

© Коллектив авторов, 2022

Г.Б. ДИККЕ¹, Т.Ю. ГУРСКАЯ², С.В. ПРОКОФЬЕВА³, И.И. СТОЛЬНИКОВА⁴,
А.С. АНДРЕЕВА⁵, Н.Б. РЕПИНА⁶, Н.В. ЯГОВКИНА⁷, С.В. ТЕПЛЫХ⁸, Е.П. ФЕДОРОВА⁹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВАГИНАЛЬНОГО ЭСТРИОЛА В УЛЬТРАНИЗКОЙ ДОЗЕ В ТЕРАПИИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИСПЫТАНИЕ III ФАЗЫ

¹ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

²ЗАО «Наследники», Москва, Россия

³ООО «МедЭстетикЦентр Лаборатория», Санкт-Петербург, Россия

⁴ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тверь, Россия

⁵ООО «Уромед», Смоленск, Россия

⁶ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия

⁷ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия

⁸ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия

⁹МУ ГБ «Липецк-Мед», Липецк, Россия

Актуальность: Стандартом лечения женщин с генитоуринарным менопаузальным синдромом является местная гормональная терапия эстриолом. Необходимые дозы эстриола для лечения симптомов и минимизации риска для пациента продолжают обсуждаться.

Цель: Сравнить эффективность и безопасность лекарственных препаратов для вагинального введения, содержащих эстриол 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем), в терапии постменопаузального атрофического вагинита.

Материалы и методы: Дизайн — многоцентровое открытое проспективное рандомизированное сравнительное клиническое испытание в параллельных группах с активным контролем III фазы. Работа выполнена на базе 8 исследовательских центров России с 2016 по 2018 гг. В исследование включены 120 пациенток в постменопаузе в течение не менее 1 года с вульвовагинальной атрофией (ВВА), которые были рандомизированы на группу I (n=60) — получавшие гель с эстриолом вагинально 50 мкг и группу II (n=60) — получавшие крем с эстриолом вагинально 500 мкг по схеме (препараты применялись пациентками самостоятельно в течение 3 недель ежедневно 1 раз в день на ночь, далее проводилась поддерживающая терапия со снижением дозы до 2 раз в неделю на протяжении 9 недель). Общая продолжительность терапии — 12 недель. Критерий основного исхода — увеличение значения зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ). Оценивали также частоту облегчения или исчезновения симптомов и клинических признаков ВВА, pH влагалищного содержимого, безопасность.

Результаты: Увеличение ЗЗВЭ от исходного составило 21,4 (SD 21,1) и 18,9 (SD 21,6) балла в I и II группах соответственно, $\Delta=2,47$ (95% ДИ: -4,07; 9,01 баллов, $p=0,27$), что не превышает верхнюю границу ДИ 10% и свидетельствует об отсутствии разницы в показателе ЗЗВЭ после 12 недель терапии между обоими препаратами. Наблюдалось облегчение или исчезновение симптомов ВВА, снижение pH влагалищного содержимого, сопоставимое между группами. Сравнимые препараты переносились хорошо, было зарегистрировано всего 15 нежелательных явлений (НЯ): 5 (33,3%) — в I группе и 10 (66,7%) — в группе II, серьезные НЯ не зарегистрированы. Установленные НЯ согласуются с известной информацией о безопасности, количество зарегистрированных случаев сопоставимо в обеих группах.

Заключение: Эффективность ультранизкой дозы 50 мкг/сут вагинального геля эстриола в улучшении симптомов и клинических признаков ВВА аналогична препарату вагинального крема с эстриолом в стандартной дозе (500 мкг/сут). Безопасность обоих лекарственных средств сопоставима.

Ключевые слова: менопауза, генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, негормональные средства, эстриол, ультранизкие дозы, безопасность, нежелательные явления, вагинальный гель.

Вклад авторов: Дикке Г.Б. — анализ результатов статистической обработки клинического материала и их интерпретация, написание и корректировка первой версии статьи и ее редактирование после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации; Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В., Стольникова И.И., Андреева А.С., Репина Н.Б., Яговкина Н.В., Теплых С.В., Федорова Е.П. — сбор клинических данных и формирование электронной базы полученных результатов, одобрение окончательной версии статьи перед ее подачей для публикации.

Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и гарантируют, что статья является оригинальной работой авторов.

Финансирование: ООО «ИТФ», Россия. Сотрудники компании не участвовали в разработке и проведении исследования; сборе, анализе и интерпретации данных; а также в подготовке, рассмотрении или утверждении рукописи.

Регистрация: Испытание зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Российской Федерации (протокол RCT-BLS-01/12).

Одобрение Этического комитета: Протокол исследования одобрен Советом по Этике МЗ РФ (выписка из протокола № 133 от 20.09.2016 г.).

Согласие пациентов на публикацию: Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Дикке Г.Б., Гурская Т.Ю., Прокофьева С.В., Стольникова И.И., Андреева А.С., Репина Н.Б., Яговкина Н.В., Теплых С.В., Федорова Е.П. Эффективность и безопасность вагинального эстриола в ультранизкой дозе в терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание III фазы. *Акушерство и гинекология*. 2022; 12: 146-156 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.303>

©A group of authors, 2022

G.B. DIKKE¹, T.YU. GURSKAYA², S.V. PROKOFIEVA³, I.I. STOLNIKOVA⁴,
A.S. ANDREEVA⁵, N.B. REPINA⁶, N.V. YAGOVKINA⁷, S.V. TEPLYKH⁸, E.P. FEDOROVA⁹

EFFICACY AND SAFETY OF ULTRA-LOW DOSE VAGINAL ESTRIOL IN THE THERAPY OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE: A PHASE III MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

¹F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia

²Medical Center "Nasledniki" (Heirs), Moscow, Russia

³"MedEstheticCenter Laboratory" LLC, Saint Petersburg, Russia

⁴Tver State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

⁵"Uromed" LLC, Smolensk, Russia

⁶Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia

⁷Kirov State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia

⁸Professorial Clinic LLC, Perm, Russia

⁹City Hospital "Lipetsk-Med", Lipetsk, Russia

Background: Topical hormonal therapy with estriol is the treatment standard for women with genitourinary syndrome of menopause. The appropriate dosages of estriol to treat its symptoms and to minimize a risk to the patient continue to be debated.

Objective: To compare the efficacy and safety of vaginal agents containing estriol 50 µg/g (gel) and 500 µg/0.5 g (cream) in the treatment of postmenopausal atrophic vaginitis.

Materials and methods: Design: this was an active controlled Phase III multicenter, open-label, prospective, randomized comparative parallel group clinical trial. It was conducted in 8 Russian research centers in 2016 to 2018. The trial included 120 postmenopausal patients with a history of vulvovaginal atrophy (VVA) lasting for at least one year, who were randomized to 2 groups; 1) 60 patients received vaginal estriol gel 50 µg and 2) 60 received vaginal estriol cream 500 µg according to the regimens (the patients used the agents on their own at night every day once daily for 3 weeks; then maintenance therapy was performed, by reducing the dose twice a week for 9 weeks). The total therapy duration was 12 weeks. The main outcome criterion was an increase in the vaginal epithelium maturation value (VEMV). The relief or disappearance rate of VVA symptoms and clinical signs, vaginal pH value, and safety were also calculated.

Results. The increase in VEMV relative to the baseline was 21.4 (SD 21.1) and 18.9 (SD 21.6) points in Groups 1 and 2, respectively; $\Delta=2.47$ (95% CI: -4.07; 9.01 points; $p=0.27$), which did not exceed the upper CI limit of 10% and suggested that there was no difference in VEMV between both drugs after 12 weeks of therapy. There was relief or disappearance of VVA symptoms and a vaginal pH decrease that was comparable between the groups. The drugs compared were well tolerated, there were a total of 15 adverse events (AEs): 5 (33.3%) AEs in Group 1 and 10 (66.7%) in Group 2, no serious AEs were registered. The established AEs were consistent with the known safety information; the number of reported cases was comparable in both groups.

Conclusion: The efficacy of ultra-low dose (50µg/day) vaginal estriol gel in improving the symptoms and clinical signs of VVA is similar to that of standard dose vaginal cream (500 µg/day). The safety of both agents is comparable.

Keywords: menopause, genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, non-hormonal agents, estriol, ultra-low doses, safety, adverse events, vaginal gel.

Authors' contributions: Dikke G.B. — analysis of the results of statistical processing of clinical material and their interpretation, writing and correction of the first version of the article and its editing after peer review, approval of the final version of the article before its submission for publication; Gurskaya T.Yu., Prokofieva S.V., Stolnikova I.I., Andreeva A.S., Repina N.B., Yagovkina N.V., Teplykh S.V., Fedorova E.P. — collection of clinical data and formation of an electronic database of the findings, approval of the final version of the article before its submission for publication.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest and guarantee that the article is the authors' original work.

Funding: "ITF" LLC, Russia. The company's employees have not been involved in developing and conducting the trial, in collecting, analyzing, and interpreting the data; and in preparing, reviewing, or approving the manuscript.

Registration: The trial has been registered at the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol RCT-BLS-01/12).

Ethical Approval: The investigation protocol has been approved by the Ethics Council, Ministry of Health of the Russian Federation (an extract from Protocol No. 133 dated September 20, 2016).

Patient Consent for Publication: All the patients have signed a written informed voluntary consent form to their participation in the trial and to the publication of their data.

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dikke G.B., Gurskaya T.Yu., Prokofieva S.V., Stolnikova I.I., Andreeva A.S., Repina N.B., Yagovkina N.V., Teplykh S.V., Fedorova E.P. Efficacy and safety of ultra-low dose vaginal estriol in the therapy of genitourinary syndrome of menopause: a phase III multicenter randomized controlled trial. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 12: 146-156 (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.303>

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – хроническое заболевание, возникающее в перименопаузальном возрасте, характеризующееся широким спектром субъективных симптомов и клинических признаков, таких как сухость влагалища, зуд, жжение, нарушения мочеиспускания, снижение lubricации и диспареуния, вызванных недостатком эстрогенов, и имеющее прогрессирующее течение [1–3]. Кроме того, ГУМС в значительной степени связан со стрессовым или смешанным недержанием мочи, гиперактивным мочевым пузырем и пролапсом стенок влагалища [4]. Симптомы ГУМС в той или иной степени присутствуют у 15% женщин в перименопаузе, тогда как у подавляющего большинства женщин (50–70%), они наблюдаются в постменопаузе [4]. При этом наиболее распространенным его проявлением является вульвовагинальная атрофия (ВВА) (снижение влажности – 93,7%, истончение стенок и исчезновение складок влагалища – 78,4%). Пациентки с ВВА по сравнению с женщинами без него в исследовании EVES имели более старший возраст (53 против 59 лет; $p < 0,001$), тяжелые симптомы (индекс вагинального созревания $< 15 - 78$ против 6%; $p < 0,05$) и снижение сексуальной функции (7 против 12 баллов; $p < 0,001$) [5]. ГУМС оказывает влияние на качество жизни женщин в постменопаузе, особенно на половую функцию, самовосприятие и образ тела [6].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые со временем становятся менее выраженными, симптомы ГУМС прогрессируют и имеют тенденцию ухудшаться, если их не лечить, и редко разрешаются спонтанно [7], что определяет необходимость их раннего выявления и своевременного начала терапии. Основной целью лечения является облегчение симптомов. Согласно консенсусу Северо-Американского общества по менопаузе (NAMS) 2020 г., лечение первой линии при легких проявлениях состоит из негормональной терапии, такой как lubricанты и увлажняющие средства, особенно для сексуально активных женщин; в то время как местная гормональная терапия считается «золотым стандартом» при среднетяжелом и тяжелом течении, или когда результаты лечения другими средствами неудовлетворительны [8]. Данное положение поддерживается многими авторами [1, 9–11]. Однако систематический обзор и метаанализ РКИ, выполненный в 2021 г. показал, что увлажняющие средства уступают эстрогенам по всем параметрам половой функции [12]. Новые терапевтические под-

ходы с селективными модуляторами рецепторов эстрогена или лазерными технологиями рассматриваются как альтернативные варианты, но необходимы дальнейшие исследования для изучения эффективности и возможности внедрения в клиническую практику [1]. Долгосрочная безопасность вагинального дегидроэпиандростерона и агонистов/антагонистов эстрогенов отсутствуют [8, 10].

Слизистая оболочка нижних отделов полового тракта и мочевыделительной системы очень чувствительна к воздействию эстрогенов [1], что определяет патогенетическую обоснованность применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) эстрогенами. Мета-анализ 30 исследований продемонстрировал улучшение симптомов ВВА при использовании эстрогенов локально по сравнению с плацебо (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,9–8,9) [13]. Кроме того, ранее было показано, что местное применение эстриола лучше других средств устраняет атрофические изменения и эффективно у 80–90% пациенток, тогда как системные препараты МГТ эффективны в 50–75% случаев [14].

Эстриол применяется местно в низких дозах, как правило 0,05 мг на протяжении длительного времени (от 2–3 лет до пожизненного применения) [14–16]. В ряде исследований было продемонстрировано отсутствие системного действия и влияния на эндометрий, однако долгосрочные последствия и безопасность этого режима не достаточно изучены [1]. По данным Shifren J.L., вагинальные кольца с эстрогеном в очень низких дозах (7,5 мкг/день) или таблетки (10 мкг) не изменяли уровни эстрадиола в сыворотке, по сравнению с исходным уровнем и оставались в диапазоне от 3 до 11 пг/мл; в случае вагинальных эстрогеновых кремов (эстрадиол или конъюгированные эстрогены) концентрация эстрадиола в сыворотке варьировала в зависимости от частоты введения и дозы [10]. Имеется сообщение, что использование крема, содержащего эстрадиол валерат, может вызывать побочные эффекты, такие как болезненность молочных желез, гиперплазия эндометрия и вагинальное кровотечение у некоторых женщин [17]. Кроме того, эффект вагинальной терапии эстрогенами у женщин с тромбозом в анамнезе еще не изучен.

Ученые пришли к выводу, что препарат, содержащий эстроген, для лечения ГУМС должен отвечать таким требованиям, как уменьшение симптомов при отсутствии системного действия и стимуляции чувствительных к эстрогену тканей, кроме влагалища, с минимальными побочными эффектами. Одним из

направлений поиска лекарственных средств, отвечающих этим требованиям, является снижение дозы эстрогена [16].

В предварительном исследовании эффективности и безопасности вагинального геля с 0,005% эстриола, содержащего ультранизкую дозу эстриола на одно применение (50 мкг), для местного лечения ВВА, показано его превосходство по сравнению с плацебо в отношении индекса созревания эпителия и pH влагалища, устранения сухости и улучшении общей оценки симптомов при отсутствии изменений толщины эндометрия по сравнению с исходным [18].

Таким образом, актуальным является изучение средств, содержащих эстриол в ультранизких дозах, для лечения ГУМС.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность лекарственных препаратов для вагинального введения, содержащих эстриол 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем), в терапии постменопаузального атрофического вагинита.

Материалы и методы

Организация исследования. Работа выполнена на базе 8 исследовательских центров России с 2016 по 2018 гг. При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 64-й Генеральной ассамблеи WMA (Форталеа, Бразилия, 2013 г.), документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects), Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», другими законодательными и нормативными документами РФ. Протокол одобрен Советом по Этике МЗ РФ (выписка из протокола № 133 от 20.09.2016 г.). Клиническое исследование проводилось в соответствии с одобренной версией 2.0 от 27.10.2016 г. протокола RCT-BLS-01/12. Все изменения в исходной версии протокола были одобрены МЗ РФ до начала набора пациентов. Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Дизайн. Многоцентровое открытое проспективное рандомизированное сравнительное клиническое испытание в параллельных группах с активным контролем III фазы.

Контингент. В скрининге приняли участие 123 пациентки, из них в исследование были включены 120 пациенток в постменопаузе в течение не менее 1 года после естественной или вызванной хирургическим вмешательством менопаузы с симптомами и признаками атрофического вагинита (коды МКБ-10: N95.2 Постменопаузный атрофический вагинит. N95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой).

Расчет выборки. Основан на данных, представленных в клиническом испытании III фазы Cano A. et al. [18] и допущении о том, что Блиссель гель вагинальный, содержащий эстриол 50 мкг/г, обладает не меньшей эффективностью, что и вагинальный гель

с эстриолом 50 мкг/г в вышеупомянутом исследовании. Размер выборки рассчитывался по формуле для двух параллельных групп исследования не меньшей эффективности (Chow S.C., 2003). При расчете использовали показатель значения зрелости вагинального эпителия (ЗЗВЭ), изменение которого по данным литературы на 15 баллов считалось значимым с клинической точки зрения со стандартным отклонением (SD) от 12 до 23 баллов. Для расчета размера выборки было принято стандартное отклонение, равное 20. Учитывая эффект плацебо в предыдущем исследовании равный 5 баллам, считали, что выявление разницы ЗЗВЭ в 10 баллов или более между лечением с помощью изучаемого препарата и препарата сравнения может свидетельствовать о меньшей эффективности, учитывая α – значение допустимой ошибки I рода, 0,05; β – значение допустимой ошибки II рода, 0,2. Вывод о не меньшей эффективности двух препаратов может быть сделан при попадании 95% доверительного интервала (ДИ) разницы средних значений ЗЗВЭ после терапии на 12 неделе в интервал не меньшей эффективности (10 баллов). Расчет необходимого объема выборки проводился в статистическом пакете R 3.2.2. Количество пациенток для обеспечения рекомендованной (не менее 80%) мощности статистического теста при уровне значимости $\alpha=0,05$ для проведения данного исследования должно составлять не менее 50 в каждой из групп (100 во всем исследовании). Учитывая 20% пациентов, которые могут досрочно выбыть из исследования или данных, не пригодных для анализа, планировалось изначально рандомизировать 120 пациенток (по 60 в группе). Так как за период исследования выбыло всего 2 пациентки и 1 исключена из анализа эффективности, выбывание составило 2,5% от общей популяции, из чего можно сделать вывод, что статистическая мощность исследования соблюдена.

Критерии включения: возраст от 40 до 65 лет; некурящие, индекс массы тела: ≤ 37 кг/м² и ≥ 19 кг/м², постменопауза не менее 1 года, наличие не менее 1 субъективного симптома ВВА с исходными результатами цитологического исследования мазка $\leq 5\%$ поверхностных клеток, pH влагалища $> 5,0$, отсутствие признаков гиперплазии эндометрия у женщин с интактной маткой, отрицательные результаты анализов на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, выполненных в течение последних 6 месяцев или во время скрининга, согласие пациентки следовать процедурам протокола.

Критерии не включения: гиперчувствительность к эстриолу и вспомогательным компонентам препаратов исследования, наличие противопоказания к терапии эстрогенами, лечение вульвовагинита за 15 дней до начала исследования, применение гормональной терапии, фитоэстрогенов или растительного лекарственного средства для лечения симптомов постменопаузы в течение 3 месяцев до включения в исследование (в т.ч. интравагинальное применение), исходная концентрация эстрадиола в плазме крови на скрининге > 30 пг/мл, сопутствующая патология со стороны малого таза (пролапс тазовых органов II и более степени, маточное кровотечение, гиперплазия эндометрия, лейомиома матки или эндометриоз, фиброзно-кистозная

мастопатия или узлы молочной железы, менопауза, вызванная хирургическим вмешательством по поводу эндометриоза или эстрогензависимой злокачественной опухоли, идиопатическая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) в анамнезе или в настоящее время, текущая или недавняя (в течение полугода) артериальная тромбоэмболическая болезнь (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, заболевание периферических артерий, др.), тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, наличие коагулопатии, сахарный диабет, гипотиреоз или другое эндокринное заболевание, заболевания печени в острой стадии или в анамнезе, порфирия, почечная недостаточность.

Критерии исключения: отказ пациентки от участия в исследовании, появление психотических симптомов, развитие одного из критериев невключения во время участия в исследовании, нарушение процедур протокола, развитие нежелательного явления, вызывающего неприемлемый риск для здоровья пациентки в случае продолжения его участия в исследовании, возникновение или обострение сопутствующих соматических заболеваний, не связанных с приемом лекарственных препаратов, вызывающих необходимость в изменении процедур терапии и наблюдения, несовместимых с протоколом клинического исследования, беременность.

Рандомизация. 120 пациенток с ВБА, отобранных по итогам скрининга, были разделены на две группы из общего списка методом генерации случайных чисел с использованием программы WinPepi 11.65 (модуль ETCETERA 3.26), исходя из предположения о равной вероятности распределения пациентов в каждую из двух групп ($p=1/2$). Последовательность случайного распределения формировалась ИТ-специалистом, зачисление участников и назначение вмешательств выполнял врач амбулаторного звена, к которому обращались пациентки. Ослепление не проводилось. Анализ полученных данных проводился сотрудниками, не связанными с ведением больных, участвующих в исследовании, для создания условий независимой оценки результатов.

I группа ($n=60$) – получали гель вагинальный, содержащий эстриол 50 мкг/г (Блиссель, производитель Италфармако С.А., Испания), 1 доза = 50 мкг (1 г геля).

II группа ($n=60$) – получали крем вагинальный, содержащий эстриол 1 мг/г, 1 доза = 500 мкг (0,5 г крема).

Исследуемый и сравниваемый препараты принимались пациентками самостоятельно в течение 3 недель (21 день) ежедневно 1 раз в день на ночь. Далее проводилась поддерживающая терапия со снижением дозы до 2 раз в неделю (9 недель). Общая продолжительность терапии – 12 недель.

Дизайн и рандомизация с учетом выбывших представлены на рисунке 1.

Методы исследования. Выполнялись: сбор демографических, антропометрических данных, анамнеза, регистрация жалоб, оценка субъективных симптомов заболевания, объективный осмотр, измерение жизненно важных параметров, гинекологический осмотр

с оценкой клинических признаков ВБА и измерение pH влагалища, инструментальные обследования (трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, измерение толщины М-эхо, ЭКГ, расширенная кольпоскопия), лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови; общий анализ мочи; цитологическое исследование мазка с оценкой ЗЗВЭ; микроскопия мазка, окрашенного по Граму).

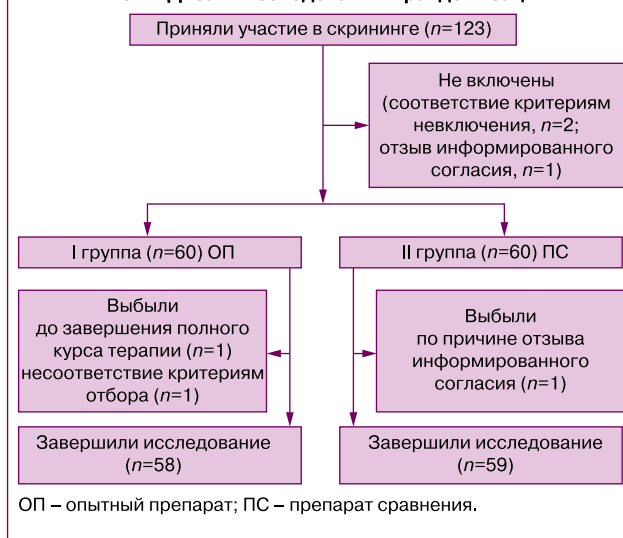
По результатам цитологического исследования мазка вычисляли величину ЗЗВЭ в баллах, которую рассчитывали по следующей формуле: $\text{ЗЗВЭ} = 0,2 \times (\% \text{ парабазальных клеток}) + 0,6 \times (\% \text{ промежуточных клеток}) + 1,0 \times (\% \text{ поверхностных клеток})$.

Пациенткам был выдан дневник, который она заполняла самостоятельно, отмечая прием исследуемой и сопутствующей терапии, а также жалобы. Дневник просматривался исследователем на каждом визите пациентки для регистрации возможных нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования, а также контроля соблюдения пациенткой графика приема исследуемых лекарственных средств. Оценка всех признаков и симптомов НЯ, в том числе времени их возникновения и выраженности, проводилась ответственным исследователем на каждом визите и во время телефонных контактов с пациенткой со дня получения первой дозы препаратов исследования/сравнения до визита наблюдения.

Порядок обследования. Всего в исследовании планировалось проведение 4 визитов пациенток в исследовательский центр (скрининг, рандомизация, через 3 недели от начала терапии, через 12 недель в конце поддерживающей терапии) и 3 контакта по телефону (через 1 неделю после начала терапии, через 6 недель терапии и через 4 недели после окончания приема препаратов исследования/сравнения).

Критерии эффективности. Первичные: увеличение показателя ЗЗВЭ ≥ 15 баллов после 12 недель терапии в сравнении с исходным значением. Вторичные: увеличение показателя ЗЗВЭ после 3 недель терапии; частота облегчения или исчезновения симптомов ВБА, основанных на субъективной оценке (жалобах)

Рис. 1. Дизайн исследования и рандомизация



пациентки, указанных на исходном визите, через 1, 3, 6 и 12 недель терапии; частота облегчения или исчезновения клинических признаков атрофии слизистой оболочки влагалища по данным гинекологического осмотра через 3 и 12 недель терапии, показатель pH влагалищного содержимого (изменение от исходного на 0,5 и более после 3 недель).

В настоящем сообщении представлен анализ эффективности в РР-популяции пациентов (Per-Protocol population), отвечавших критериям включения/невключения, соблюдавших условия протокола и полностью завершивших курс лечения и запланированные периоды исследования.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов исследования использовали стандартный пакет статистических программ SPSS версии 22.0. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели представляли в виде M (SD), где M – среднее значение, а SD – среднее квадратичное отклонение, а также в виде Me ($25\%Q$ – $75\%Q$), где Me – медианное значение показателя, а ($25\%Q$ – $75\%Q$) – первый и третий квартили. Поскольку закон распределения большинства количественных показателей отличался от нормального, значимость различий оценивали при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U -критерия Манна–Уитни. Качественные признаки отражали в виде абсолютных чисел (n) и относительных величин (%). Их различия оценивали при помощи критерия χ^2 . В данном исследовании принят уровень значимости $p < 0,05$ при уровнях ошибки первого и второго рода $\alpha = 5\%$ и $\beta = 20\%$ соответственно. Взаимосвязь лечебного фактора и исхода оценивали по величине ОШ с вычислением 95% ДИ по методу Woolf.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациенток. Базовые демографические, анамнестические и клинические характеристики пациенток представлены в таблице 1.

Возраст пациенток в I и II группах варьировал от 40,0 до 65,0 и от 45,0 до 65,0 лет соответственно, составив в среднем 55,6 (5,2) и 56,0 (5,9) лет ($p = 0,86$). Показатель индекса массы тела колебался от 20,1 до 35,3, в среднем – 25,8 (3,5) $кг/м^2$ – в I группе и от 19,3 до 36,6, в среднем – 26,7 (3,8) $кг/м^2$ – во II ($p = 0,22$).

Индивидуальные показатели физикального осмотра по органам и системам у пациенток обеих групп не имели клинически значимых отклонений и были сопоставимы между группами.

Оценка эффективности лечения

Первичный критерий. Сравнение результатов лечения ВВА с помощью лекарственных средств для вагинального введения, содержащих эстриол 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем) показало следующие результаты. В обеих группах достигнуто сопоставимое увеличение показателя ЗЗВЭ более 15 баллов после 12 недель терапии – у 51,7% (30/58)

пациенток в I группе и у 39,0% (23/59) – во II, $p = 0,23$. Из рисунка 2 видно, что ЗЗВЭ увеличился в I группе с 43,5 (13,0) до 64,9 (13,6) баллов ($p = 0,01$), во II – с 43,6 (13,1) до 62,5 (15,9) баллов ($p = 0,01$).

Поперечные сравнения величины изменений между группами от исходного уровня для ЗЗВЭ представлены в таблице 2.

Заключение о не меньшей эффективности лекарственного средства, содержащего эстриол 50 мкг/г (гель) по сравнению с 500 мкг/0,5 г (крем) было сделано на основании следующих расчетов.

Нулевая гипотеза $H_0: \mu_t - \mu_r \leq \Delta$, альтернативная гипотеза: $H_1: \mu_t - \mu_r > \Delta$, где $\Delta = 10$ – интервал не меньшей эффективности, μ_t – среднее изменение ЗЗВЭ к 12 неделе терапии в I группе, μ_r – во II.

В соответствии с протоколом за интервал не меньшей эффективности исследуемого препарата по отношению к препарату сравнения была принята величина 10 баллов (Δ) – разница между средними значениями изменения ЗЗВЭ от исходного уровня после 12 недель терапии.

Изменение ЗЗВЭ от исходного составило $\mu_t = 21,4$ (21,1) баллов и $\mu_r = 18,9$ (21,6) баллов соответственно, $\Delta = 2,47$ (95% ДИ: -4,07; 9,01, $p = 0,27$). Верхняя граница ДИ не превышала 10 баллов разницы изменения ЗЗВЭ за указанный период. Сделан вывод о не меньшей эффективности вагинального эстриола в дозе 50 мкг/г (гель) по сравнению с 500 мкг/0,5 г (крем) при заданном интервале не меньшей эффективности $\mu_t - \mu_r \leq \Delta(10)$.

Вторичные критерии. Сравнение динамики увеличения показателя ЗЗВЭ более 15 баллов от исходного после 3 недель терапии в группах с использованием лекарственных средств, содержащих эстриол 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем) представлено на рисунке 3, где показано, что в I группе увеличение показателя произошло с 43,5 (13,0) до 59,5 (16,3) (+16,0, $p = 0,01$) баллов, во II – с 43,6 (13,1) до 59,4 (17,0) (+15,8, $p = 0,01$) баллов. Значимое увеличение ≥ 15 баллов по сравнению с исходным уровнем через 3 недели наблюдалось у 37,9% (22/58) и у 32,2% (19/59) пациенток в соответствующих группах ($p = 0,65$).

Динамика облегчения или исчезновения симптомов ВВА, основанная на субъективной оценке (жалобах) пациентки, представлена в таблице 3.

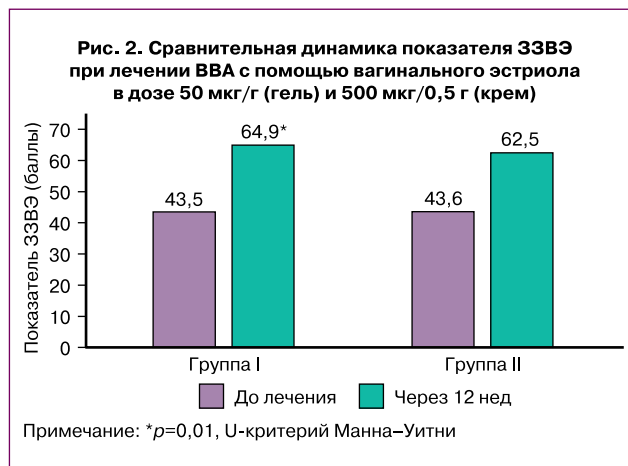


Таблица 1. Общая характеристика пациенток

Показатели	Группа I, n=58	Группа II, n=59	p
Возраст, M (SD), лет	55,6 (5,2)	56,0 (5,9)	0,86
Возраст наступления менопаузы, M (SD), лет	49,2 (3,5)	51,1 (3,8)	0,59
Продолжительность менопаузы, M (SD), лет	6,9 (5,4)	7,6 (6,4)	0,64
Причина менопаузы			
Естественный процесс, n (%)	50 (86,2)	51 (86,4)	0,97
Хирургическая менопауза, n (%)	8 (15,5)	8 (13,6)	
Индекс массы тела, M (SD), кг/м ²	25,8 (3,5)	26,7 (3,8)	0,22
Жизненно важные показатели, M (SD)			
Частота сердечных сокращений, уд/мин	72,5 (6,0)	72,2 (6,6)	0,85
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120,1 (9,4)	119,2 (8,9)	0,88
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	75,9 (6,9)	75,6 (6,4)	0,74
Температура тела, °C	36,6 (0,2)	36,6 (0,1)	0,82
Частота дыхательных движений, в мин	16,8 (1,2)	16,9 (1,2)	0,89
Наличие жалоб, n (%)			
Раздражение/зуд влагалища и/или вульвы	57 (98,3)	57 (96,6)	0,57
Дизурия	41 (70,7)	39 (66,1)	0,59
Диспареуния	41 (70,7)	41 (69,5)	0,89
Контактное кровотечение из влагалища	21 (36,2)	20 (33,9)	0,79
Наличие клинических признаков ВВА, n (%)			
Истонченная слизистая влагалища	57 (98,3)	59 (100,0)	0,31
Слизистая влагалища с уплощением складок	50 (86,2)	43 (72,9)	0,07
Сухая слизистая оболочка влагалища	57 (98,3)	59 (100,0)	0,31
Бледная слизистая оболочка влагалища	56 (96,6)	59 (100,0)	0,15
Повышенная ранимость слизистой влагалища	43 (74,1)	38 (64,4)	0,25

Примечание: применялись U-критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 .

Таблица 2. Сравнение динамики показателя ЗЗВЭ при лечении ВВА с помощью вагинального эстриола в дозе 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем) в течение 12 недель (баллы)

Группы	Показатель	До лечения, M (SD)	После лечения, M (SD)	Разница (Δ) (после – до лечения), M (95% ДИ)	p
I		43,5 (13,0)	64,9 (13,6)	21,4 (15,97; 26,83)	0,01
II		43,6 (13,1)	62,5 (15,9)	18,9 (13,39; 24,41)	

Примечание: U-критерий Манна–Уитни.

Анализ данных таблицы 3 демонстрирует положительную динамику в снижении частоты симптомов ВВА и других симптомов ГУМС в обеих группах без статистически значимой разницы между ними.

Доля пациенток с облегчением или исчезновением клинических признаков ВВА по результатам гинекологического осмотра на исходном визите, после 3 и 12 недель лечения представлена в таблице 4.

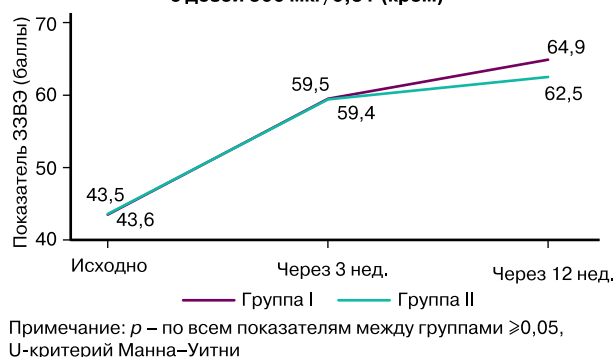
Результаты гинекологического осмотра показали также положительную динамику симптомов, которые были нивелированы почти у всех пациенток в обеих группах, и разница между ними не была статистически значимой.

Динамика средних показателей pH в процессе лечения представлена на рисунке 4. После 3 недель терапии значение pH влагалища в обеих группах снизилось в среднем на 0,7 (0,56) и 0,65 (0,73) ед. соответственно. Показатель pH на этом этапе достиг значения $<5,0$ у 25,9% (15/58) и 22,0% (13/59) соответственно ($p=0,19$), снижение его не менее 0,5 ед. наблюдалось у 74,1% (43/58) и 64,4% (38/59) соответственно ($p=0,35$).

После 12 недель терапии значение pH влагалища в обеих группах снизилось в среднем на 0,95 (0,8) ед. и достигло среднего значения pH 4,9 (0,65) ед. в I группе и на 0,9 (0,83) ед. со средним значе-

нием рН 5,0 (0,63) ед. – во II (табл. 5). Показатель рН достиг значения $<5,0$ у 53,5% (31/58) и 45,8% (27/59) пациенток соответственно ($p=0,52$), снижение его не менее 0,5 ед. наблюдалось у 82,8% (48/58) и 83,1% (49/59) соответственно ($p=0,84$).

Рис. 3. Сравнительная динамика показателя ЗЗВЭ в результате лечения ВБА с помощью вагинального эстриола в дозе 50 мкг/г (гель) по сравнению с дозой 500 мкг/0,5 г (крем)



В целом, в результате проведенного сравнительного анализа эффективности препаратов можно утверждать, что лекарственное средство «Блиссель», гель вагинальный, содержащий эстриол в суточной дозировке 50 мкг/г, в 10 раз меньшей, чем у препарата крем вагинальный в суточной дозировке 500 мкг/0,5 г, обладает не меньшей эффективностью при применении по указанной схеме.

Оценка безопасности

В ходе клинического исследования было зарегистрировано всего 15 НЯ: 5 (33,3%) – в группе препарата «Блиссель» и 10 (66,7%) в группе препарата сравнения. Серьезные нежелательные явления не зарегистрированы. Из 15 зарегистрированных НЯ 13 (86,7%) были расценены, как легкие, 1 (6,7%) – средней степени тяжести (местная реакция), 1 (6,7%) – тяжелое (не связанное с приемом препарата – перелом правой лодыжки). Все НЯ разрешились. В случае 14 НЯ изменения в исследуемой терапии (схема, дозировка) не потребовались. В случаях 8 (53,3%) НЯ потребовалась медицинская коррекция (симптоматическая терапия). Одна пациентка из группы

Таблица 3. Количество пациенток с облегчением или отсутствием симптомов ВБА, основанных на субъективной оценке (жалобах) пациенток при лечении вагинальным эстриолом в дозе 50 мкг/г (гель) по сравнению с дозой 500 мкг/0,5 г (крем) через 1, 3, 6 и 12 недель от начала терапии (n, %)

Симптомы	Группа I (n=58)	Группа II (n=59)	ОШ (95% ДИ)	p
Раздражение/зуд влагалища и/или вульвы	27 (47,4)	18 (31,0)	1,98 (0,93; 4,23)	0,11
	51 (87,9)	52 (81,1)	0,98 (0,32; 3,0)	0,80
	57 (98,3)	54 (91,5)	5,28 (0,6; 46,64)	0,22
	58 (100,0)	57 (96,6)	2,0 (0,18; 22,68)	0,48
Дизурия	29 (50,9)	31 (53,4)	0,9 (0,44; 1,87)	0,93
	52 (72,4)	47 (79,7)	2,21 (0,77; 6,36)	0,21
	53 (91,4)	57 (96,6)	0,37 (0,07; 2,0)	0,42
	57 (98,3)	58 (98,3)	0,98 (0,06; 16,09)	0,48
Диспареуния	30 (52,6)	28 (48,3)	1,19 (0,57; 2,45)	0,78
	39 (67,2)	44 (74,6)	0,7 (0,31; 1,56)	0,50
	53 (91,4)	54 (91,5)	0,98 (0,26; 3,58)	0,74
	58 (100,0)	58 (98,3)	0,98 (0,06; 16,09)	0,48
Кровотечение из влагалища, связанное с половым актом	39 (68,4)	46 (79,3)	0,58 (0,25; 1,32)	0,27
	49 (84,5)	52 (88,1)	0,73 (0,25; 2,12)	0,76
	53 (89,8)	56 (93,2)	0,57; (0,13; 2,49)	0,70
	58 (100,0)	59 (100,0)	0,98 (0,06; 16,09)	0,48

Примечание: в ячейках таблицы сверху вниз представлены показатели через 1, 3, 6 и 12 недель от начала терапии; p рассчитан по критерию χ^2 .

Таблица 4. Количество пациенток с облегчением или исчезновением клинических признаков ВБА, основанных на результатах гинекологического осмотра при лечении вагинальным эстриолом в дозе 50 мкг/г (гель) по сравнению с дозой 500 мкг/0,5 г (крем) через 3 и 12 недель от начала терапии (n, %)

Симптомы	Группа I (n=58)	Группа II (n=59)	ОШ (95% ДИ)	p
Истонченная слизистая влагалища	39 (67,2)	33 (66,1)	1,62 (0,76; 3,44)	0,29
	55 (94,8)	54 (91,5)	1,70 (0,38; 7,46)	0,73
Слизистая влагалища с уплощением складок	37 (63,8)	43 (72,9)	0,66 (0,30; 1,44)	0,39
	55 (94,8)	56 (94,9)	0,98 (0,19; 5,08)	0,69
Сухая слизистая оболочка влагалища	41 (70,7)	41 (69,5)	1,06 (0,48; 2,34)	0,95
	58 (100,0)	57 (96,6)	2,0 (0,18; 22,68)	0,99
Бледная слизистая оболочка влагалища	44 (75,9)	39 (66,1)	1,61 (0,72; 3,61)	0,34
	58 (100,0)	56 (94,9)	3,05 (0,31; 30,25)	0,62
Повышенная ранимость слизистой влагалища	47 (81,0)	52 (88,1)	0,58 (0,20; 1,61)	0,42
	58 (100,0)	58 (98,3)	0,98 (0,06; 16,09)	0,48

Примечание: в ячейках таблицы сверху вниз представлены показатели через 3 и 12 недель от начала терапии; p рассчитан по критерию χ^2 .

исследуемого препарата отказалась от дальнейшего участия из-за НЯ (местная реакция на применение препарата средней степени тяжести – чувство распирания во влагалище, тяжесть внизу живота, дискомфорт при мочеиспускании, которая возникала после интравагинального введения препарата и проходила сама примерно через 12 ч без применения терапии). Связь с приемом препарата исследования/препарата сравнения по мнению исследователей, представлена следующим образом: 9 – не связано (60%), 4 – возможно связано (общие симптомы – 27%, зарегистрированы в группе II), 2 – вероятно связано (тянущие боли внизу живота, напряженность в молочных железах, болезненность сосков – 13%, в группе I).

В результатах лабораторных, инструментальных исследований не было зарегистрировано клинически значимых изменений во время исследования в сравниваемых группах. При физикальном осмотре было зарегистрировано одно клинически значимое отклонение, связанное с зарегистрированным НЯ. В результатах оценки жизненно важных показателей на визитах не было зарегистрировано клинически значимых изменений. Непредвиденные нежелательные реакции и серьезные НЯ не были зарегистрированы во время проведения исследования.

Изучение показателей толщины эндометрия перед началом и через 12 недель лечения показали отсутствие динамики – в I группе они были соответственно – 2,29 (1,17) и 2,4 (1,17) мм, во II – 2,26 (1,05) и 2,31 (1,07) мм соответственно.



В целом, оба препарата (содержащий эстриол в дозе 50 мкг/г (гель) по сравнению с дозой 500 мкг/0,5 г (крем)) переносились хорошо; установленные НЯ согласуются с известной информацией о безопасности препаратов; количество зарегистрированных случаев сопоставимо в обеих сравниваемых группах.

Обсуждение

Женщины проводят около одной трети своей жизни в состоянии дефицита эстрогенов. Поэтому эксперты подчеркивают, что необходимо соответствующее лечение острых симптомов и профилактики последствий хронического дефицита эстрогенов. Международные руководства призывают к использованию самых низких эффективных доз гормонов для облегчения вазомоторных симптомов, которые являются основным показанием к МГТ [19]. В начале XXI в. стали доступны лекарственные средства с ультранизкими дозами (25% от предыдущей стандартной дозы) эстрогена, одобренные FDA. Эти препараты эффективно облегчают симптомы менопаузы, такие как вазомоторные симптомы и атрофия влагалища, и потенциально защищают от потери костной массы [20].

Симптомы ВВА можно безопасно и эффективно контролировать с помощью местной терапии эстрогенами, что снижает риски, связанные с длительной системной МГТ. Вагинальная таблетка с ультранизкой дозой 10 мкг эстрадиола является самой низкой из доступных доз, и годовая экспозиция эстрадиола составляет всего 1,14 мг [21]. Изучена эффективность крема, содержащего эстрадиол 0,003% (15 мкг), который уменьшал выраженность сухости влагалища, снижал pH, увеличивал процент поверхностных клеток и уменьшал – парабазальных, снижал диспареунию с хорошими показателями безопасности [22]. Однако ранее было показано, что эстрадиол, даже при вагинальном введении, не исключает риска системного действия, что особенно актуально для женщин с высоким риском тромбэмболических осложнений и перенесенным раком молочной железы, а их долгосрочные последствия недостаточно изучены [16].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы II, опубликованном в 2020 г., изучалась эффективность и безопасность вагинального геля с ультранизкой дозой 0,005% эстриола для лечения ВВА у женщин в постменопаузе с ранним раком молочной железы, получавших нестероидные ингибиторы ароматазы. При положительном клиническом эффекте наблюдались небольшие колебания ФСГ и ЛГ, которые оставались в пределах постменопаузального диапа-

Таблица 5. Сравнение динамики показателя pH при лечении ВВА с помощью вагинального эстриола в дозе 50 мкг/г (гель) и 500 мкг/0,5 г (крем) после 12 недель терапии (ед.)

Группы	Показатель	До лечения, М (SD)	После лечения, М (SD)	Разница (Δ) (после – до лечения), М (95% ДИ)	p
I		5,87 (0,45)	4,9 (0,65)	-0,95 (-1,16; -0,74)	0,45
II		5,92 (0,47)	5,0 (0,63)	-0,90 (-1,11; -0,69)	

Примечание: U-критерий Манна–Уитни.

зона, уровни эстриола первоначально повышались и нормализовались к 12 неделям, а эстрадиол и эстрон оставались на неопределяемом уровне на протяжении всего исследования [23].

Клинический эффект был оценен в другом недавнем исследовании (2022 г.) при использовании сверхмалой дозы 0,005% вагинального геля эстриола, которая приводила к быстрому улучшению большинства симптомов и признаков ГУМС. Этот клинически значимый ответ наблюдался с первых дней лечения, подтверждая быстрое начало и прогрессирующее действие [24], что совпадает с результатами настоящего исследования. Другими исследователями показано также положительное действие в отношении сексуального функционирования и повышения качества жизни со значительным улучшением общего показателя соматических аспектов [25].

Систематический обзор 53 исследований эффективности и безопасности вагинальных препаратов эстрогена для лечения ГУМС показал, что по сравнению с плацебо все вагинальные эстрогены продемонстрировали превосходство в объективных и субъективных конечных точках ГУМС, тогда как в некоторых исследованиях было продемонстрировано превосходство над плацебо в урогенитальных симптомах. Не наблюдалось существенной разницы между различными дозировками и лекарственными формами вагинальных эстрогеновых препаратов [16].

Настоящее исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность вагинального геля в ультранизкой дозе (50 мкг/г) в лечении ВВА, которое было сопоставимо с вагинальным кремом в стандартной дозировке (500 мкг/0,5 г), что открывает новые возможности для лечения ВВА.

Ограничения исследования. Настоящий анализ был ограничен 12-недельным наблюдением, что исключало долгосрочную оценку эффектов эстриола. Необходимы дальнейшие исследования с использованием большего размера выборки (со сбалансированной рандомизацией) для оценки долгосрочных эффектов.

Заключение

Эффективность ультранизкой дозы 50 мкг/г вагинального геля эстриола в улучшении симптомов и клинических признаков ВВА аналогична препарату вагинального крема с эстриолом в стандартной дозе (500 мкг/0,5 г). Безопасность обоих лекарственных средств сопоставима.

Литература/References

1. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020; 12(4): e7586. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.7586>.
2. Phillips N.A., Bachmann G.A. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021; 28(5): 579-88. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001728>.
3. Costa A.P.F., Sarmento A.C.A., Vieira-Baptista P., Eleutério J. Jr, Cobucci R.N., Gonçalves A.K. Hormonal approach for postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Front. Reprod. Health*. 2021; 3: 783247. <https://dx.doi.org/10.3389/frph.2021.783247>.
4. Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M. et al.; As The Writing Group of the GENISSE Study. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018; 21(2): 167-73. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>.
5. Palacios S., González S.P., Fernández-Abellán M., Manubens M., García-Alfaro P.; EVES Study Spanish investigators. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause in Spanish women: prevalence and symptoms according to the EVES Study. *Sex. Med*. 2019; 7(2): 207-16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2019.01.005>.
6. Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M. et al.; Writing Group of GENISSE Study. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being, functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25(12): 1418-23. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001148>.
7. Da Silva A.S., Baines G., Araklitis G., Robinson D., Cardozo L. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Fac. Rev*. 2021; 10: 25. <https://dx.doi.org/10.12703/r/10-25>.
8. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27(9): 976-92. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>.
9. Shim S., Park K.M., Chung Y.J., Kim M.R. Updates on therapeutic alternatives for genitourinary syndrome of menopause: hormonal and non-hormonal managements. *J. Menopausal Med*. 2021; 27(1): 1-7. <https://dx.doi.org/10.6118/jmm.20034>.
10. Shifren J.L. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2018; 61(3): 508-16. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000380>.
11. Pitkin J.; British Menopause Society medical advisory council. BMS - consensus statement. *Post Reprod. Health*. 2018; 24(3): 133-8. <https://dx.doi.org/10.1177/2053369118795349>.
12. Pitsouni E., Grigoriadis T., Douskos A., Kyriakidou M., Falagas M.E., Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2018; 229: 45-56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.008>.
13. Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016; 2016(8): CD001500. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>.
14. Santen, R.J., Allred D.C., Ardoi S.P., Archer D.F., Boyd N., Braunstein G.D. et al.; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010; 95(7, Suppl. 1): s1-s66. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2509>.
15. Hamoda H., Panay N., Pedder H., Arya R., Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod. Health*. 2020; 26(4): 181-209. <https://dx.doi.org/10.1177/2053369120957514>.
16. Biehl C., Plotsker O., Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019; 26(4): 431-53. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001221>.
17. Rioux J.E., Devlin M.C., Gelfand M.M., Steinberg W.M., Hepburn D.S. 17β-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause*. 2018; 25(11): 1208-13. <https://dx.doi.org/10.1097/00042192-200007030-00005>.
18. Cano A., Estévez J., Usandizaga R., Gallo J.L., Guinot M., Delgado J.L. et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estril gel formulation (0.005% estril vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause*. 2012; 19(10): 1130-9. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3182518e9a>.
19. Stute P., Becker H.G., Bitzer J., Chatsipirois D., Luzuy F., von Wolff M. et al. Ultra-low dose - new approaches in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2015; 18(2): 182-6. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2014.975198>.

20. Simon J.A., Snabes M.C. Menopausal hormone therapy for vasomotor symptoms: balancing the risks and benefits with ultra-low doses of estrogen. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2007; 16(12): 2005-20. <https://dx.doi.org/10.1517/13543784.16.12.2005>.
21. Simon J.A., Maamari R.V. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2013; 16(Suppl. 1): 37-43. <https://dx.doi.org/10.3109/13697137.2013.807606>.
22. Archer D.F., Kimble T.D., Lin F.D.Y., Battucci S., Sniukiene V., Liu J.H. A randomized, multicenter, double-blind, study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with vaginal dryness as the most bothersome symptom. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2018; 27(3): 231-7. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2017.6515>.
23. Hirschberg A.L., Sánchez-Rovira P., Presa-Lorite J., Campos-Delgado M., Gil-Gil M., Lidbrink E. et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2020; 27(5): 526-34. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>.
24. Lázaro-Carrasco de la Fuente J., Cuerva González M., González Rodríguez S., Delgado Marín J.L., Cuevas Castillo C., Nieto Magro C. Early effect of 0.005% estriol vaginal gel on symptoms and signs of vulvovaginal atrophy. *J. Menopausal Med.* 2022; 28(2): 60-9. <https://dx.doi.org/10.6118/jmm.21038>.
25. Caruso S., Cianci S., Amore F.F., Ventura B., Bambili E., Spadola S., Cianci A. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause*. 2016; 23(1): 47-54. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000485>.

Поступила 19.12.2022

Принята в печать 23.12.22

Received 19.12.2022

Accepted 23.12.2022

Сведения об авторах:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, +7(812)334-76-50, galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, лит. М.

Гурская Татьяна Юрьевна, д.м.н., главный врач, ЗАО «Наследники», +7(495)730-17-00, gurskayatu@mail.ru, 119192, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 7.

Прокофьева Светлана Владимировна, врач акушер-гинеколог высшей категории, ООО «МедЭстетикЦентр Лаборатория», +7(812)700-88-01, s.v.prokofieva@mail.ru, 192177, Россия, Санкт-Петербург, ул. Караваевская, д. 26, корп. I, лит. А.

Стольниковая Ирина Ивановна, к.м.н., врач высшей категории, Тверская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(4822)32-17-79, stolnikovaii@gmail.com, 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4.

Андреева Алла Семеновна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, врач клинический фармаколог, ООО «Уромед», +7(4812)61-13-01, alla.s.andreeva@mail.ru, 214031, Россия, Смоленск, ул. Маршала Соколовского, д. 18/1.

Репина Наталья Борисовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, +7(491)235-09-91, nrepina62@gmail.com, 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9.

Яговкина Надежда Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, +7(8332)52-36-39, nad0511ya@rambler.ru, 610014, Россия, Киров, ул. Щорса, д. 64.

Теплых Светлана Валерьевна, генеральный директор, врач акушер-гинеколог, ООО «Профессорская клиника», +7(342)206-25-74, profklinika@mail.ru, 614070, Россия, Пермь, ул. Дружбы, д. 15А.

Федорова Елена Петровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, «Липецк-Мед», +7(4742)258179, lena_petrovna48@mail.ru, 398006, Россия, Липецк, ул. Коммунистическая, д. 24.

Автор, ответственный за переписку: Галина Борисовна Дикке, galadikke@yandex.ru

Authors' information:

Galina B. Dikke, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Reproductive Medicine, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, +7(812)334-76-50, galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, 190013, Russia, St. Petersburg, Moskovsky Ave., 22M.

Tatyana Yu. Gurskaya, Dr. Med. Sci., Chief Physician, Company «Nasledniki», +7(495)730-17-00, gurskayatu@mail.ru, 119192, Russia, Moscow, Michurinsky Ave., 7.

Svetlana V. Prokofieva, obstetrician-gynecologist of the highest category, MedEstetikTsentr Laboratory LLC, +7(812)700-88-01, s.v.prokofieva@mail.ru, 192177, Russia, St. Petersburg, Karavaevskaya str., 26, building 1A.

Irina I. Stolnikova, PhD, doctor of the highest category, Tver State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(4822)32-17-79, stolnikovaii@gmail.com, 170100, Russia, Tver, Sovetskaya str., 4.

Alla S. Andreeva, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Clinical Pharmacologist, Uromed LLC, +7(4812)61-13-01, alla.s.andreeva@mail.ru, 214031, Russia, Smolensk, Marshal Sokolovsky str., 18/1.

Natalya B. Repina, PhD, obstetrician-gynecologist of the highest category, Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(491)235-09-91, nrepina62@gmail.com, 390026, Russia, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9.

Nadezhda V. Yagovkina, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, +7(8332)52-36-39, nad0511ya@rambler.ru, 610014, Russia, Kirov, Shchorsa str., 64.

Svetlana V. Teplykh, General Director, obstetrician-gynecologist, Professor's Clinic LLC, +7(342)206-25-74, profklinika@mail.ru, 614070, Russia, Perm, Druzhby str., 15A.

Elena P. Fedorova, PhD, obstetrician-gynecologist of the highest category, Clinic «Lipetsk-Med», +7(4742)25-81-79, lena_petrovna48@mail.ru, 398006, Russia, Lipetsk, Communisticheskaya str., 24.

Corresponding author: Galina B. Dikke, galadikke@yandex.ru