

Miejscowe stosowanie estradiolu – Vagifem®. Badania wieloośrodkowe

Local oestradiol administration – Vagifem®. Multicentre study

Janina Markowska¹, Jacek P. Grabowski², Anita Olejek³, Iwona Kozak-Darmas³, Włodzimierz Baranowski⁴, Andrzej Polaszewski⁵, Maciej Skrzypczak⁶, Natalia Fischer⁷, Radosław Mądry¹, Kornelia Tomaszewska¹, Ewa Muszyńska-Wiese², Anna Wawrzyniak⁸

¹Oddział Onkologii Ginekologicznej, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Janina Markowska

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii, Położnictwa i Ginekologii Onkologicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny; kierownik Kliniki: dr hab. med. Anita Olejek, prof. SUM

⁴Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski

⁵Oddział Położniczo-Ginekologiczny z: Pododdziałem Ginekologicznym, Pododdziałem Porodowym, Pododdziałem Położnictwa, Perinatologii i Rozrodczości, Szpital Wojewódzki w Poznaniu; ordynator Oddziału: lek. Andrzej Polaszewski

⁶II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger

⁷NZO Klinika Promienista w Poznaniu; kierownik Kliniki: dr med. Zofia Mikołajewska-Fischer

⁸Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Katedry: dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska

Przeгляд Menopauzalny 2008; 5: 256-259

Streszczenie

U 137 kobiet w wieku 44–79 lat (średnia 58,5 roku), które przeszły operację wycięcia macicy z przydatkami (a część z nich także napromienianie z powodu raka szyjki macicy i endometrium), oceniano wyniki leczenia miejscowego Vagifemem® (25 µg estradiolu). Po 6 mies. dopochwowego stosowania preparatu stwierdzono znamienne poprawę dotyczącą zanikowego zapalenia pochwy, nietrzymania moczu oraz zmniejszenie parć nagłych, objawów infekcji bakteryjnej, a także poprawę zgłaszanej dyspareunii.

Słowa kluczowe: estradiol, zanikowe zapalenie pochwy

Summary

137 women who underwent total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy or in some cases received radiotherapy due to cervical and endometrial cancer were observed for local Vagifem® (25 µg oestradiol) therapy evaluation. After 6 months of vaginal administration we noted a significant improvement of the symptoms: atrophic vaginitis, urinary incontinence, dysuric symptoms, bacterial infection as well as reported dyspareunia.

Key words: oestradiol, atrophic vaginitis

Wstęp

Niedobór estrogenów występujący na skutek naturalnej menopauzy lub kastracji chirurgicznej, jak również w wyniku napromieniania, jest przyczyną wielu objawów zależnych głównie od czasu jego trwania, ale także od dodatkowych, indywidualnych czynników, takich jak:

- ogólne cechy biologiczne, do których należą m.in. wiek i stan wydolności zdrowotnej (cukrzyca, nadciśnienie, niedokrwistość, stan immunologiczny),
- lokalne czynniki w miednicy mniejszej – stan mięśni, więzadeł i powięzi – oraz związane z ich dysfunkcją zaburzenia statyki (poporodowe, na skutek dźwignia ciężarów), a także stan tkanki łącznej,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Janina Markowska**, Oddział Onkologii Ginekologicznej, Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Łąkowa 1/2, 61-878 Poznań

- przebyte leczenie operacyjne i ewentualne leczenie napromienianiem z powodu nowotworów złośliwych (np. raka szyjki macicy, raka endometrium).

Wymienione czynniki mogą być przyczyną niezwykle uciążliwych dolegliwości, takich jak zaburzenia psychoemocjonalne i neurovegetatywne, choroby układu sercowo-naczyniowego, nieprawidłowości w gospodarce tłuszczowej i węglowodanowej, a w późniejszym okresie osteoporozy, zaburzeń funkcji poznawczych, a niekiedy choroby otępiennej [1–4].

W wyniku braku produkcji estrogenów w pochwie następuje utrata kolagenu i tkanki tłuszczowej, zwężanie się naczyń krwionośnych i zmniejszanie wydzielania gruczołów łojowych. Nabłonek powierzchniowy traci warstwę włóknistą i cieńsze; stosunek liczby komórek powierzchniowych do podstawowych obniża się. Pochwa traci elastyczność, a pH staje się bardziej zasadowe, co ułatwia zakażenia drobnoustrojami pochodzącymi z jelit i układu moczowo-płciowego. W rezultacie pochwa staje się zanikowa, krucha, zwężona i skłonna do krwawienia przy drobnym urazie, co powoduje uczucie suchości, świądu, pieczenia, podrażnienia, a także dyspareunię i krwawienie po stosunku. Jednocześnie dochodzi do zmian zanikowych w cewce moczowej i pęcherzu, a obniżone napięcie mięśni, zwiotczenie i ścięczenie ścian pochwy doprowadzają do wpuklania się pęcherza moczowego do pochwy, co powoduje częste oddawanie moczu, parcia naglące oraz nietrzymanie moczu. Zmiany te najbardziej nasilone są wiele lat po menopauzie lub u kobiet, u których stosowano brachyterapię z powodu nowotworów złośliwych [5–9].

W leczeniu zaburzeń w układzie moczowo-płciowym jedną z akceptowanych opcji leczenia, szczególnie przez kobiety będące wiele lat po menopauzie lub leczone z powodu nowotworów złośliwych, zwłaszcza estrogenozależnych, jest terapia lokalna pozwalająca utrzymać prawidłowe relacje urogenitalne przy minimalnym efekcie ogólnoustrojowym [10]. Z wielu opracowań dotyczących estradiolu stosowanego dopochwowo wynika, że jest on skuteczny w leczeniu 97% atrofii pomenopauzalnej pochwy oraz objawów urogenitalnych i nie wpływa na surowicze stężenia hormonów ani znacząco na grubość endometrium [11–14]. Opracowania te jednak są niepełne i ujmują tylko 2 lub 3 parametry zaburzeń urogenitalnych.

Cel pracy

Celem pracy była ocena działania Vagifemu® (25 µg estradiolu) w terapii zmian urogenitalnych dotyczących:

- zanikowego zapalenia pochwy,
- objawów dysurycznych (częste oddawanie moczu, parcia naglące),
- nietrzymania moczu,
- dyspareunii,
- nawracających infekcji pochwy.

Ponadto ocenie poddano stopień zadowolenia ze stosowania Vagifemu®.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 150 pacjentek, spośród których 137 stosowało Vagifem®, a 13 Oeokolp forte (0,5 mg w formie globulek dopochwowych). Wśród pacjentek stosujących Oeokolp jedna z nich ze względu na brak komfortu w stosowaniu zmieniła preparat na Vagifem® po 2. wizycie. Ponieważ grupa pacjentek stosujących Oeokolp była zbyt mała, do opracowania statystycznego wzięto pod uwagę 137 pacjentek stosujących Vagifem®. Średnia wieku pacjentek wyniosła 58,5 roku. Najmłodsza pacjentka miała 44 lata, a najstarsza 79 lat. Wszystkie przeszły operację wycięcia macicy z przydatkami, a część z nich także napromienianie z powodu raka szyjki macicy lub endometrium.

Pacjentki poddano 6-miesięcznej obserwacji, w czasie której oceniano szybkość, skuteczność działania oraz wygodę stosowania preparatu ocenianą w skali 1–6. W trakcie badania pacjentki miały rozplanowane 4 wizyty:

1. – zdefiniowanie powodu rozpoczęcia terapii estrogenowej i rozpoczęcie terapii,
2. – ocena poprawy wg karty obserwacji pacjentki w stosunku do wizyty 1., po 2 tyg. leczenia,
3. – ocena poprawy wg karty obserwacji pacjentki, po 3 mies. od rozpoczęcia terapii,
4. – ocena poprawy po 6 mies. leczenia i zakończenie badania.

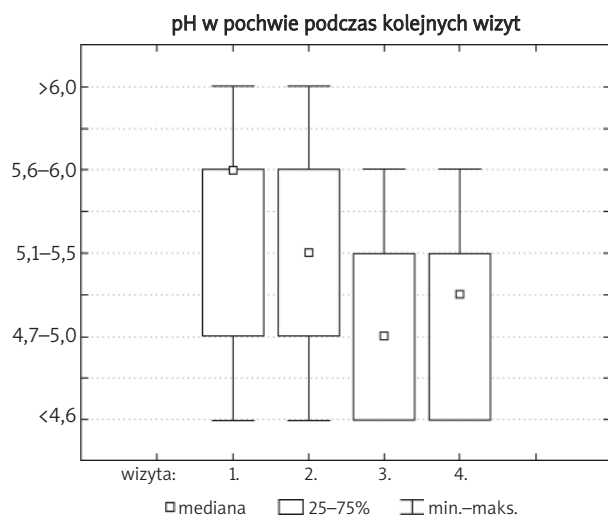
Karty obserwacji pacjentek zawierały informacje dotyczące następujących parametrów: nasilenia objawów zanikowego zapalenia pochwy, częstego oddawania moczu, parcia naglącego, dyspareunii oraz infekcji bakteryjnych. U każdej oceniano rozmaz cytohormonalny, pH pochwy, wynik testu Amsela, a także stopień zadowolenia ze sposobu leczenia w skali 0–6.

W opracowaniu statystycznym wyników badań zastosowano test Friedmana oraz test t-Studenta dla poziomu istotności $\alpha=0,05$, korzystając z programu Statistica.

Wyniki

Odczyn pH w pochwie pacjentek podczas kolejnych wizyt zmniejszał się ($p<0,05$), przy czym przy 1. wizycie u ponad 50% badanych wartość pH przewyższała 5,6 (mediana w przedziale 5,6–6), obniżając się do wartości poniżej 5,5 (mediana w przedziale 4,7–5) u 90% kobiet w trakcie wizyty 3. i 4. (ryc. 1.). W czasie trwania całej kuracji u niemal 70% pacjentek pH zmalało, a u 16% nie uległo zmianie. U ponad połowy pacjentek obniżenie pH wykazano już podczas 2. wizyty.

Ocena rozmazu cytohormonalnego podczas kolejnych wizyt wykazała istotną statystycznie zależność – zawartość komórek powierzchniowych w rozmazie zwiększała



Ryc. 1. Zmiany pH w pochwie pacjentek w trakcie stosowania preparatu Vagifem®

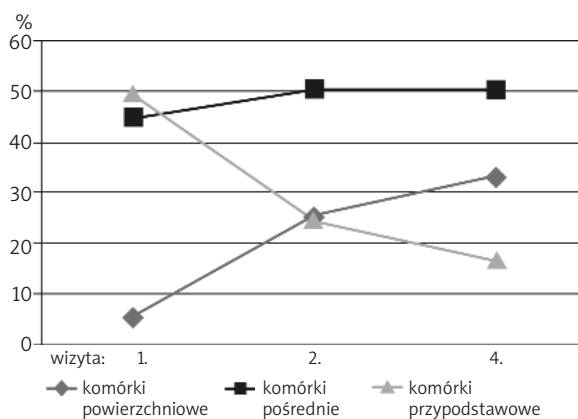
się ($p < 0,05$). Przy pierwszej wizycie średni odsetek komórek powierzchniowych w rozmazie wynosił 5,5%, wzrastając do 33% w czasie ostatniego badania. Podobne istotne statystycznie zmiany dotyczyły komórek pośrednich ($p < 0,05$) – wzrost odsetka do 45–50%. Zanotowano także zmniejszenie liczby komórek przypadkowych w rozmazie ($p < 0,05$) – spadek z 49% w rozmazie wykonanym podczas 1. wizyty do 17% na koniec obserwacji. Największe zmiany w liczbie poszczególnych typów komórek nastąpiły już w pierwszym okresie leczenia – dla komórek powierzchniowych wzrost z 5–25,5% (ryc. 2).

Znacząca większość pacjentek w trakcie wizyt kontrolnych zgłaszała poprawę w odczuwanych dolegliwościach. Odsetek określonej przez pacjentki poprawy jako znacznej rósł wraz z czasem stosowania Vagifemu®. Dokładne dane zamieszczono w tab. I.

Po zakończeniu terapii pacjentki oceniały stopień zadowolenia ze sposobu leczenia i sposobu aplikacji. W pytaniu o zadowolenie ze sposobu leczenia 84% pacjentek dało oceny 4, 5 lub 6, w tym bardzo zadowolonych (ocena 6) było 61%. Z aplikacji leku zadowolonych było 83% pacjentek (oceny 4, 5 lub 6), z czego 50% dało maksymalną ocenę – 6 (ryc. 3.). Intensywność wyciekania preparatu z pochwy 89% pacjentek oceniło na 0 lub 1 (brak lub minimalny wyciek), z czego 60% kobiet podało, że preparat wcale nie wyciekał.

Dyskusja

Objawy atrofii urogenitalnej stanowią ważny problem kobiet pomenopauzalnych lub poddanych kastracji chirurgicznej. Zmiany zanikowe w pochwie powodujące suchość pochwy, ból w czasie stosunku (dyspareunia), podrażnienie i świąd, z powodzeniem mogą być leczone za pomocą estrogenów stosowanych dopochwowo [12, 13]. Estrogeny po absorpcji przez nabłonek pochwy

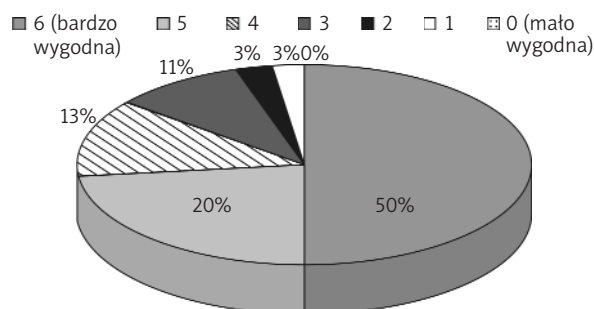


Ryc. 2. Zmiany w rozmazie cytohormonalnym

Tab. I. Dolegliwości odczuwane przez pacjentki – poprawa (%) w trakcie stosowania Vagifemu®

Dolegliwość	Wizyta		
	2.	3.	4.
zanikowe zapalenie pochwy	93 (32)	93 (45)	96 (93)
nietrzymanie moczu	80 (9)	95 (42)	91 (58)
parcie nagłące	87 (26)	99 (48)	94 (42)
objawy infekcji bakteryjnej	94 (45)	97 (82)	95 (82)
dyspareunia	82 (20)	97 (51)	95 (70)

W nawiasach podawana przez pacjentki znaczna poprawa



Ryc. 3. Procent pacjentek zadowolonych z aplikacji leku

wywierają efekt metaboliczny i morfologiczny poprzez receptory zlokalizowane zarówno w nabłonku, jak i podścielisku będącym zasadniczym miejscem syntezy kolagenu miednicy mniejszej. Receptory estrogenowe znajdują się również w mięśniach gładkich pochwy. Estrogeny – również stosowane dopochwowo – wywierają znaczący wpływ na układ neuromięśniowy w pochwie poprzez wzrost zawartości noradrenaliny; stymulatora receptorów α -adrenergicznych i α -adrenergicznych w mechanizmie receptorowym. Efektem tego jest prawidłowe napięcie i kurczliwość pochwy, co jest związane z reak-

cjami psychoseksualnymi i mechanizmami utrzymującymi prawidłowe odruchy mikcyjny, w tym w utrzymaniu moczu [16]. W badaniach autorów niniejszej pracy 97% kobiet w 6-miesięcznej obserwacji wykazało poprawę objawów decydujących o rozpoznaniu atroficznego zapalenia pochwy, aż 93,5% poprawę tę określiło jako znaczącą – jest to zgodne ze zmniejszeniem pH pochwy. Uważa się, że *Lactobacillus* w zrównoważonym ekosystemie pochwy chroni układ moczowo-płciowy przed zakażeniem niepożądanymi patogenami. W prezentowanych badaniach pH pochwy po 3. i 4. wizycie uległo obniżeniu z 5,6 (mediana w przedziale 5,6–6,0) do wartości poniżej 5,5 (mediana 4,7–5), chociaż nie osiągnęło ono wartości $\text{pH} < 4,5$, jak w innych badaniach [5, 7, 8]. Jednakże 94% pacjentek zgłosiło korzystny wpływ Vagifemu® na zmniejszenie występowania infekcji w pochwie, a prawie 82% określiło to działanie jako maksymalne. O terapeutycznym działaniu Vagifemu® świadczą również zmiany cytohormonalne w nabłonku pochwy. W czasie 1. wizyty odsetek komórek powierzchniowych był niski i wynosił 5,5%, wzrastając do 33% w czasie ostatniej wizyty; podobne wzrastające wartości dotyczyły komórek warstwy pośredniej (wzrost z 45–50%). Podobne zmiany odnotowano w badaniach Weisberg i wsp. [15].

Zaburzenia statyki obserwowane w przypadku braku estrogenów oraz zmiany zanikowe w dolnym odcinku układu moczowego powodują parcia naglące i nietrzymanie moczu [17, 18].

W badaniach prowadzonych przez autorów niniejszej pracy 83% kobiet zgłosiło średnią lub dużą poprawę dotyczącą parć naglących, 82% kobiet z nietrzymaniem moczu uzyskało poprawę, w tym 58% określiło ją jako maksymalną. Choć część badaczy twierdzi, że leczenie estrogenami nie wpływa na wysiłkowe nietrzymanie moczu, to inni uważają, że poprawa następuje u 50% kobiet, co jest wynikiem działania estrogeny na śluzówkę cewki moczowej oraz na okołocewkową produkcję kolagenu i związany z tym wzrost ciśnienia, powodujący lepsze zamykanie cewki moczowej [17, 19, 20].

Dyspareunia jest rzadko przyczyną skarg pacjentek, ponieważ uważana jest za wstydlivą dolegliwość seksualną. Pacjentki po naturalnej menopauzie są z reguły starsze od tych, u których nastąpiła kastracja chirurgiczna lub spowodowana napromienianiem, np. z powodu raka szyjki macicy. Wśród tych ostatnich ok. 80% ma problemy seksualne, najczęściej bolesne współżycie [21]. Badania wykazały, że czynniki odpowiedzialne za dyspareunię można korzystnie zmodyfikować lokalną terapią estrogenową [12, 13].

Wśród kobiet leczonych przez autorów niniejszej pracy poprawę zgłosiło 90% pacjentek, w tym 70% znaczną. Lokalna terapia Vagifemem® jest poza tym oceniana jako komfortowa, gdyż nie powoduje powstawania w pochwie wydzieliny, której wyciekanie jest niewygodne [13]. Aż 83% pacjentek było zadowolonych z aplikacji leku; 60% z nich podawało, że preparat nie powoduje powstania żadnej wydzieliny.

Wnioski

Vagifem® stosowany dopochwowo przez 6 mies. okazał się bardzo dobrym środkiem terapeutycznym z namiennie poprawiającym jakość życia wydatnie zaburzoną dysfunkcją urogenitalną.

Piśmiennictwo

- Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now. *Lancet* 2005; 366: 409-21.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-53.
- Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
- Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (Suppl. 7): S36-41.
- Roy S, Caillonette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272-7.
- Cauci S, Driussi S, De Santo D, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vagin flora changes in peri and postmenopausal women. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2147-52.
- Caillonette JC, Sharp CF, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1270-7.
- Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl. 1: S35-9.
- Jensen P, Groenvold M, Klee M, et al. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 937-47.
- Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych. *Gin Pol* 2008; 79: 69-77.
- Manonai J, Theppisai U, Chittacharoen A. Effect and safety of 17 beta-estradiol tablet in postmenopausal women with urogenital symptoms. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1015-20.
- Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, et al. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000; 7: 156-61.
- Dugal R, Hesla K, Sordal T, et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estril vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-7.
- Mattsson LA, Cullberg G, Eriksson O, Knutsson F. Vaginal administration of low-dose oestradiol – effects on the endometrium and vaginal cytology. *Maturitas* 1989; 11: 217.
- Weisberg E, Pyton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal or vaginal tablet. *Climacteric* 2005; 8: 83-92.
- Baranowski W. Zasady hormonalnej terapii zastępczej. W: Klimakterium – hormonalna terapia zastępcza. Jakowicki J (red.). BiFolium, Lublin 2001; 103-19.
- Jackson S, Jamek M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 339-44.
- Robinson D, Cardozo L. The menopause and HTR. Urogenital effect of hormone therapy. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 91-104.
- Samsioe G. Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 187: 245-9.
- Goes VR, Sartori MG, Baracat EC, et al. Urodynamic and clinical evaluation of postmenopausal women with stress urinary incontinence before and after cyclic estrogen therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 103-6.
- Grigsby PW, Russell A, Burner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1281-99.