптомов влагалища до лечения	9.71 § 1.93	9.24 § 1.92	0.427
Суммарная оценка симптомов влагалища после лечения	2.67 § 1.53	3.86 § 1.39	0.012*
P	0.001**	0.001**	

t-критерий Стьюдента
Парный t-критерий
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Таблица 3. Сравнение эпителиальной атрофии до и после лечения в двух группах

	Группа I n (%)	Группа II n (%)	P
Эпителиальная атрофия (до лечения)	1 (Слабая)	1 (4.8%)	0 (0%)
	2 (Умеренная)	20 (5.2%)	16 (76.2%)
	3 (Тяжелая)	0 (0%)	5 (23.8%)
	Медианная величина	2	2
Эпителиальная атрофия (после лечения)	1 (Слабая)	3 (14.3%)	2 (9.5%)
	2 (Умеренная)	18 (85.7%)	18 (85.7%)
	3 (Тяжелая)	0 (0%)	1 (4.8%)
	Медианная величина	1	1
P	0.001**	0.001**	

U-критерий Манна — Уитни
t-критерий Вилкоксона
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Таблица 4. Сравнение вагинального pH до и после лечения в двух группах

pH		Группа I n (%)	Группа II n (%)	P
Выгинальный pH (до лечения)	2 (5.5–6.49)	19 (90.5%)	15 (71.4%)	0,120
	3 (>6.49)	2 (9.5%)	6 (28.6%)	
	Медианная величина	2	2	
Выгинальный pH (после лечения)	0 (<5.0)	3 (14.3%)	0 (0%)	0,003**
	1 (5.0–5.49)	18 (85.7%)	15 (71.4%)	
	2 (5.5–6.49)	0 (0%)	6 (28.6%)	
	Медианная величина	1	1	
P		0.001**	0.001**	

U-критерий Манна — Уитни

t-критерий Вилкоксона

* P < 0.05; ** P < 0.01

Таблица 5. Сравнение значения вагинального созревания до и после лечения в двух группах

	Группа I (средняя величина + CO)	Группа II (средняя величина + CO)	P
Значение вагинального созревания (до лечения)	4.38 + 0.80	4.14 + 0.85	0.358
Значение вагинального созревания (после лечения)	71.19 + 12.96	44.40 + 9.32	0.001**
P	0.001**	0.001**	

t-критерий Стьюдента

Парный t-критерий

** P < 0.01

Общим лечением вплоть до 1990-х годов было оральная заместительная гормональная терапия (ЗГТ), но впоследствии это лечение было пересмотрено в связи с его побочными эффектами. В дополнение к предыдущему исследованию [2] обнаружено, что хотя многие женщины пользуются оральной ЗГТ, урогенитальные симптомы могут сохраняться. Вагинальное применение низких доз суппозиторий эстрадиола оказывает безопасное и подходящее местное снижение вагинальных симптомов [6, 7]. Исследования показали, что вагинальные препараты эстрогена могут привести к быстрому и эффективно впитыванию эстрогена в системный кровоток [9–11]. Несмотря на

информацию о том, что низкие дозы препарата, содержащие 25 мг эстрадиола, эффективно снижают симптомы атрофического кольпита без нежелательного системного побочного действия [11–13], следует отметить, что в соответствии с заключением о состоянии здоровья женщин Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) в 2007 году, режим оптимального лечения и минимальная эффективная доза для местных вагинальных препаратов эстрадиола не был установлен. Более тщательное наблюдение может потребоваться для женщин с высоким риском развития рака эндометрия, для них до сих пор считается опасным длительное применение эстрадиола [14]. В этом заявлении NAMS указывает первоочередное лечение, которое включает негормональные вагинальные смазочные и увлажняющие вещества [14]. Вот почему доступные негормональные варианты следует рассматривать в облегчении коитального дискомфорта у этих женщин, а такие альтернативы включают вагинальные увлажняющие вещества, иглоукалывание, природные эстрогены, травяные добавки или растительные эстрогены [15]. В этом исследовании мы изучили эффект гиалуроновой кислоты при атрофическом кольпите. Так как влагалище также теряет коллаген и влагоудерживающую способность в период менопаузы, гиалуроновая кислота используется в качестве адъюванта восстанавливающих процессов атрофического и дистрофического состояний слизистой оболочки влагалища, также возникает сенильная сухость в связи с нехваткой эстрогенов. Теа и другие [5] изучили эффективность и безопасность на основе вагинальных суппозиторий гиалуроновой кислоты в 95 пациентов, страдающих от гормонального или вызванного химиотерапией атрофического кольпита вследствие рака молочной железы. Они нашли значительное снижение (70%) симптомов атрофического кольпита [5]. Морали и другие [16] провели клиническое испытание, чтобы исследовать последствия альтернативных медицинских изделий в виде геля, содержащий гиалуроновую кислоту, с целью тестирования

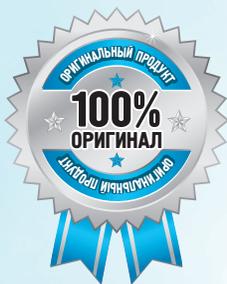
его безопасность и эффективность у женщин с урогенитальной атрофией в постменопаузе. Всем женщинам в период после менопаузы было назначено вагинальное применение 2.5 г геля /день в течение 1 недели с последующими двумя применениями / неделя в течении 11 недель. Результаты показали заметный эффект испытанного продукта на сухость влагалища и другие симптомы и признаки со статистически значительными снижениями с первой недели лечения [16]. Мы также обнаружили сопоставимые результаты этих двух исследований. В нашем исследовании мы нашли значительное улучшение вагинальных симптомов эпителиальной атрофии, вагинального pH и индекса созревания. Это улучшение было более значительным у пациентов, которые применяли вагинальные суппозитории с эстрогеном, за исключением определения эпителиальной атрофии. Это может быть связано с субъективной оценкой больных.

Основными задачами в лечении вагинальной атрофии является облегчение симптомов и обратимость анатомических атрофических изменений и мы нашли значительное снижение вагинальных симптомов у пациенток, которые применяли вагинальные суппозитории с гиалуроновой кислотой. Хотя мы считаем, что исследования с большим числом пациентов необходимо для определения эффективности вагинальных суппозиторий гиалуроновой кислоты в качестве первоочередного лечения атрофического кольпита, также оно может быть использовано для пациентов, которые не хотят или не могут принимать местное лечение эстрогенами.

CICATRIDINA®

ЦИКАТРИДИНА

суппозитории вагинальные с гиалуроновой кислотой



информация для профессиональной деятельности врачей и провизоров

УВЛАЖНЯЕТ, СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ ТКАНЕЙ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ

- Стимуляция восстановительных процессов атрофических и дистрофических состояний влагалища и сенильной сухости в связи с дефицитом эстрогенов
- Терапия выбора атрофического кольпита при противопоказаниях или неприятии гормональной терапии

Медицинское изделие СЕ 0373. Свидетельство о государственной регистрации №12890/2013



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



Импортер и эксклюзивный дистрибьютор:
ООО «ЕВРОЛЕК», Ул. Балукова 7, г. Вишневоє,
Україна, Київська обл., 08133
тел.: 044-243-09-46
www.eurolek.eu