

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2010 • Том 4 • № 3

Эта статья была опубликована на сайте <http://www.gyn.ru>. Не предназначено для использования в печатных изданиях. Информацию об условиях подписки можно получить в редакции. Тел: +74956495495; e-mail: info@irbis-1.ru

Эндометриоз и репродуктивное
здоровье женщин

цфшшшд

Акушерство и гинекология

ИРБИС-1
ИРБИС-1
ИРБИС-1

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Боровкова Е.И., Куликов И.А.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России

Климактерический синдром с увеличением продолжительности жизни и доли пожилых в популяции является все более актуальной проблемой в сфере женского здоровья. Большой научный и практический интерес представляет подход к терапии и профилактике изолированных урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Препаратом выбора для лечения и предупреждения эстрогенобусловленных урогенитальных расстройств является Овестин, содержащий эстриол в достаточной терапевтической дозировке. После лечебного курса показан переход на поддерживающую/профилактическую дозировку с целью предупреждения возобновления симптомов.

Ключевые слова: климакс, урогенитальные расстройства, Овестин, эстриол.

Климактерический период (климактерий) — естественный биологический процесс перехода женщины от активного репродуктивного периода к периоду старости. Климактерий занимает длительный период времени и включает в себя постепенное угасание функции яичников, снижение уровня эстрогенов, наступление последней самостоятельной менструации и развитие симптоматики, характерной для менопаузы (1,9,19).

Увеличение продолжительности жизни женщины и, соответственно, продолжительности климактерия, диктует необходимость ранней диагностики развивающихся нарушений и проведения терапии с первых дней появления климактерических симптомов. По данным социологических исследований, актуальность климактерических расстройств будет только увеличиваться вместе с увеличением средней продолжительности жизни и доли пожилых в популяции (5,23,24).

Климактерий состоит из трех периодов: пременопауза, менопауза и постменопауза (2,3,10).

Пременопауза начинается в 45-47 лет и включает в себя промежуток времени от появления первых симптомов до прекращения самостоятельных менструаций. Только 5-10% женщин не ощущают наступления менопаузы: до прекращения менструаций у них сохраняется регулярный ритм менструаций и отсутствуют симптомы дефицита эстрогенов (3,4,19).

Диагноз *менопаузы* ставится ретроспективно, при отсутствии самостоятельных менструаций в течение 1 года. Для женщин Центральной Европы и Российской Федерации средний возраст менопаузы составляет 50-51 год (1,3,4,19).

Постменопауза (menopausal transition) — период с момента начала менопаузы и до 70 лет (или полного прекращения выработки женских половых гормонов яичниками, по данным различных авторов) (2,3,10).

Перименопауза — хронологическое определение периода угасания функции яичников и включает в себя период с появления первых симптомов климактерия + 1 год после последней менструации (2,3,10).

Климактерический синдром — комплекс патологических симптомов, развивающихся в период угасания менструально-репродуктивной функции и сопровождающих климактерический период. Различают 3 группы симптомов: ранние, средневременные и поздние (отдаленные) (1,2,6,9).

Ранние и средневременные симптомы климактерия появляются у подавляющего большинства женщин в пременопаузе и продолжают в течение нескольких лет. У 30% женщин эти симптомы выражены в значительной степени. Ранние симптомы менопаузы в основном проявляются в виде нейровегетативных расстройств (приливы жара и повышенная потливость, тахикардия, лабильность АД, экстрасистолия, головокружение) и психовегетативные нарушений. Средневременные симптомы характеризуются изменениями со стороны кожи и слизистой урогенитального тракта (4,13,24).

Поздние симптомы постменопаузы (органические и метаболические изменения) развиваются постепенно на протяжении 15 лет после наступления менопаузы (1,2,19,24).

Урогенитальные расстройства («урогенитальный эстроген-дефицитный синдром», урогенитальная атрофия) — представляют собой комплекс симптомов со стороны нижних отделов мочеполовой системы и возникают на фоне выраженной гипоэстрогении (14,15,17). Частота и степень выраженности симптомов урогенитальных расстройств (УГР) возрастает с возрастом женщины (10,16,20,23). Так, если в 55-60 лет жалобы на УГР предъявляют 30% женщин, а в 75 лет и старше — уже около 60% из них. Следует

отметить, что урогенитальные расстройства могут значительно снижать качество жизни, влияя на развитие у женщины психосоциального дискомфорта (7,24). В пременопаузе симптомы УГР в основном легкие, в то время, как в постменопаузе — нарастает не только частота, но и степень тяжести патологии (3,4,19,21). Основными симптомами УГР являются: сухость слизистой влагалища, диспареуния, поллакиурия, никтурия, недержание и недержание мочи, т.е. симптомы атрофического цистоуретрита и атрофического вагинита. Деление симптомов УГР на эти две группы является весьма условным, т.к. в 78% случаев выявляется сочетание симптомов атрофического цистоуретрита, вагинита, а также истинного недержания мочи при напряжении и недержания мочи (2,4,9,13,19,24).

Патогенез развития УГР обусловлен тем, что снижение уровня эстрогенов в перименопаузе и постменопаузе приводит к снижению пролиферативных процессов слизистой влагалища, в результате чего практически полностью исчезает гликоген, а из влагалищного содержимого элиминирует основной компонент, поддерживающий биоценоз влагалищной микрофлоры, лактобациллы (2,9,19,23). Считают, что эти нарушения приводят к возрастанию риска развития инфекционных заболеваний влагалища и развития восходящей урологической инфекции. Дефицит эстрогенов в постменопаузе сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня различной степени ишемии. Этот фактор и является основополагающим в развитии сухости влагалища и диспареунии, что возникает на фоне уменьшения диаметра артерий, снижения количества мелких сосудов, истончения их стенок. Сочетание изменений сосудистой сети и атрофии слизистой влагалища в конечном итоге приводит к изменению цвета стенок влагалища, снижению трансудации и усугублению симптомов атрофического вагинита по мере увеличения длительности климактерия (4,8,13).

Клинические проявления атрофического вагинита — это сухость и зуд во влагалище, периодически появляющиеся слизистые выделения, диспареуния, контактные кровянистые выделения. Первые симптомы вагинита по типу ощущения сухости во влагалище появляются у 10% женщин еще в пременопаузе. Прогрессирующая гипоксия стенки влагалища со временем приводит к появлению петехий на фоне слизистой стенок влагалища, а впоследствии могут появляться и изъязвления (12,13,19,23). Диспареуния также рассматривается как результат гипоксии слизистой влагалища и появления рецидивирующих влагалищных выделений, которые нередко сопровождаются воспалительными процессами влагалища. Зуд и боль при атрофическом вагините обусловлены атрофическими изменениями малых половых губ, сужением и склеротическими изменениями вульварного кольца, что является причиной развития дистрофических изменений вульвы (крауроза). Эти нарушения характеризуются различной степенью выраженности зуда наружных половых органов и устойчивостью к различным видам терапии (15,19,24).

Несмотря на выраженные клинические проявления атрофического вагинита при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища картина условного норморценоза определялась в 43,9% случаев, атрофический вагинит — в 42,1%, бактериальный вагиноз — в 12,3% и неспецифический вагинит — только в 1,7% случаев (1,24).

К проявлениям атрофического цистоуретрита относятся такие симптомы, как (8,18,20,24):

- цисталгия — учащенное, болезненное мочеиспускание в течение дня, сопровождающееся чувством жжения, болями и режками в области мочевого пузыря и уретры;
- поллакиурия — учащение позывов к мочеиспусканию (более четырех-пяти эпизодов в день) с выделением при каждом мочеиспускании небольшого количества мочи;
- никтурия — учащение позывов к мочеиспусканию в ночное время (более одного эпизода мочеиспускания за ночь);
- стрессорное недержание мочи (при физической нагрузке, кашле, чихании, смехе, резких движениях, поднятии тяжестей);
- недержание мочи (моча вытекает без напряжения). В исследованиях, проведенных В. Е. Балан (1997), были выделены три степени тяжести УГР (1,2,3,4):
- *легкая степень*, которая была выявлена у 16% женщин, характеризуется сочетанием симптомов атрофического вагинита и сенсорных симптомов атрофического цистоуретрита без нарушения контроля за мочеиспусканием,
- к *УГР средней степени* тяжести (80% женщин) относится сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита и недержания мочи при напряжении,
- к *тяжелой степени* тяжести УГР (4%) относится сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита в сочетании с недержанием мочи при напряжением и периодическим недержанием мочи.

Таким образом, показано, что критериями тяжести УГР являются симптомы недержания мочи. Однако, многие урологи, забывая о механизмах развития недержания мочи в постменопаузе на фоне дефицита эстрогенов, относят эти нарушения исключительно к повреждениям и дискоординации различных анатомических структур урогенитального тракта, требующих хирургического вмешательства. Тем не менее, при обращении к гинекологу пациенток с симптомами УГР, среди которых имеются указания на недержание и недержание мочи, консультация уролога является обязательной (8,18,20,24).

Вопросы терапии УГР предполагают выбор наиболее оптимального и эффективного метода. При данной патологии могут применяться как препараты заместительной гормональной терапии *местного действия*, содержащие эстриол, так и системные препараты заместительной гормональной терапии (пероральные и трансдермальные препараты ЗГТ).

Местная гормональная терапия показана при (8,11,12,18,24):

- наличии изолированных УГР,
- абсолютных противопоказаниях для назначения системной ЗГТ,
- неполном купировании симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита после системной ЗГТ,
- нежелании женщины принимать пероральные препараты,
- при первичном обращении к гинекологу в возрасте старше 65 лет по поводу УГР.

Согласно исследованиям, посвященным терапии УГР различной степени тяжести, при легкой и средней степени достаточно эффективна местная терапия препаратами, содержащими эстриол и обладающими избирательной активностью в отношении слизистой уrogenитального тракта. Специфичность действия эстриола определяется особенностями его метаболизма и средством к соответствующим рецепторным системам. Местный эффект эстриола реализуется преимущественно путем пассивной диффузии их в клетки организма. Задерживаясь лишь в клетках чувствительных тканей, он образует комплексы с цитозольными рецепторами с последующей транслокацией в ядро клетки, что и определяет специфичность эффекта, свойственного данной ткани. Известно, что ткани, чувствительные к эстриолу, располагаются преимущественно в нижних отделах уrogenитального тракта (2,11,22,25,26). Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влажностного эпителия, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани — коллагена и эластина. При этом главным в назначении эстриолсодержащих препаратов является минимальное системное действие. Сравнительно непродолжительное местное действие эстриола вполне достаточно для эффективного воздействия на структуры нижних отделов уrogenитального тракта, но времени взаимодействия эстриола с эстрогеновыми рецепторами недостаточно для развития побочных эффектов со стороны ткани молочной железы и эндометрия. (4,9,15,17).

Препаратом для местного применения, содержащим эстриол, является Овестин, который выпускается в виде крема и свечей. Эстриол, входящий в состав препарата, естественный женский половой гормон короткой продолжительности действия эффективен при лечении УГР, вызванных дефицитом эстрогенов в климактерии. Он способствует восстановлению вагинального эпителия, нормализует pH среды и микрофлору во влагалище. Поскольку эстриол обладает короткой продолжительностью действия, то принимаемая однократно суточная доза не вызывает пролиферации эндометрия и не требует дополнительной прогестагенной терапии. Кроме того, эстриол может влиять на качество и количество цервикальной слизи, что позволяет использовать его при лечении бесплодия, вызванного цервикальным фактором (11,18).

Овестин выпускается для местной терапии в виде (11,24):

- вагинальных суппозиторий — каждый суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола

- вагинального крема — 1 г крема содержит 1 мг эстриола.

Важно отметить, что после лечебного курса, составляющего 2-3 недели ежедневного использования Овестина, не следует прекращать его использование. Показан переход на поддерживающую терапию, когда крем или свечи Овестин применяются 2 раза в неделю длительно, обеспечивая предупреждение возобновления симптомов уrogenитальных расстройств.

Побочные эффекты редки и проявляются в виде напряженности молочных желез, тошноты, очаговой пигментации, задержки жидкости и гиперсекреции цервикальной слизи.

Противопоказаниями к назначению препарата являются беременность, тромбозы, выявленная эстрогензависимая опухоль или подозрение на нее, кровотечения неясной этиологии, отосклероз или усиление его проявлений во время беременности или на фоне приема стероидных препаратов (11).

Рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение за пациентками, у которых отмечены: тромбозы, эпилепсия, мигрень, тяжелые заболевания печени, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, порфирия, гиперлипотеинемия, а также появление во время беременности или при приеме стероидных препаратов сильного зуда или холестатической желтухи (11,23,24).

При легкой степени УГР Овестин назначают в виде крема или свечей ежедневно в зависимости от степени выраженности симптомов заболевания. Препараты системной ЗГТ назначают в тех ситуациях, когда наряду с симптомами УГР имеются другие симптомы климактерии, а также явления остеопении или остеопороза. Эффективность легкой степени УГР при индивидуально подобранной терапии составляет более 90% (6,12,13,18).

При лечении *средней степени тяжести УГР* в сочетании с выраженными симптомами климактерического синдрома местное назначение Овестина может сочетаться с симптоматической терапией. При наличии симптомов недержания и неудержания мочи пациентки нередко наблюдают совместно с урологами. В тех случаях, когда применение системной ЗГТ противопоказано, при наличии только симптомов УГР, а также у женщин старше 65 лет проводится терапия только местными препаратами. Эффективность терапии средней тяжести УГР колеблется от 55% до 70% (6,11,14,20).

Терапия тяжелой степени тяжести УГР, особенно при позднем обращении по поводу заболевания, предполагает комплексное назначение вместе с Овистином терапии того или иного симптома (например, антибиотиков при присоединении инфекции, или солифенацин при гиперактивном мочевом пузыре) Это обусловлено длительными и выраженными атрофическими изменениями слизистой, резким снижением коллагена, возрастными нарушениями в ЦНС (13,19,23).

С позиций фармакоэкономики терапия местными формами Овестина в лечебной, а затем профилакти-

ческой/поддерживающей дозировках достаточно рациональна. Учитывая, что для предупреждения рецидивирующего цистита достаточно 4-х упаковок крема Овестин в год, практика назначения Овестина для предупреждения изолированных урогенитальных расстройств выглядит клинически и экономически оправданной: комплекс затрат на терапию циститов выше даже при использовании в курсе лечения более дешевых антибиотиков и уросептиков (12,24).

Пациенткам в менопаузе не рекомендуется использовать комбинированные препараты со сниженным содержанием эстриола, предназначенные для нормализации лактофлоры, т.к. в этом случае концентрация эстриола не достигает величин, достаточных для

восполнения сниженного в период менопаузы уровня женских половых гормонов и адекватного контроля за симптомами урогенитальных расстройств.

Эффективность местной терапии УГР тем выше, чем раньше она начата. В зависимости от степени тяжести патологических нарушений при первичном обращении женщины, проводится комплексная оценка состояния урогенитальной системы и выбирается оптимальный вид терапии. При изолированных урогенитальных расстройствах, вызванных дефицитом эстрогенов, препаратом выбора является Овестин в форме крема и свечей, содержащий эстриол в достаточной терапевтической дозе.

Литература

1. Балан В.Е. Вагинальная атрофия в климактерии. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; 3: 44-47.
2. Балан В.Е. Клиническая картина, диагностика и лечение вагинальной атрофии в климактерии. Гинекология. 2009; 2(11): 26-29.
3. Балан В.Е., Сметник В.П. Урогенитальные расстройства в климактерии. Москва, 1998.
4. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Ермакова Е.И., Гаджиева, Великая С.В. Урогенитальные расстройства в климактерии: императивные нарушения мочеиспускания в климактерии. Consilium Medicum. 2004; №6(9).
5. Вишневецкий А. Г., Андреев Е. М., Трейвиш А. И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. ИЭПП, Москва. 2003.
6. Воронцова А.В., Звычайный М.А., Антропова М.Ц. Сексуальная активность в супружеской паре при использовании препарата Овестин для коррекции урогенитальных расстройств. Гинекология. 2009; 11(4): 40-42
7. Гальцев Е.В., Казенашев В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстроген-обусловленными урогенитальными расстройствами. ОРЖИН. 2007; 2: 4-9
8. Давидов М.И., Петруняев А.И., Бунова Н.Е. Лечение хронического цистита у женщин в постменопаузе. Урология. 2009; 4: 14-19.
9. Есефидзе Ж.Т. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе. Русский медицинский журнал. 2001; 9(9).
10. Есефидзе Ж.Т. Сексуальные нарушения и урогенитальные расстройства у женщин в постменопаузе. Климактерий и менопауза. 2000; N4.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата «Овестин».
12. Ледина А.В., Куликов А.Ю. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. Фармакоэкономика. 2009; 1: 13-18.
13. Ледина А.В., Прилепская В.Н., Костава М.Н., Назарова Н.М. Лечение атрофических вульвовагинитов у женщин в постменопаузе. Гинекология. 2010; 12(4): 14-17
14. Лихачев А.В., Галянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Полянская И.Б. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. Акушерство, гинекология и репродукция — ОРЖИН. 2008; 1: 4-6
15. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гилязова Э.Э. Особенности заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы у женщин в постменопаузе и возможности терапии. Акушерство, гинекология и репродукция — ОРЖИН. 2008; 4: 12-15
16. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанесян Э.Г. Овестин — в комплексной терапии уровагинальной атрофии пременопаузального у женщин с преждевременной недостаточностью функции яичников. Гинекология. 2009; 1(11): 60-62.
17. Новикова В.А., Федорович О.К., Атанесян Э.Г. Комплексная терапия атрофии урогенитального тракта у женщин пременопаузального периода с преждевременной недостаточностью функции яичников. Акушерство, гинекология и репродукция — ОРЖИН. 2008; 7: 14-16
18. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Роль эстриола в терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. Урология. 2007; 3: 102-105.
19. Прилепская В.Н., Кулаков В.И. с соавт. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе препаратом Овестин. Акушерство и Гинекология. 1996.
20. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. Медпресс-информ. 2006.
21. Ромашенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 1: этиология, патогенез, диагностика. Акушерство, гинекология и репродукция — ОРЖИН. 2008; 3: 4-6
22. Ромашенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 2: современные подходы к терапии. Акушерство, гинекология и репродукция — ОРЖИН. 2008; 4: 4-7
23. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 1: 21-35
24. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С., Хазан П.Л., Голубева О.Н. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. Москва. 2008.
25. Raz R., Stamm W.E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 753-756.
26. Zullo M.A., Plotti F., Calcagno M., Palaia I., Muzii L., Mancini N., Angioli R., Panici P.B. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. Menopause. 2005; 12(4): 421-427.

LOCAL TREATMENT OF PERI- AND POSTMENOPAUSAL UROGENITAL DISORDERS

Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Borovkova E.I., Kulikov I.A.

Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow Medical FPPOV Academy named after I.M. Sechenov, Moscow

Great scientific and practical interest in the approach to therapy and prevention of isolated urogenital disorders caused by estrogen deficiency. Drug of choice for treating and preventing urogenital disorders is estrogenobuslovlennyh Ovestin containing estriol in sufficient therapeutic dosage. After the treatment course is shown the transition to supportive / preventive dose to prevent the resumption of symptoms.

Climacteric syndrome with increasing life expectancy and the proportion of elderly in the population is a growing problem in women's health. Therapeutic and prophylactic approaches to urogenital disorders which were caused by estrogens deficit are present great interest. Ovestin containing estriol in sufficient therapeutic dosage is drug of choice for therapy and prevention of estrogen-related urogenital disorders. After the treatment course with Ovestin transition on supportive/prophylactic dose is recommended for prevention of renewal of UGD symptoms.

Key words: climax, urogenital disorders, Ovestin, estriol