

ОРЖИН

АКУШЕРСТВО • ГИНЕКОЛОГИЯ • РЕПРОДУКЦИЯ

№4

2008



Урогенитальные расстройства
климактерического периода.
Часть 2: современные подходы
к терапии

Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 2: Этиология, патогенез, диагностика

Ромащенко О.В., Мельников С.Н.

Институт урологии АМН Украины

Резюме: Во второй части обзора приведены данные в пользу мультидисциплинарного подхода при выборе тактики терапии урогенитальных расстройств в постменопаузе. Даны обоснования для выбора системной ЗГТ или местной терапии эстриолом, как наиболее безопасным эстрогеном для влагалищного применения. Местная терапия эстриолом при этом должна включать лечебный курс 2-3 недели, после чего показан переход на поддерживающую дозу с целью предотвращения возобновления симптомов урогенитальной атрофии.

Ключевые слова: урогенитальные расстройства, постменопауза, заместительная гормональная терапия, эстриол.

Механизм влияния эстрогенов на развитие урогенитальных расстройств климактерического периода, как показано в первой части обзора, играет ключевую роль в их патогенезе (1,2). Структуры мочевого тракта и половых путей, т.е. нижние мочевые пути (уретра, мочевого пузыря) и влагалище, имеют единое эмбриональное происхождение и развиваются из единого мочеполювого синуса. Чувствительными к эстрогенам являются слизистые оболочки, мышцы, сосуды влагалища, уретры, треугольника и дна мочевого пузыря (3). Кроме этого, в первой части нашего обзора мы коснулись темы психосоциального дискомфорта, который нередко приводит к развитию депрессии у таких пациенток (1,4). Исходя из этого, урогенитальные расстройства климактерического периода являются мультидисциплинарной проблемой. Соответственно в подборе адекватной комплексной терапии должен принимать участие гинеколог, уролог, а при необходимости должны учитываться и рекомендации психотерапевта.

Пациенты с УГР требуют одновременного наблюдения, как у гинеколога, так и уролога, потому проведение уродинамического обследования с включением урофлоуметрии, цистометрии, профилометрии уретры, электромиографии является необходимым в своевременной диагностике возникших нарушений и в выборе адекватной терапии.

Несомненно, разделение симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита условно, так как в большинстве случаев они сочетаются. Различное сочетание симптомов атрофического вагинита и цистоуретрита позволили выделить три степени тяжести УГР (5,6,7):

- к легким УГР (16% женщин) относится сочетание симптомов атрофического вагинита и «сенсорных симптомов» атрофического цистоуретрита без нарушения акта мочеиспускания;
- к среднетяжелым УГР (80% женщин) относится сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита, истинного недержания мочи при напряжении;
- к тяжелым УГР (4% женщин) относится сочетание симптомов атрофического вагинита, цистоуретрита, истинного недержания мочи при напряжении [9].

Подходы к выбору терапии УГР должны быть дифференцированными, при этом важно понимание зависимости выраженности проявления урогенитальных нарушений от степени эстрогенового дефицита у женщин в климактерии.

Следует помнить, что, как атрофический вагинит, так и различной степени выраженности УГР, не относится к инфекционным заболеваниям. Основная ошибка врачей при этом связана с назначением длительной неконтролируемой антибиотикотерапии, которая сама по себе способствует повышению восприимчивости к вагинальным инфекциям. Создается «порочный круг», когда на фоне активного использования антибактериальных препаратов усугубляются нарушения микробиотоза всех слизистых урогенитального тракта, увеличивается степень их атрофических изменений и спектр клинических проявлений. Поэтому лечение УГР, не осложненных инфекционными процессами, пред-

полагает в первую очередь восполнение локальной гипоестрогении, при этом необходимость локальной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не вызывает дискуссий даже среди тех ученых, которые в последнее время подвергают критике ЗГТ в целом (6,7).

Проблема лечения УГР неоднозначна. Акцент ставится на том, какой вид ЗГТ следует считать оптимальным. ЗГТ урогенитальных нарушений может осуществляться препаратами, обладающими как системным, так и местным действием. К системной ЗГТ относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиол валерат и конъюгированные эстрогены. При оральном применении эстрадиола валерата его максимальная концентрация достигается через 1-2 часа, большая часть его быстро всасывается и метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и печеночными факторами при прохождении через печень. Биологическая активность орального эстрадиола по данным большинства авторов не превышает 5% [8].

Местное применение эстрогенов считается оптимальным в лечении атрофических изменений в структурах урогенитального тракта. Эффект эстрогенов, вводимых местно, достигается двумя способами: локальной диффузией и вагинальной абсорбцией [9]. При локальной диффузии эстрогены способны диффундировать из влагалища в структуры нижней трети урологического тракта, достигая там адекватных концентраций, взаимодействовать с рецепторами и вызывать закономерную ответную реакцию в этих структурах. Выраженная вагинальная абсорбция эстрогенов позволяет предполагать, что локально используемые эстрогены абсорбируются и достигают структур урогенитального тракта через общий кровоток [10].

Локально применяются низкие дозы эстрадиола (8 мкг в день) [11]. До настоящего времени недостаточно обоснован механизм выраженной эффективности столь низких доз эстрогенов при вагинальном их применении [12]. Однако многочисленными исследованиями установлено, что для клинического устранения

симптомов УГР достаточно всего 10-15% от принятой оральной дозировки [13]. Известно, что для стимуляции развития эндометрия связь его рецепторов с эстрогеном должна быть длительной - в течение 8-10 часов. Ключевым преимуществом эстриола перед эстрадиолом является его уникальный механизм действия. Эстриол связывается с чувствительными к нему структурами не более чем на 4 часа, в то время, как время связывания эстрадиола составляет 8 часов и более. Такого непродолжительного действия эстриола недостаточно для пролиферативной реакции эндометрия, но достаточно для эффективного воздействия на структуры нижних отделов урогенитального тракта. Таким образом, при однократном введении эстриол связывается с ядерным рецептором на непродолжительное время и не вызывает пролиферацию эндометрия, поэтому при его назначении не требуется добавление прогестагенов.

Кроме того, вагинальное введение низкодозированных эстриолсодержащих препаратов является одним из самых безопасных методов терапии. С 1991 года низкодозированные эстрогены для влажализающего применения были объявлены в Швеции лекарственными препаратами, отпускаемыми без рецепта и не требующими медицинского мониторинга наблюдения. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована эффективность лечения низкими дозами эстрогенов атрофического вагинита, цистоуретрита и недержания мочи [14].

Некоторые авторы полагают, что локальное применение эстриола эффективно только для лечения атрофического вагинита и цистоуретрита, а при истинном недержании мочи, неотложном неудержании мочи предпочтительнее комплексная терапия, когда эстриол сочетается с другими группами препаратов и оперативными методами лечения. Потому подходы к выбору терапии УГР в каждом конкретном случае должны быть индивидуально обоснованы.

ЗГТ урогенитальных расстройств может осуществляться препаратами, как с системным, так и с местным действием. К первым относятся все препараты, содержащие эстрадиол, эстрадиол валерат или конъюгированные эстрогены, ко вторым - препараты, содержащие эстриол - эстроген, обладающий избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Обоснования к применению системной или местной ЗГТ для лечения УГР должны быть строго индивидуальными, и зависят от возраста пациентки, длительности постменопаузы, ведущих жалоб, а также необходимости профилактики или лечения системных изменений: климактерического синдрома, дислипотеинемии и остеопороза. Выбор терапии зависит также от степени тяжести УГР.

При подборе препаратов для системной терапии необходимо учитывать, что:

- у женщин после гистерэктомии системное воздействие осуществляется путем монотерапии с использованием натуральных эстрогенов в циклическом или непрерывном режиме ;

- при наличии интактной матки проводится комбинированная терапия препаратами, содержащими эстрогены и гестагены, либо назначается непрерывная комбинированная терапия (Ливиал®).

В связи с тем, что применение как двух-, так и трехфазных препаратов для ЗГТ вызывает закономерную менструальноподобную реакцию, в большинстве случаев они используются либо в перименопаузе, либо до тех пор, пока женщина психологически готова отвечать менструальноподобной реакцией на проведение терапии [15].

Непрерывная комбинированная терапия проводится препаратами, содержащими в каждой таблетке как эстрогенный, так и гестагеновый компонент, либо препаратами, оказывающими одновременно эстрогенное, гестагеновое и андрогеновое действие. Учитывая наличие в структурах уrogenитального тракта рецепторов не только к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам, препаратом выбора для лечения уrogenитальных расстройств в постменопаузе может быть Ливиал® (тиболон).

Местная терапия проводится в тех случаях, когда:

- имеют место изолированные УГР;
- при наличии абсолютных противопоказаний к назначению системной ЗГТ;
- применение системной терапии не купирует полностью симптомы атрофического вагинита;
- при нежелании пациентки применять системную ЗГТ;
- при первом обращении пациентки к гинекологу, урологу по поводу УГР в возрасте старше 65 лет.

Предпочтительнее для местного применения использовать эстриол - Овестин®, свечи. При местном применении эстриола и соблюдении правил и интервалов лечения побочные действия практически отсутствуют [16]. У некоторых пациенток с выраженными атрофическими изменениями кожи наружных половых органов целесообразно использование крема Овестин® с дополнительным увлажняющим эффектом.

Овестин® показан не только для лечения, но и для профилактики уrogenитальных расстройств у пожилых женщин. Если уже присутствуют жалобы на те или иные проявления уrogenитальной атрофии, необходимо назначить крем или свечи Овестин® в лечебной дозе (0,5 мг ежедневно в течение 2-3 недель). Через 2-3 недели женщину следует перевести на поддерживающую терапию Овестином® во избежание возобновления симптомов (0,5 мг два раза в неделю длительно). При использовании любой формы эстриола препарат назначается 1 раз в сутки. Сочетание различных форм Овестина® системного и местного применения недопустимо [17].

Терапия эстриолом способствует развитию и восстановлению влажалищного эпителия, а также приводит к восстановлению основных элементов соединительной ткани - коллагена и эластина, чувствительности рецепторов всего уrogenитального тракта. Важно отметить, что при локальном использовании Овестина® восстанавливается митотическая активность клеток базального и парабазального слоев эпителия

слизистых уrogenитального тракта, активация эфферентных компонентов Т-клеточного звена местного иммунитета. Выше представленные механизмы играют также важную роль как в предупреждении, так и в устранении вторичной инфекции у постменопаузальных женщин, потому должны быть учтены при обосновании адекватной терапии УГР.

По мнению А.Л.Тихомирова (2003) подходы к выбору терапии УГР должны быть дифференцированными в зависимости от степени выраженности клинических симптомов. Так, при легкой степени тяжести УГР применяются препараты эстриола (Овестин® свечи, крем) 2-3 недели ежедневно, затем два раза в неделю длительно. При сочетании явлений атрофического вагинита или атрофического цистоуретрита с климактерическим синдромом могут назначаться препараты для системной ЗГТ.

При средней степени тяжести УГР для нормализации уродинамических показателей проводится ГЗТ (системная или местная) течение не менее шести месяцев, при необходимости - в сочетании с другими методами.

При тяжелой степени УГР, в случае имеющихся показаний к системной ЗГТ, проводится терапия препаратами для системной ЗГТ. Если имеются противопоказания, или женщина отказывается от системной ГЗТ, то применяют местное введение препаратов эстриола (Овестин®) сначала в лечебной, затем в поддерживающей дозировках. Терапия проводится в сочетании с препаратами аддитивного воздействия, обладающими избирательным действием на холинергические (парасимпатические) и адренергические (симпатические) или мускариновые рецепторы, расположенные в мышечной стенке мочевого пузыря и различных структурах уrogenитального тракта: гладкомышечной мускулатуре уретры и мышцах тазового дна, участвующих в создании уретральной поддержки. Комбинированную терапию необходимо проводить не менее шести месяцев, после чего вопрос о типе дальнейшего лечения решается индивидуально в каждом конкретном случае [18].

Таким образом, лечение УТР в постменопаузе предопределено множеством факторов и должно быть дифференцированным в соответствии с этиопатогенезом заболевания, локализацией процесса, особенностями клинического течения и

результатами динамического наблюдения у гинеколога и уролога.

В связи с возрастанием частоты УТР преимущество отдается профилактическому назначению ЗГТ. Такая терапия должна проводиться длительно, практически пожизненно, и в этой ситуации приоритетным является местное использование эстриола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ромашенко О.В., Мельников С.Н. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 1: этиология, патогенез, диагностика. Оржин. 2008; №2: .
2. Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия). Под ред. акад. В.И.Кулакова и членкорр. Е.В.Вихляевой-М., 1996.
3. Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Особенности расстройств мочеиспускания у женщин в климактерии.-Смоленск, Маджента, 2007.-192 с.
4. Гальцев Е.В., Казенашев В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстроген-обусловленными урогенитальными расстройствами. ОРЖИН. 2007; №2: с.4-9.
5. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств//Гинекология-2000-2(5)-с.140-142.
6. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств //Consilium medicum-2003-№5(7)-с.413-417.
7. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии//Акушерство и гинекология-1998-№6-с.12-15.
8. Kaufman I.M. Pharmacokinetics of oestrogens and hormonal replaisment therapy//Eur. Menopause J. – 1997 - №4 –с.14-22.
9. Есефидзе Ж.Е. клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе//РМЖ – 2001 – 9 – с. 370-373.
10. Kubl H. Pharmacokinetics of estrogens and progestogens//Maturitas – 1999 - №12 – с.171-197.
11. Царева Н.В. Состояние шейки матки у женщин в постменопаузе до и в процессе заместительной гормональной терапии: Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 1998.
12. Forsberg J.G. A morphologist approach to the vagine – age – related changes and estrogen sensitivity//Maturitas – 1995 – 22 (suppl.22) – p. 7-15.
13. Nilsson K. Ed. By Moprlis Notelovitz Proceeding of the first international works for on estring. – 1993 – p. 11-17.
14. Samsiol G. Menopause Review – 1998 – Vol. 3 - №1 – p. 9-17.
15. Руководство по эндокринной гинекологии под ред. Е.М. Вихляевой. М., 2000 – 765с.
16. Прилепская В.Н., Кулаков В.И., Тизини Г. Лечение урогенитальных нарушений у женщин в постменопаузе препаратом овестин//Акушерство и гинекология.-1996-32-с.37-39.
17. Пушкарь Д.Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М., Медпресс-информ, 2006, 256 с.
18. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия//Лечащий врач –2003-№7

**Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
им. Д.О.Отта РАМН (Санкт-Петербург) приглашает врачей
акушеров-гинекологов и эндокринологов принять участие в семинаре
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
Дата проведения 17—21 ноября 2008 г.**

Основные темы семинара:

Современные представления о регуляции функции яичников.

Диагностика и лечение различных форм гормональной недостаточности яичников; щитовидная железа и репродуктивная система; диабет и репродукция; диагностика и лечение бесплодия; диагностика и лечение гиперандрогенных состояний; ожирение; генитальный эндометриоз; ЗГТ; гормональная контрацепция.

Во время семинара участники смогут ознакомиться с работой отделения эндокринной гинекологии, центров «Современные репродуктивные технологии», «Сахарный диабет и беременность», «Климактерий и здоровье женщины», «Планирования семьи», школы «Ожирение» и школы «Диабет».

Стоимость участия в семинаре 5000 руб.

Адрес ГУ НИИ АГ им.Д.О.Отта: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д.3.

Контактные телефоны:

328-98-32 Ступак Людмила Григорьевна

328-98-24 Тарасова Марина Анатольевна