

ЭСТРИОЛ В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эстриол является эффективным и безопасным препаратом для лечения климактерического синдрома, генитоуринарного синдрома, в комплексной терапии пролапса гениталий, атрофических процессов в менопаузе, гипострогении, при шеечном факторе бесплодия.

Ключевые слова: климактерический синдром, эстриол, генитоуринарный синдром, цервикальный фактор бесплодия, пролапс гениталий.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, Prof., E.G. NAZARENKO, PhD in medicine

Academician Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

ESTRIOL IN THERAPY OF VARIOUS GYNECOLOGICAL DISEASES

Estriol is an effective and safe drug to treat climacteric syndrome, genitourinary syndrome, in a complex therapy of genital organs prolapsed, atrophic processes at the menopause stage, hypoestrogenia, at cervical factor of infertility.

Keywords: climacteric syndrome, estriol, genitourinary syndrome, cervical infertility factor, genital organs prolapse.

Популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте средней продолжительности жизни человека, и женщины в частности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. возможно четырехкратное увеличение численности женщин старше 80 лет [1]. При этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода. Климактерический период является физиологическим состоянием в жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений происходит постепенное снижение и выключение функции яичников и прекращение выработки эстрогенов. Это период сложной возрастной перестройки организма, связанный с угасанием репродуктивной системы, значительно отражается на качестве жизни женщины [2]. Выделяют три фазы климактерического периода: пременопаузу, менопаузу и постменопаузу. Пременопауза начинается после 45 лет и длится от 2 до 6 лет [3].

Климактерический период нередко осложняется климактерическим синдромом. Климактерический синдром – это комплекс вазомоторных, эндокринно-обменных и нервно-психических нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. Наиболее типичные симптомы – приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, потливость, учащенное сердцебиение, головокружение, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность (рис. 1) [4].

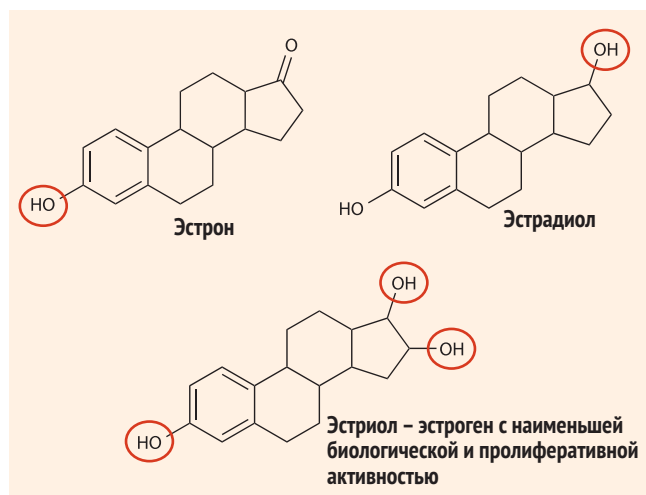
Современные методы лечения климактерического синдрома можно разделить на две основные группы:

гормональные и негормональные. Гормональные методы лечения являются ведущими и объединены под названием «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ) [5]. В последние годы вместо этого термина используется термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ). В МГТ могут использоваться натуральные эстрогены, а также различные средства, которые отличаются по химической структуре [6].

Гормональные препараты могут использоваться системно (перорально), местно, а также в различных комбинациях (таблетки + свечи, крем). Для гормональной терапии климактерического синдрома используются натуральные эстрогены, которые отличаются друг от друга по химической структуре, а следовательно, и по биологическим эффектам. Из трех основных эстрогенов человеческого организма (эстрон, эстрадиол и эстриол) эстриол

Рисунок 1. Симптомы и последствия климактерического синдрома



Рисунок 2. Химическая структура натуральных эстрогенов

обладает наименьшей биологической и пролиферативной активностью, связанной с его химической структурой (рис. 2) [7, 8].

Основные фармакологические характеристики эстриола – его безопасность, селективность и эффективность. Наибольшая селективность эстриола проявляется к эстрогенным рецепторам уретры, мочевого пузыря, влагалища при сравнительно малом связывании с эстрогенными рецепторами в других органах-мишенях. Кроме того, по данным многочисленных исследований, применение эстриола не приводит к повышению риска развития рака молочных желез и эндометрия, возникновению тромбозов, неблагоприятных эффектов при взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

Кроме того, эстриол, воздействуя на эпителий, обуславливает его эффективность в отношении профилактики расстройств вегетососудистой системы и гинекологических и урологических симптомов. Важное значение имеет кратковременность его действия (1–4 ч), а также максимальная биодоступность в месте действия благодаря наличию локальных форм (рис. 3) [9].

Одним из показаний к применению эстриола в таблетированной форме является климактерический синдром

Рисунок 3. Преимущества эстриола

Преимущества эстриола:

- ✓ Селективное действие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру
- ✓ Короткий период действия (1–4 ч)
- ✓ Отсутствие пролиферации органов-мишеней: эндометрия и молочных желез
- ✓ Оптимальная биодоступность в месте действия благодаря интравагинальному введению

с вегетососудистыми и нейроэндокринными нарушениями (преимущественно приливы, ночная потливость, нарушение ритма сна и др.), приводящий к снижению качества жизни женщины, а также гипоестрогении различного генеза [10]. При лечении климактерических расстройств (приливы, ночная потливость) используют таблетированные формы: по 2 таблетки Овестина 2 р/сут в течение недели с постепенным снижением дозы до 1 таблетки 1 р/сут (возможно длительно). Представляется целесообразным применение таблетированной формы Овестина при климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести, преимущественно с преобладанием вегетососудистых нарушений или при наличии гестаген-обусловленных побочных реакций в анамнезе, а также с наличием гиперпластических процессов молочных желез и эндометрия в анамнезе, при противопоказаниях к комбинированной МГТ.

Генитоуринарный менопаузальный синдром, который проявляется атрофией слизистых нижних отделов мочевого тракта, обусловленной эстрогенной недостаточностью, диспареунией, сухостью и зудом во влагалище и нижних отделах мочевого тракта, нарушением мочевого выведения, умеренным недержанием мочи, а также рецидивирующим вульвовагинитом и циститом (рис. 4), – наиболее частое показание к применению эстриола. Это, безусловно, связано с преимуществом эстриола [11, 12].

Рисунок 4. Генитоуринарный синдром. Дефицит эстрогенов

Генитоуринарный синдром. Дефицит эстрогенов

- ✓ Блокирует митотическую активность клеток базального и парабазального слоев эпителия
- ✓ Приводит к замедлению и прекращению процессов пролиферации и к истончению слизистой оболочки экзо- и эндоцервикса

При генитоуринарном синдроме (рис. 5) назначают 2–4 таблетки в день в течение первых 4 недель с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с симптоматикой. Далее назначается поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Следует стремиться использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Женщинам, которые ранее не получали препараты ЗГТ, лечение препаратом Овестин можно начинать в любое время [13].

Эстриол используется также в пред- и послеоперационном лечении при проведении операций на влагалище женщинам в постменопаузе. Как известно, пролапс гениталий составляет от 28 до 39% в структуре гинекологических заболеваний [14]. При этом 15% пациенток нуждаются в хирургической коррекции. Пик заболеваемости приходится на женщин старше 50 лет с несостоятельностью мышц тазового дна.

Пролапс гениталий представляет собой сложный динамический процесс, всегда имеющий прогрессирующее течение, сопровождаясь развитием структурно-функциональных нарушений в организме, часто дегенеративного характера. Причина его развития многофакторна и до настоящего времени недостаточна изучена. Выделяют две основные причины развития пролапса: роды, особенно вагинальные, и процесс старения, связанный с гипоестрогенией.

Для гормональной терапии климактерического синдрома используются натуральные эстрогены, которые отличаются друг от друга по химической структуре, а следовательно, и по биологическим эффектам

Пролапс гениталий – во многом эстрогензависимое заболевание. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, мышечной, соединительной тканях и сосудистых структурах уретры, детрузоре. Эстрогенный дефицит сопровождается ухудшением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшается диаметр артерий влагалища, снижается количество мелких сосудов, истончаются их стенки, что ведет к уменьшению трансудации. Сходные изменения происходят в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально. Активным дилататором, влияющим на состояние сосудистых сплетений, считается вазоактивный интерстициальный полипептид,

синтез которого во влагалищной стенке также является эстрогензависимым.

Важным фактором при гипоестрогении является замедление скорости обновления коллагена и образование большого количества «сшивок» между его волокнами в мышцах тазового дна, в круглой связке матки и соединительнотканых структурах малого таза.

Оказывая быстрый эффект в отношении урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов, эстриол восстанавливает нормальную структуру слизистой оболочки влагалища и мочевого пузыря, препятствует развитию инфекции и воспаления, стимулирует пролиферацию влагалищного эпителия и эпителия уретры, а также секреции слизи во влагалище и в просвете уретры, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки уретры и влагалища, увеличивает содержание коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры, связочном аппарате малого таза, повышает тонус гладкой мускулатуры влагалища, уретры, мышц тазового дна, способствует удержанию мочи. Первые признаки клинического улучшения наблюдаются уже через пять дней терапии в обычном режиме. Скорость наступления клинического эффекта, как правило, зависит от степени атрофии влагалищного эпителия или эпителия уретры и индивидуальной чувствительности к препарату [5].

Около 30% женщин нуждаются в повторном оперативном лечении в связи с развитием рецидива [16]. Патогенетически обоснованная гормональная терапия эстриолом в предоперационном периоде, а также использование его в послеоперационном периоде позволяет снизить число рецидивов. Очевиден связан-

Рисунок 5. Эстрогены в лечении атрофического цистоуретрита



ный с этим экономический эффект, т. к. затраты на предупреждение симптомов гораздо меньше, чем на их лечение. Снижение риска инфекционных осложнений, связанных с гипоестрогией, позволяет свести до минимума использование антибактериальных средств, тем самым позволяя избежать резистентности к этим препаратам [17].

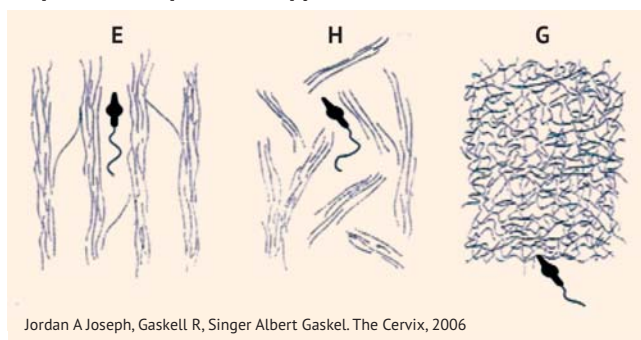
Одним из показаний к применению эстриола в таблетированной форме является климактерический синдром с вегетососудистыми и нейроэндокринными нарушениями (преимущественно приливы, ночная потливость, нарушение ритма сна и др.), приводящий к снижению качества жизни женщины, а также гипоестрогении различного генеза

Другое показание к применению эстриола – гипоестрогения различного генеза. Чрезвычайно важным является возможность использования эстриола как средства для дифференциальной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе, позволяя точно оценить клеточный состав при сомнительных результатах цитологического исследования (рис. 6) [18–20].

В репродуктивном возрасте назначение эстриола у женщин используется при цервикальном факторе бесплодия. Известно, что частота цервикальных форм бесплодия составляет 5–10%. Причинами могут являться как анатомические нарушения (например, врожденные аномалии), так и приобретенные (например, после хирургических воздействий, конизации шейки матки, после частых выскабливаний цервикального канала), после разрывов шейки матки, лучевой терапии [21].

Кроме того, причиной цервикального бесплодия могут быть функциональные нарушения в связи с нарушением выработки и изменением состава цервикальной слизи, что может быть связано с гормональными

Рисунок 7. Схема изменений цервикальной слизи в различные фазы менструального цикла



нарушениями (ановуляция, гипоестрогения), инфекциями, передающимися половым путем, а также иммунологическими факторами (например, наличием антиспермальных антител).

По химическому составу цервикальная слизь представляет собой гидрогель с низкомолекулярным весом, муцин, иммуноглобулины. Высокое содержание воды изменяется в течение менструального цикла (рис. 7) [22].

Существует большое количество функциональных тестов для определения качества цервикальной слизи. Преимуществом эстриола является то, что он обладает селективным действием на эпителий шейки матки, влагалища и вульвы, не оказывая влияния на эндометрий. При этом происходит нормализация количества и качества цервикальной слизи и микрофлоры влагалища, а соответственно, pH влагалищной среды. Для этого назначают эстриол в дозировке 1–2 мг/сут с 6-го по 15-й день менструального цикла.

Во многом пролапс гениталий связан с развитием гипоестрогении. Эстрогенный дефицит сопровождается ухудшением кровообращения в органах малого таза, что приводит к ишемии тканей мочеполовой системы

Рисунок 6. Атрофический цервицит и L-SIL

Применение 3 доз эстриола с интервалом в 3 дня у женщины 56 лет с подозрением на CIN II

Контрольная кольпоскопия через 10 дней после начала лечения. Нормальная кольпоскопическая картина



Эстриол выпускается в различных формах: таблетированной – для перорального применения; для местного применения – крем и свечи. При необходимости таблетированную форму можно сочетать с местными формами эстриола (свечи, крем). При назначении эстриола не требуется последующего назначения гестагенов. Эстриол купирует генитоуринарные нарушения, способствуя созреванию клеток эпителия, восстановлению pH влагалища, улучшая микроциркуляцию слизистой оболочки влагалища [23].

Кроме того, противопоказаний для назначения эстриола значительно меньше, чем к препаратам комбинированной МГТ, содержащей эстрадиол (рис. 8).

Гипоестрогенные состояния влагалища приводят к уменьшению или исчезновению гликогена из промежу-

Рисунок 8. Противопоказания к применению препаратов МГТ**Овестин (эстриол)**

Гиперчувствительность, тромбозы (венозные и артериальные), эмболия, выраженные нарушения функции печени, гормонозависимые опухоли матки или молочных желез, маточные кровотечения неясной этиологии, отосклероз, значительный зуд или холестатическая желтуха (в т. ч. в анамнезе, беременность)

Фемостон (эстрадиол + дидрогестерон)

Диагностированный или подозреваемый рак молочной железы, рак молочной железы в анамнезе; рак эндометрия или другие гормонозависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясной этиологии; подтвержденный острый тромбоз глубоких вен или тромбоз легочных сосудов в анамнезе; нарушения мозгового кровообращения; острые или хронические заболевания печени, в т. ч. в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени); гиперчувствительность к компонентам препарата; установленная или предполагаемая беременность; период грудного вскармливания

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств 2015 г.
Под ред. Чучалина А.С.

точных клеток, изменению pH вагинальной среды, что в дальнейшем приводит к колонизации влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта. Это, в свою очередь, приводит к развитию инфекционных процессов влагалища и мочевых путей [24].

Урогенитальные инфекции наиболее часто встречаются у женщин старше 65 лет, эпизоды инфекций могут быть стертыми. У 10–15% женщин в возрасте старше 50 лет возникают повторные эпизоды инфекций нижних отделов мочевых путей: атрофический вагинит, вульвит, уретрит, цистит. Клинически это проявляется нарушением мочеиспускания, неприятными ощущениями в области уретры и влагалища, связанными с актом мочеиспускания, сухостью, зудом, болью, жжением и дискомфортом во влагалище, диспареунией, контактными кровянистыми выделениями, вторичным инфицированием нижних отделов половых путей [25].

Преимуществом эстриола является то, что он обладает селективным действием на эпителий шейки матки, влагалища и вульвы, не оказывая влияния на эндометрий. При этом происходит нормализация количества и качества цервикальной слизи и микрофлоры влагалища, а соответственно, pH влагалищной среды

При местном лечении Овестин используют свечи или крем по 500 мг эстриола на ночь (1 свеча или 1 доза крема) ежедневно в течение 2–4 недель, затем 1 доза

2 раза в неделю (поддерживающая доза) длительно. Поддерживающая терапия должна носить постоянный характер и может назначаться даже пожизненно с обязательным осмотром на приеме у лечащего врача один раз в год. При выраженном атрофическом вульвовагините, уретрите, цистите доза эстрогенов может быть увеличена в 2 раза (от 0,5 г до 1 г на ночь) с проведением контрольных осмотров через каждые 1–2 недели. Повышение показателя кариопикнотического индекса до 25–30% свидетельствует о нормализации слизистой влагалища [26].

МГТ с применением эстриола является «золотым стандартом» лечения генитоуринарного синдрома. При этом предпочтительна местная форма эстриола, которая оказывает пролиферативное действие на ткани нижнего отдела половых и мочевыводящих путей ввиду короткого селективного и эффективного действия [27].

Гипоэстрогенные состояния влагалища приводят к уменьшению или исчезновению гликогена из промежуточных клеток, изменению pH вагинальной среды, что в дальнейшем приводит к колонизации влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта

В ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ проведено клиническое исследование по изучению эффективности препарата Овестин в таблетированной форме (50 пациенток) [28]. В ходе исследования было выявлено, что при лечении 2 мг препарата Овестин перорально положительный эффект был достигнут у всех пациенток, причем максимальный эффект отмечался со 2-й недели приема препарата. При этом уменьшалась частота и интенсивность симптомов климактерического синдрома (приливы, повышение потливости, возбудимость, нарушения сна и т. д.), индекс Купермана снижался с 43,4 до лечения до 14,6 через 12 недель после начала лечения. Неблагоприятные явления при лечении Овестином возникли у 5,4% пациенток и проявлялись в виде тошноты и кожного зуда. Ни одна пациентка не прекратила лечение досрочно, и большинство из них продолжили прием препарата после завершения исследования на длительной основе.

19 рандомизированных исследований, включивших 4 162 женщины, доказали абсолютную эффективность и безопасность локальной эстрогенотерапии в лечении вульвовагинальной атрофии как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной МГТ и в комбинации с пессариями.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин), ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы, является одним из эффективных, приемлемых и относительно безопасных методов терапии при различных гинекологических заболеваниях.

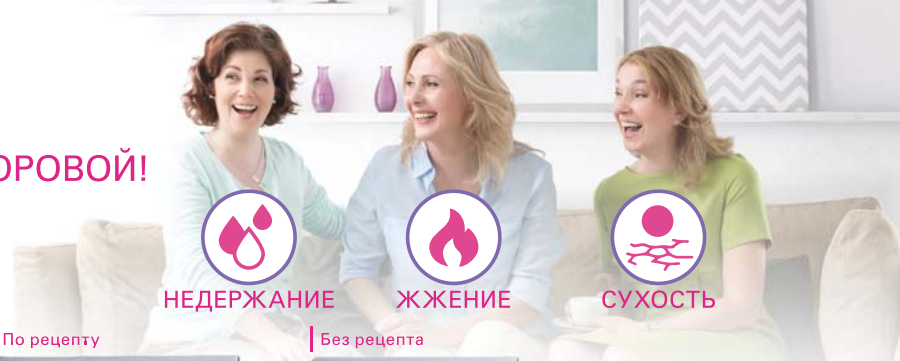
ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.
2. Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. М., 2011: 14-27.
3. Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н., Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология, МЕДпресс-информ, 2015.
4. Novak's Gynecology. J.S.Berek(Ed.) M.M.S.C., 2002.
5. Santoro N et al. Menopausal symptoms and their management. *Endoc met*, 2015, 44: 497-515.
6. Зайдиева Я.З. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология*, 2011, 13(3): 8-12.
7. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int. J. Womens Health*, 2014, 6: 47-57.
8. Al-Safi ZA, Santoso N. MHT and menopausal symptoms. *Fertil Steril*, 2014, 101(4): 905-915.
9. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая медицина. 2012: 128-135.
10. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review, 2015.
11. Nyirjesy P. Postmenopausal Vaginitis. *Current Infectious Disease Reports*, 2007, 9: 480-484.
12. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. *Consilium Medicum*, 2015, 66-68.
13. Глазунова А.В., Юренина С.В., Ермакова Е.И. Вагинальная атрофия. *Акушерство и гинекология*, 2014, 2: 21-26.
14. Rahn D, Ward R, Sanses T, Carberry C, Mamik M. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines, 2015.
15. Tochiew GF, Toktar LR, Semyatov SD. Compliance and importance in pelvic organ prolapsed. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series «Medicine. Obstetrics and Gynecology»*, 2013, 5: 191-200.
16. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовом недержании мочи. *Медицинский совет*, 2016, 2: 96-99.
17. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet. Gynecology*, 2013, 121(2): 354-374.
18. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*, 2005.
19. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008.
20. Марченко Л.А., Табеева Г.И. Ведение женщин со своевременной и преждевременной менопаузой. *Казанский медицинский журнал*, 2008, 1(89).
21. Зардашвили М.Д., Назарова Н.М., Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Франкевич В.Е., Прилепская В.Н. Молекулярные маркеры цервикальной жидкости: новое в диагностике и прогнозировании заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*, 2016, 1.
22. Jordan JA, Gaskell R, Singer A. The cervix, Wiley, 2006.
23. Юренина С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии. *Проблемы репродукции*, 2015, 3: 122-126.
24. Palmaa F, Volpea A, Villa B, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study, *Maturitas*, 2016.
25. Серов В.Н. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М., 2008.
26. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Под ред. Чучалина А. Г. М., 2015 г.
27. Тарасов Н.И., Миронов В.Н. Современная догоспитальная диагностика и лечение недержания мочи у женщин, Учебно-методическое пособие для врачей общей практики, урологов, гинекологов, неврологов. 2003.
28. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Ледина А.В., Назарова Н.М. Клиническое исследование эффективности препарата Овестин в таблетированной форме, 2003-2004 гг., М. Тезисы научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь», 2004.



Овестин
Эстриол

ПРИВЫЧКА БЫТЬ ЗДОРОВОЙ!





НЕДЕРЖАНИЕ

По рецепту



ЖЖЕНИЕ

Без рецепта



СУХОСТЬ

Без рецепта



Таблетки



Суппозитории



Крем

Для профилактики и комплексного лечения местных симптомов климакса, вызванных эстрогенодефицитом

1 УПАКОВКА = 4 МЕСЯЦА ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ¹

1. Инструкция по медицинскому применению Овестин® крем | ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2, Бизнес-Центр «Империум Тауэр», 31 эт. | www.ovestin.ru, | aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk | Рег. удостоверения: Овестин® крем П N013327/02 от 24.11.2016, Овестин® суппозитории П N013327/01 от 10.01.2017, Овестин® таблетки П N013327/03 от 01.12.2014 | Материал предназначен для специалистов, занятых в сфере здравоохранения | Реклама | RU-EST-0716-0047

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

