

Estradiol – nowość czy standard w terapii dopochwowej?

Estradiol – novelty or standard in vaginal therapy?

Edyta Wlazlak, Grzegorz Surkont, Jacek Suzin

W pracy autorzy przedstawiają przegląd piśmiennictwa, dotyczący stosowania dopochwowych tabletek w aplikatorze zawierających 17β-estradiol w dawce 25 μg w celu likwidacji dolegliwości dolnego odcinka układu moczowo-płciowego, wynikających z niedoboru estrogenów u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Dane wskazują, że dawka 25 μg 17β-estradiolu nie wywołuje istotnego klinicznie systemowego działania. Do tej pory w przypadku właściwego stosowania terapii nie stwierdzono stymulacyjnego działania 25 μg 17β-estradiolu na endometrium. Autorzy uważają, że leki zawierające estradiol i estriol są standardem we współczesnej dopochwowej ETZ. Tabletki dopochwowe w aplikatorze zawierająca 17β-estradiol jest przez większość pacjentek postrzegana jako postać wygodniejsza i bardziej higieniczna od galek i kremów.

Słowa kluczowe: estrogenowa terapia dopochwowa, menopauza, zanikowe zapalenie pochwy, nietrzymanie moczu

(Przegląd Menopauzalny 2004; 5: 50–56)

Wstęp

W okresie klimakterium znajduje się ponad 30% kobiet z krajów wysoko rozwiniętych. U większości z nich przekwitanie stanowi co najmniej 1/3 długości życia [1, 2, 3]. Szacuje się, że za 50 lat dojdzie do dalszego wydłużania się średniej życia i wzrostu odsetka osób po 55. roku życia. W następstwie tych zmian okres pre-, około- i pomenopauzalny będzie zajmować ponad połowę życia wielu kobiet [1, 2]. Do następstw wieloletniego niedoboru hormonów płciowych zalicza się schorzenia uroginekologiczne. W związku ze starzeniem się populacji częstość występowania tych chorób będzie się zwiększać, wywierając coraz większy wpływ na jakość życia społeczeństw. Wśród kobiet po menopauzie dolegliwości w obrębie układu moczowo-płciowego występują na stałe u co 10. kobiety (ok. 11%), a u co 2. okresowo [2, 3]. Wstydlivy charakter dolegliwości powoduje, że znaczna część kobiet ukrywa objawy. Około 50% chorych nie pytana nie mówi lekarzowi o problemach uro-

ginekologicznych, często traktując je jako jeden z nieuniknionych skutków procesu starzenia [2, 4].

Przyczyny dolegliwości układu moczowo-płciowego

Do podstawowych czynników etiologicznych dolegliwości układu moczowo-płciowego u kobiet w okresie przekwitania zalicza się niedobór estrogenów. Receptory estrogenowe znajdują się jednocześnie w narządzie płciowym i w dolnym odcinku układu moczowego, ponieważ oba narządy powstają w rozwoju embrionalnym z tej samej zatoki. Obecność receptorów estrogenowych wykazano w cewce moczowej, w obrębie błony śluzowej pęcherza moczowego, trójkąta pęcherza, w nabłonku pochwy, tkance łącznej i mięśniach dna miednicy mniejszej oraz w ścianie naczyń krwionośnych [2, 4]. Dlatego w każdym przypadku pojawienia się objawów chorobowych dolnego odcinka układu moczowo-płciowego u kobiety w okresie około- i pomenopauzalnym

I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Suzin



podstawowe znaczenie ma określenie stanu hormonalnego pacjentki. Do tego celu zwykle wystarczające jest badanie ginekologiczne oraz określenie pH pochwy. Przy braku cech infekcji w pochwie, pH równe i większe niż 5 świadczy o niedoborze estrogenów w obrębie dolnego odcinka układu moczowo-płciowego [5–7].

U kobiet stosujących HTZ (hormonalną terapię zastępczą), aż w 30% przypadków stwierdza się niedobór estrogenów w obrębie pochwy, sromu i cewki moczowej. W diagnostyce różnicowej ocena pH pochwy jest w tej grupie pacjentek szczególnie przydatna. W przypadku wykrycia niedoboru estrogenów istnieją wskazania do łączenia ogólnej HTZ i estrogenowej terapii dopochwowej [2, 4, 5].

Znaczenie estrogenów w leczeniu chorób uroginekologicznych u kobiet po menopauzie

Ponad połowa kobiet w okresie przekwitania doświadcza dolegliwości w obrębie układu moczowo-płciowego, związanych z niedoborem estrogenów [8, 9].

Jednym ze schorzeń często występujących u kobiet w okresie przekwitania jest zanikowe zapalenie pochwy i sromu. Problem dotyczy ok. 20% chorych w okresie okołomenopauzalnym i nasila się wraz z wiekiem. W 3 lata po menopauzie występuje już u 35–50%, w wieku 60–70 lat u 50% a w 70.–80. roku życia u 78% kobiet. Objawia się dyskomfortem, pieczeniem oraz uczuciem suchości, świądu w obrębie sromu i pochwy. Jest przyczyną bolesnego współżycia (dyspareunii) oraz krwawienia po stosunku. Często doprowadza do spadku libido i zaniechania współżycia. Estrogenoterapia dopochwowa u większości pacjentek likwiduje uczucie suchości pochwy, zmiany zapalne i atroficzne tego narządu oraz przywraca pochwie właściwą biocenozę. Niestety, pomimo leczenia dopochwowymi estrogenami przez rok, u ok. 15 % chorych objawy nadal utrzymują się. Częstość stosowania hormonoterapii w różnych grupach wiekowych kształtuje się odwrotnie proporcjonalnie do doznawanych przez kobiety dolegliwości i stanowi w 50.–60. roku życia 48%, w 60.–70. roku życia 25%, a w wieku 70–80 lat tylko 5% [2, 4, 5].

W następstwie niedoboru estrogenów dochodzi do zmniejszenia ilości glikogenu, podwyższenia odczynu pH w pochwie powyżej 5,0 oraz zmiany flory bakteryjnej (brak *Lactobacillus sp.*). Są to czynniki powodujące zmniejszenie odporności na infekcje w obrębie pochwy i dolnego odcinka dróg moczowych. Sprzyjają one występowaniu nawrotowych zapaleń pochwy i sromu, pęcherza moczowego oraz cewki u ok. 20–50% pacjentek [2, 4, 5]. Należy pamiętać, że parcia na pęcherz moczowy, pieczenie w cewce, bolesna mikcja oraz częstomocz, występujące nierzadko u kobiet po menopauzie, w wielu przypadkach nie są wywołane czynnikami infekcyjnymi, lecz niedoborem estrogenów. Dlatego podstawowym

sposobem leczenia tych pacjentek jest dopochwowa ETZ (estrogenowa terapia zastępcza). W przypadku stwierdzenia cech infekcji w drogach moczowych łączenie antybiotykoterapii z dopochwową ETZ pozwala na skrócenie czasu stosowania antybiotyków. Miejscowe stosowanie estrogenów zmniejsza częstość infekcji dolnych dróg moczowych i pochwy, a w przypadkach nawrotów zmniejsza nasilenie objawów chorobowych oraz pozwala na rzadsze podawanie antybiotyków [1, 2, 4, 5].

U pacjentek po menopauzie z objawami wysiłkowe-go nietrzymania moczu (WNM) dopochwowa ETZ stanowi jeden z podstawowych elementów leczenia zachowawczego. Jej skuteczność w tym zakresie budzi obecnie kontrowersje. Jednak, naszym zdaniem, u pewnego odsetka kobiet pozwala na odstąpienie od operacji [2, 4]. W przypadku operacyjnego leczenia zaburzeń statyki narządu rodowego 6–8-tygodniowa terapia estrogenami dopochwowymi przed zabiegiem ułatwia preparowanie tkanek. Stanowi również istotny element podtrzymujący efekt operacji [1, 2, 4]. Stosowanie estrogenów przywraca prawidłowe ukrwienie w obrębie cewki moczowej i powoduje wzrost ciśnienia cewkowego. Korzystnie modyfikuje metabolizm tkanki łącznej. U niektórych kobiet z parciem nagłącymi podawanie dopochwowo ETZ pozwala na zlikwidowanie objawów lub znaczną poprawę komfortu życia. W przypadku terapii kombinowanej dopochwowa ETZ często podwyższa skuteczność terapii innymi lekami i pozwala na zmniejszenie dawek tych leków [2, 4].

Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności terapii chorób uroginekologicznych za pomocą dopochwowego estradiolu

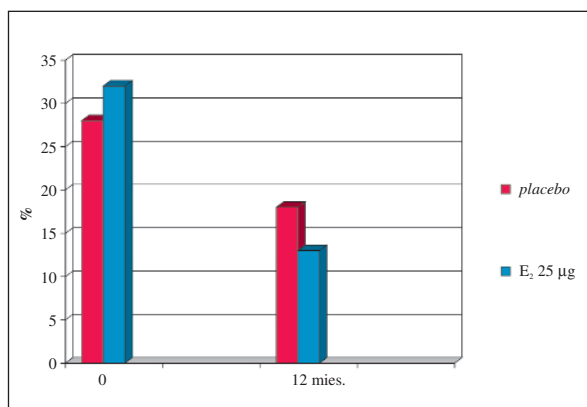
Dopochwowe podanie estradiolu jest bardziej efektywne w likwidacji objawów uroginekologicznych niż stosowane ogólne, ponieważ omijany jest metabolizm wątrobowy. Jednocześnie odpowiedź tkanek pochwy na podany miejscowo hormon jest silniejsza. Pozwala to na zastosowanie znacznie mniejszych dawek estradiolu w porównaniu z terapią systemową [5]. Badania wskazują na szybkie i efektywne wchłanianie estradiolu z pochwy do krążenia ogólnego, co niesie za sobą ryzyko potencjalnych skutków ubocznych [10, 11]. Zmniejszenie dawek ma istotny wpływ na ograniczenie częstości występowania działań niepożądanych [5].

Notelovitz [5] uważa, że dotychczas uzyskane informacje na temat działania dopochwowych tabletek zawierających 25 µg 17β-estradiolu pozwalają na uznanie tej terapii za bezpieczny i wygodny sposób likwidacji objawów uroginekologicznych u kobiet z niedoborem estrogenów w obrębie dolnego odcinka układu moczowo-płciowego [8, 12, 13]. Okazuje się, że zastosowanie niskich dawek estradiolu (25 µg) w tabletkach pozwala na likwidację objawów zanikowego zapalenia pochwy bez niepożądanych efektów terapii systemowej [11, 12].

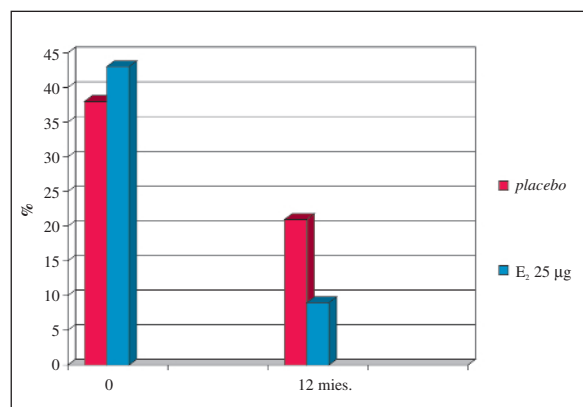


Tab. I. Charakterystyka wchłanianości dopochwowych tabletek zawierających 17 β -estradiol w dawce 25 μ g [5]

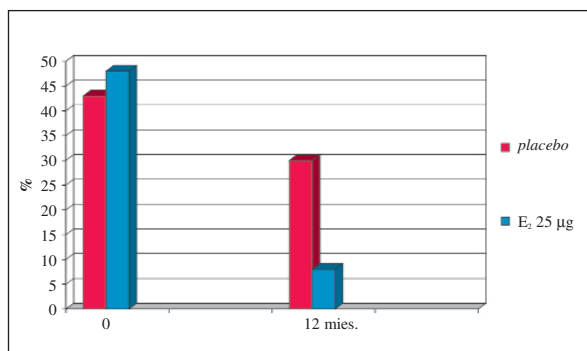
	1. tydz. terapii	12. tydz. terapii
stężenie E ₂ przed terapią	3–13 pg/ml	wartości zbliżone
maksymalne stężenie E ₂ podczas leczenia	51 \pm 34	wartości zbliżone
czas do maksymalnego stężenia E ₂	15 \pm 9 godz.	wartości zbliżone
stężenie E ₂ po 24 godz.	23 pg/ml	wartości zbliżone
stężenie E ₂ – przez większą część czasu	poniżej 40 pg/ml	wartości zbliżone
FSH >35 IU/L – sugeruje brak istotnego klinicznie wpływu okresowych wzrostów stężeń E ₂	u 85% pacjentek	wartości zbliżone



Ryc. 1. Porównanie częstości występowania objawów nietrzymania moczu po terapii dopochwową tabletką zawierającą estradiol i placebo [15]



Ryc. 3. Porównanie częstości dolegliwości dysurycznych po dopochwowym podaniu estradiolu i placebo [15]



Ryc. 2. Porównanie częstości mikcji i epizodów nokturii po zastosowaniu estradiolu oraz placebo [15]

Charakterystyka działania dopochwowych tabletek zawierających 25 μ g 17 β -estradiolu

1. Podczas analiz działania uogólnionym dopochwowych tabletek zawierających 25 μ g 17 β -estradiol okazało się, że u większości pacjentek stężenie

FSH utrzymuje się na poziomie powyżej 35 IU/L, a stężenie estradiolu przez większą część czasu wynosi poniżej 40 pg/ml. Te wyniki wskazują na brak istotnego klinicznie uogólnionego działania analizowanej dawki leku (tab. I) [5].

2. Terapia dopochwowymi tabletkami zawierającymi 25 μ g 17 β -estradiolu w badaniach Metlera [14] okazała się być bezpieczna dla błony śluzowej jamy macicy. W ciągu roku w grupie 45 leczonych kobiet nie stwierdzono ani jednego przypadku cech proliferacji endometrium.

3. Notelovitz [5] zwraca uwagę na dobre przyleganie do śluzówki pochwy tabletki zawierającej 25 μ g 17 β -estradiolu (małe ryzyko wypadania) oraz na hydrofilną macierz, pozwalającą na uwalnianie leku w sposób powolny i kontrolowany, co umożliwia utrzymanie dość stałych stężeń estradiolu we krwi.

4. Zastosowana dawka estradiolu okazała się skuteczniejsza od placebo w wielu przypadkach dolegliwości w zakresie dolnego odcinka układu moczowego (ryc. 1.–3.) [15].



Tab. II. Porównanie tolerancji stosowanych przez pacjentki form dopochwowych leków: estradiolu w postaci tabletek i estriolu w postaci galek [16]

Informacja o leku/odsetek pacjentek	Estradiol w postaci tabletek	Estriol w postaci galek
brudzenie bielizny	6%	65%
konieczność stosowania wkładek	0%	29%
bardziej higieniczna forma aplikacji	90%	78%
łatwe stosowanie	49%	28%

Analizy porównawcze działania dopochwowo stosowanych tabletek zawierających 25 µg 17β-estradiol oraz galek i kremów z estriolem

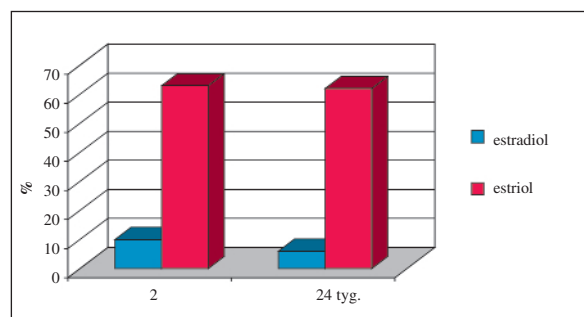
Podczas analiz porównawczych dopochwowo stosowanych tabletek zawierających 25 µg 17β-estradiol oraz galek i kremów z estriolem, badacze zwracają uwagę na lepszą tolerancję tabletek z estradiolem. Tabletka zawierająca estradiol postrzegana jest przez większość pacjentek jako bardziej higieniczna i wygodniejsza w stosowaniu. Skuteczność w zakresie likwidowania objawów przewlekłego zanikowego zapalenia pochwy obu preparatów jest podobna. Częstość występowania objawów ubocznych podczas terapii obydwoma lekami jest niska (tab. II–IV, ryc. 4.) [15, 16].

Analizy porównawcze dopochwowych tabletek zawierających 17β-estradiol w dawce 25 µg i dopochwowego kremu z dawką 1,25 mg CEE

W badaniu randomizowanym, wieloośrodkowym, typu *open-label* porównano skuteczność i bezpieczeństwo estrogenowej terapii dopochwowej tabletek zawierających 17β-estradiol w dawce 25 µg i kremu z dawką 1,25 mg CEE. W analizie uczestniczyło 159 pacjentek. Czas trwania obserwacji wyniósł 24 tyg. Okazało się, że estradiol w badanej dawce generalnie nie wywołuje istotnych działań ogólnych. Nie doprowadza też do proliferacji endometrium po półrocznej

Tab. III. Objawy uboczne mogące mieć związek z terapią 17β-estradiolem (EVT) i globulkami z estriolem (EV) [16]

Objawy uboczne	EVT (n=48)	EV (n=48)
pieczenie	2	2
tkliwość sutków	1	0
ból w podbrzuszu	1	2
nudności	0	1
wymioty	0	1
razem	4	6



Ryc. 4. Porównanie częstości wypływania leku po dopochwowym zastosowaniu tabletek zawierających estradiol i galek z estriolem [16]

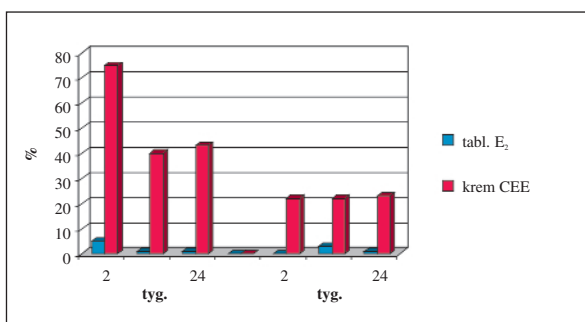
Tab. IV. Porównanie estrogenowej terapii dopochwowej za pomocą tabletek zawierających 17β-estradiol (EVT) i globulek zawierających estriol (EV) [16]

	Tabletka zawierająca 17β-estradiol (EVT)		Globulka zawierająca estriol (EV)	
	po 2 tyg.	po 24 tyg.	po 2 tyg.	po 24 tyg.
objawy przewlekłego zanikowego zapalenia pochwy – poprawa lub znaczna poprawa	44%	kolejne 40%	54%	kolejne 31%
przejściowe dolegliwości po aplikacji	29%	bez dolegliwości	18%	bez dolegliwości

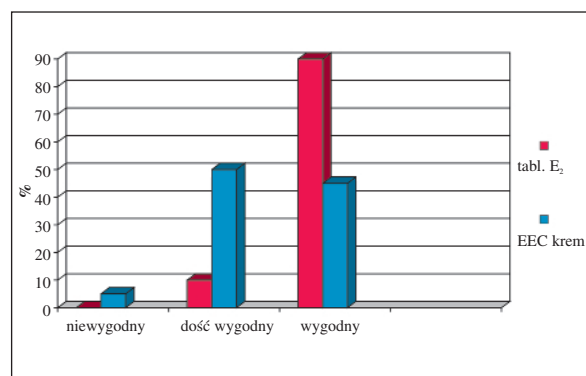


Tab. V. Objawy uboczne oraz tolerancja podczas stosowania dopochwowej terapii tabletką z 17β-estradiolem oraz kremu zawierającego EEC [17]

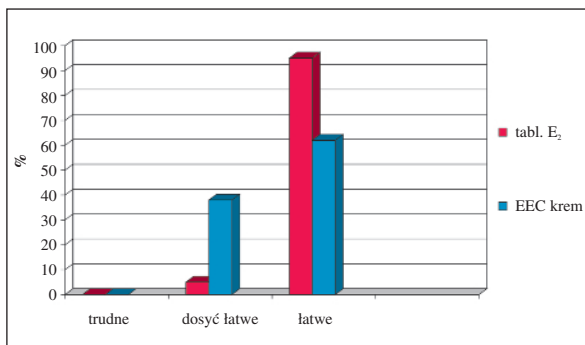
	Tabletka zawierająca 17β-estradiol	Krem zawierający EEC
objawy uboczne podczas stosowania dopochwowej terapii: plamienie, bolesność sutków, bolesność i pieczenie w obrębie kroczka	9%	34%
akceptacja terapii	lepszą (p<0,001)	
odsetek kobiet kontynuujących leczenie	90%	34%
wykładniki proliferacji endometrium (n)	1	9
wzrost stężenia estradiolu	5%	47%
supresja FSH	1,4%	16,7%



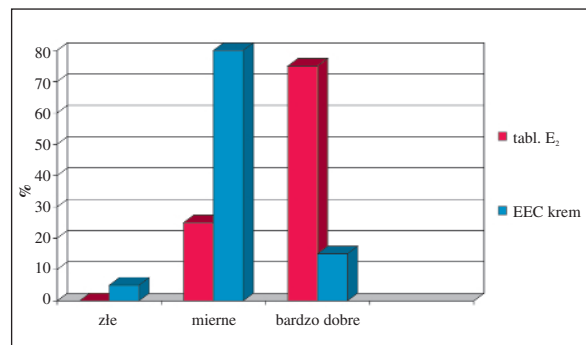
Ryc. 5. Porównanie estrogenowej terapii dopochwowej za pomocą tabletek zawierających 17β-estradiol (EVT) i kremu z EEC – odsetek kobiet ze stężeniem E₂>49 pg/ml oraz FSH ≤35 IU/l (p<0,001) [17]



Ryc. 7. Analiza tolerancji terapii dopochwowej ze względu na komfort zakładania [17]



Ryc. 6. Analiza tolerancji terapii dopochwowej ze względu na sposób podawania leku (p<0,001) [17]



Ryc. 8. Analiza tolerancji terapii dopochwowej ze względu na ogólne zadowolenie [17]

terapii. Tabletki z estradiolem były lepiej tolerowane, niż krem zawierający estrogeny skoniugowane. Wynikało to z faktu rzadszego występowania działań niepożądanych oraz lepszej tolerancji niż kremu (tab. V, ryc. 5.–9.) [17].

Podsumowanie

Zdaniem Sindberga i Rasmusena [18], z teoretycznego punktu widzenia, leczenie kobiet z dolegliwościami uroginekologicznymi wywołanymi niedoborem es-



trogenów za pomocą 17β -estradiolu wydaje się być uzasadnione. W tym kontekście istotne znaczenie ma fakt, że nie stwierdzono, aby dopochwowe podawanie zmikronizowanego 17β -estradiolu w dawce 25 μg posiadało istotny klinicznie wpływ ogólny oraz wywoływało stymulację endometrium [5, 18]. Jednocześnie dotychczas przeprowadzone badania wskazują, iż stosowanie dopochwowo 2 razy w tygodniu 17β -estradiolu w dawce 25 μg jest skuteczne w leczeniu wielu dolegliwości wywołanych niedoborem hormonów w układzie moczowo-płciowym [5, 11, 12, 15–18].

Schorzenia uroginekologiczne często nawracają po zaprzestaniu leczenia estrogenami. Dlatego ważne jest uświadomienie pacjentce korzyści wynikających z wieloletniego stosowania estrogenowej terapii dopochwowej. Jednym z podstawowych elementów wpływających na czas zastosowanego leczenia jest zadowolenie pacjentek [2, 15]. Dlatego istotne znaczenie do uzyskania długofalowych efektów dopochwowej terapii estrogenowej ma zalecanie bezpiecznych, wygodnych i dobrze tolerowanych postaci leków. Zdaniem autorów można do nich zaliczyć tabletki dopochwowe, zawierające estradiol.

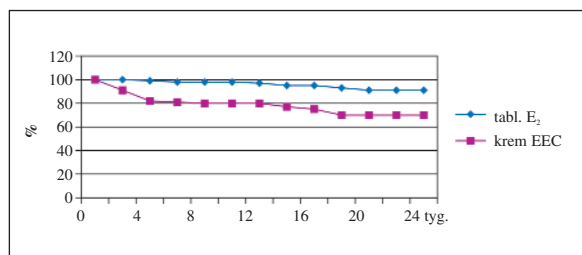
Summary

Authors present review of articles about the use of vaginal tablets containing 25 μg of 17β -estradiol in the treatment of urogynecological complaints resulting from estrogen deficiency in peri- and postmenopausal women. Data shows that dose of 25 μg of 17β -estradiol does not have clinically significant systemic activity. Till now, if properly used, vaginal tablet containing 25 μg of 17β -estradiol does not show stimulating activity on endometrium. Authors consider that medicaments containing estradiol ad estriol are both standards in modern vaginal estrogen therapy. Vaginal tablet containing 17β -estradiol are noticed by most of the patients as more comfortable ad hygienic than vagitories and creams.

Key words: vaginal estrogen therapy, menopause, urinary incontinence, atrophic vaginitis

Piśmiennictwo

- Petri E. *Urogenital aging*. Wykład na sympozjum *Reoperacje w ginekologii*. Lublin 2004.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. *Incontinence*. 2nd International Consultation on Incontinence 2002 Paris Plymbridge Distributors Ltd.
- Whitehead M, Godfree V. *Hormone Replacement Therapy – Your Questions Answered*. 1998 Lancs Parthenon Publishing Group Limited.
- Cardozo L, Staskin D. *Textbook of Female Urology and Urogynaecology 2001*. London Taylor & Francis, A Martin Dunitz Book.
- Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. *Estradiol Absorption From Vaginal Tablets in Postmenopausal Women*. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (4): 556-62.
- Nilsson K, Risberg B, Heimer G. *The vaginal epithelium in the postmenopause-cytology, histology and pH as methods of assessment*. *Maturitas* 1995; 21: 51-6.
- Brizzolara S, Killeen J, Severino R. *Vaginal pH and parabasal cells in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 700-3.
- Bachman G. *Urogenital ageing: an old problem newly recognized*. *Maturitas* 1995; 22: S1-S5.
- Notelovitz M. *Urogenital aging: Solutions in clinical practice*. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: S35-S39.
- Martin PL, Yen SSC, Burnier AM, et al. *Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams*. *JAMA* 1979; 242: 699-700.
- Baker VL. *Alternatives to oral estrogen replacement: Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, and other methods of delivery*. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21: 271-97.
- Nilsson K, Heimer G. *Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study*. *Maturitas* 1992; 15: 121-7.



Ryc. 9. Odsetek kobiet kontynuujących udział w badaniu [17]

Dopochwowe tabletki zawierające 25 μg zmikronizowanego estradiolu zostały zarejestrowane w krajach Europy Zachodniej w 1988 r. i mniej więcej od 15 lat są tam sprzedawane. W Polsce lek zarejestrowano w 1998 r., ale sprzedaż preparatu rozpoczęto w 2004 r. Autorom wydaje się, że estradiol w dawce 25 μg jest interesującą alternatywą w dopochwowej ETZ. Ze względu na posiadaną wiedzę leki zawierające estriol, jak i estradiol można uznać za standard w dopochwowej ETZ.



13. Iosif CS, Bekassy Z. *Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause*. Acta Obstet Gynecol Scand 1984; 63: 257-60.
14. Mettler L, Olsen PG. *Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets*. Maturitas, 1991; 14: 23-31.
15. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al. *Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms*. Int J Gynaecol Obstet 2003; 82 (2): 187-97.
16. Dugal R, Hesla K, Sordal T, et al. *Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy*. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 293-7.
17. Rioux JE, MD, MPH, Devlin M Corinne, MD, Gelfand Morrie M. *17β-Estradiol Vaginal Tablet Versus Conjugated Equine Estrogen Vaginal Cream to Relieve Menopausal Atrophic Vaginitis*. Menopause 2000; 7 (3): 156-61.
18. Sindberg EP, Rasmussen H. *Low-dose 17β-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study*. Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol 1992; 44: 137-44.

Adres do korespondencji

I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej
 I Katedra Ginekologii i Położnictwa
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
 Szpital im. M. Madurowicza
 ul. Wileńska 37
 94-029 Łódź
 tel.: + 48 42 686 04 71
 e-mail: grzegorz.4838843@pharmanet.com.pl,
 edytawlazlak@wp.pl

