

UROGENITÁLNÍ ATROFIE: LOKÁLNÍ HRT – NEJLEPŠÍ VOLBA?

MUDr. Jiří Labounek¹, MUDr. Dušan Fügner²

¹Porodnicko-gynekologické odd. Nemocnice Šumperk, s. r. o.

²Urologické oddělení Nemocnice Šumperk, s. r. o.

Nedostatek estrogenů působící urogenitální atrofii podstatně zhoršuje kvalitu života žen po menopauze. Systémová HRT přitom zdaleka ne ve všech případech dokáže odstranit symptomy atrofie; 10–25 % uživatelů při celkové estrogení substituci nenachází úlevu od urogenitálních symptomů. Místní podávání estrogenů se zdá být podle mnoha sdělení výhodnější. Vaginální podávání byť velmi malého množství estrogenů přesvědčivě zlepšuje trofiku tkání urogenitálního traktu a tím omezuje výpadek urogenitální symptomatologie, bez měřitelného zvýšení hladiny estrogenů v plazmě a bez rizika vzniku karcinomu endometria či prsu.

Klíčová slova: urogenitální atrofie, estrogeny, lokální substituce, sexuální dysfunkce.

UROGENITAL ATROPHY: LOCAL TREATMENT – THE BEST SOLUTION?

The lack of estrogens causing urogenital atrophy is significantly worsening the quality of life in the group of women after menopause. Systemic administration of HRT can not absolutely solve the symptoms because 10–25 % women with HRT still remain symptomatic. Local treatment of estrogens seems to be more convincing. Vaginal administration of small doses of estrogens can significantly improve the trophic status of urogenital system and diminish patients' troubles. This is without increased level of estrogens in peripheral blood and without danger from endometrial or breast cancer.

Key words: urogenital atrophy, estrogens, local treatment, sexual dysfunctions.

Úvod

Většina žen zažije v průběhu svého života alespoň jeden příznak estrogení deprivace (7). Symptomy urogenitální atrofie postihují dle různých údajů před menopauzou cca 15 % žen, 10–50 % postmenopauzálních a 10–25 % žen užívajících systémově HRT (12). Bohužel méně než čtvrtina žen vyhledává pro své potíže naši odbornou pomoc. Se zlepšujícím se povědomím populace o možnostech substituce ní léčby se, věřme, toto číslo bude zlepšovat.

Etiologie

Společný vývoj urogenitálního traktu a přítomnost estrogeních a gestageních receptorů v dolních močových cestách jsou známy (5, 6). Význam estrogeních receptorů pro trofiku močopohlavního ústrojí vyniká právě při nedostatku estrogenů. Jejich nedostatečná stimulace navozená menopauzou, poruchou ovariální funkce nebo iatrogeně chirurgicky či farmakologicky vyúsťuje v atrofii estrogen-dependentních tkání a orgánů s klinickými důsledky.

I v poporodním období zažívá organismus velkou hormonální změnu prudkým poklesem estrogenů produkovaných placentou. Během laktace pak dále pokračuje relativní hypoestrinismus umocněný antagonistickým působením prolaktinu, což v různé míře vede k urogenitální atrofii (13).

Klinické příznaky

Nedostatečná stimulace receptorů estrogen-dependentních tkání v nich snižuje

metabolismus. To vede k omezení krevního průtoku v submukózních pleteních uretry, zmenšení množství pojivové tkáně, snížení kvality kolagenu a atrofii sliznice uretry. Močová trubice je tak zranitelnější a otevřenější pro ascenzi patogenních mikroorganismů. Uretrální karunkula, resp. zející atrofické zevní ústí močové trubice, přispívá ke zhoršenému uzávěru. Atrofický uretrální epitel se zánikem složených řas plní jen omezeně svoji těsnicí funkcí a podílí se také na inkontinenci.

Atrofie poševního epitelu, zjevná při klinickém vyšetření jako ztráta rugace a nápadná bledost, je odpovědná za snížené množství poševního sekretu. Zmenšení tvorby glykogenu způsobuje redukcí laktobacilů zánik fyziologické poševní mikroflóry, měřitelné zvýšením vaginálního pH. To vše přispívá k vyšší náchylnosti k urogenitálním infekcím. Recidivující cystitidy jsou takto následkem atrofie, s přispěním horší imunitní odpovědi atrofických tkání.

Změna kvality a množství pojivové tkáně a svaloviny pánevního dna má též významný podíl ve zhoršení kontinence pozbýváním fyziologické syntopy pánevních orgánů (21).

Stresová a urgentní inkontinence je pro mnoho postmenopauzálních žen nejvíce handicapující společensky. Dráždivý měchýř doprovází urgence, frekvence, dysurie a spolu s věkem podmíněným zmenšujícím se počtem funkčních glomerulů i nykturie.

Pocit suché pochvy, pálení nebo svědění je dán sníženým množstvím vaginálního

a cervikálního sekretu a se snížením elasticity pochvy způsobuje dys- resp. algopareunii. Fragilní sliznice je též při koitu častěji traumatizována s vyšší tendencí ke krvácení (7).

Urogenitální atrofie hraje významnou roli v sexuálních dysfunkcích. Nedostatečná lubrikace a elasticita vede k obtížnější relaxaci v malé pánvi, způsobuje bolestivost, spasticitu až vaginismus. Ženám nespokojeným se svým sexuálním zdravím klesá sebevědomí. Začarovaný kruh vede vyhýbáním se pohlavnímu životu k dalšímu prohlubování urogenitální atrofie. I sexuální dyskomfort lze velmi pozitivně ovlivnit estrogení léčbou (7, 21).

Substituční terapie

Systémové podávání HRT (p. o., nasálně či transdermálně) nevede v 10–25 % případů k úlevě od symptomů urogenitální atrofie (7, 21). O něco lepší (85 % a více) účinek se zdá být při lokálním podávání estrogenů. To je ideální právě v případě, kdy v popředí estrogení deficitu stojí obtíže urogynekologické (16, 18, 19).

Vaginální aplikace estrogenů ať už v krémech, pesarech, tabletách nebo vaginálních kroučcích se dle Cochranovy databáze ukazuje jako stejně efektivní (19). Přibližně stejného účinku lze dosáhnout podáváním konjugovaných equinních estrogenů, estradiolu i estriolu.

Nejrozšířenější je estriol (E3), který díky své farmakodynamice a farmakokinetice nevyvolává dlouhodobé estrogení efekty jako

je proliferace endometria, a proto je poměrně bezpečný (2) (Ovestin®, Ortho-Gynest®).

Mikronizovaný estradiol (E2) v minidávkách (15–20 µg) nejeví porovnání s E3 žádné výhody. Stejně účinně a bezpečně odstraňuje symptomy urogenitální atrofie, aniž by zvedal sérovou hladinu a ovlivňoval endometrium (11, 15, 18, 21).

Absorpce vaginální cestou je rychlá, biodostupnost vysoká, first pass efekt je eliminován. Vliv vaginální sliznice na absorpci je kontroverzní (14, 21); více je přijímán názor, že s postupem léčby se vlivem zlepšení kvality vaginální sliznice celkové vstřebávání mírně snižuje.

Nespornou výhodou lokálního podávání je compliance pacientek, pozitivně ovlivněná psychologicky – podávání léčiva do oblasti obtíží příznivě působí i na neurovegetativní složku (8).

S výhodou se užívá místní předléčení před vaginálními operacemi, kdy několikátý denní podávání před výkonem tento usnadňuje a podporuje pooperační hojení (8).

Doba podávání je dle různých schémat odlišná. Po několika měsících je obvykle doporučováno krátkodobé přerušení. Z metaanalýzy studií vyplývá, že největšího efektu je dosaženo za 1–3 měsíce po zahájení léčby (2).

V léčbě stresové inkontinence je kombinace miniinvazivních chirurgických technik (TVT, IVS) ve spojení s lokální substitucí metodou volby.

I při terapii nestabilního močového měchýře má vaginální podávání estrogenů výborné výsledky, hlavně jako součást léčby spolu s farmakologickým ovlivněním detrusoru a cvičením svalového pánevního dna (16, 20).

Neexistují důkazy, že forma při lokální aplikaci ovlivňuje výsledky léčby (19). O tom, jestli způsob podávání má na terapii vliv, chybí studie. V naší zemi nejrozšířenější formou lokální ERT jsou krémy. Domníváme se, že po vhodném poučení pacientky je pro ni nejvhodnějším způsobem aplikování krému prstem, s promazáváním, a takto stimulací atrofických míst. Tento způsob může příznivě ovlivnit vstřebávání, místní metabolismus, reflexní oblouk, neurovegetativní složku a tím i účinnost.

V porovnání se systémovým, léčí vaginální podávání estrogenů urogenitální atrofii

účinněji a zároveň zlepšuje celkové naladění pacientky. Při malých dávkách však postrádá pozitivní systémové účinky na skelet a ostatní tkáň a nezabraňuje osteoporóze (2).

Další možnosti terapie

Sexuální aktivita samotná je spojena s udržením vaginálního zdraví. Ve skupině žen, které měly alespoň 3x měsíčně soulož, byl výskyt vaginální atrofie podstatně menší (9). Vaginální a klitoridální stimulace má pozitivní vliv v udržení pružnosti pochvy a dostatečné sekrece.

Redukce stresu a psychoterapie má pozitivní účinky u neorganických příčin poševní suchosti.

Celkově podávaný tibolon (Livial®), syntetický steroid se slabou estrogení, gestagení a androgení aktivitou, zlepšuje vaginální atrofii bez prokázaného vlivu na endometrium.

Lubrikancia a želé mohou též dočasně odstranit pocity suchosti a pálení (21). Naproti tomu selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM) raloxifen nemá prokázaný ani pozitivní, ani negativní vliv na urogenitální atrofii (10).

Závěr

Lokální estrogenní substituce v součinnosti s vaginální a klitoridální stimulací má pozitivní vliv v udržení vaginální elasticity a sekrece a účinně odstraňuje symptomy urogenitální atrofie.

Víme, že ne všechny ženy s urogenitální atrofií jsou symptomatické (4). Pro ty s obtížemi však máme v rukou mocný nástroj ke zlepšení kvality jejich života v období po menopauze. Vzhledem k tomu, že dnešní stárnoucí populace prožije po přechodu téměř třetinu života s požadavkem zůstat vitální, je a stále více bude zvládnutí léčby urogenitální atrofie na pořadu dne.

Literatura

1. Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, et al. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. *Maturitas* 1997; 26(1): 57–62.
2. Cardozo L, Bachmann G, McClish D et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 2): 722–7.
3. Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (5 Suppl 1): 64–71.
4. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (2): 382–388.
5. Hodgins MB, Spike RC, Mackie RM, MacLean AB. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 216–22.
6. Iosif S, et al. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817–820.
7. Keil K. Urogenital Atrophy: Diagnosis, Sequelae, and Management, *Current Women's Health Reports* 2002; 2: 305–311.
8. Krofta L., Feyreisel J. Hormonální léčba v urogynélogii. *Moderní gyn a por* 9/2000; 3: 512–519.
9. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; Apr 22–29; 249 (16): 2195–2198.
10. Lindsay R, Scotti RJ, Mikhail M, et al. Short-term urogenital effects of raloxifene, tamoxifen, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (1): 81–88.
11. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue, 2003; 4.
12. Nodelovitz M. Urogenital atrophy and low-dose vaginal estrogen therapy (editorial). *Menopause* 2000; 7: 140–142.
13. Palmer A, Likis FE. Lactational Atrophic Vaginitis, *J Midwifery Womens Health* 2003; 48 (4): 282–284, *Pharmacotherapy* 2001; 21 (4): 464–480.
14. Pschera H, Hjerpe A, Carlstrom K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 beta and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27 (4): 204–207.
15. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction, *Urology*, 2003; 62: Issue 4 (Sup. 1): 45–41.
16. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62 (4 Suppl 1): 45–51.
17. Samsioe G. Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (5): S245–9.
18. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 82 (2):187–197.
19. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane From The Cochrane Library*, 2003; Issue 4.
20. Weinberger MW, Goodman BM. Long-term efficacy of nonsurgical urinary incontinence treatment in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54 (3): M117–21.
21. Willhite A., O'Connell MB. Urogenital Atrophy: Prevention and Treatment.