

HORMONÁLNÍ SUBSTITUCE V LÉČBĚ INKONTINENCE MOČI U ŽEN

MUDr. Ladislav Krofta, CSc.¹, doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

²Katedra gynekologie a porodnictví IPVZ, Praha

Inkontinence moči postihuje třetinu žen v postmenopauze a je dvakrát častější než u mužů. V důsledku společného embryonálního základu obou systémů lze v oblasti dolních cest prokázat specifické receptory na ženské pohlavní hormony jejichž nedostatek může být zdrojem symptomů. Může se jednat o nevýrazný dyskomfort přes polakisurii, nykturii až po inkontinenci. Klinické výsledky prací sledujících vliv estrogení léčby na léčbu inkontinence jsou kontroverzní. Jednotný názor panuje na možnost ovlivnění recidivujících uroinfekcí dlouhodobou náhradou estrogenů u menopauzálních žen.

Klíčová slova: inkontinence moči u žen, urogenitální sinus, receptory ženských steroidů, deficit ženských steroidů, dolní cesty močové.

A TREATMENT OF URINE INCONTINENCE BY HORMONAL SUBSTITUTION IN FEMALE PATIENTS

One third of all women in the period of postmenopause suffer from urine incontinence, i. e. twice more often than in men. As a result of the common embryonal basis of both systems it makes it possible to verify the specific receptors to women's genital hormones lack of which could be a reason for the presenting symptoms. These are an insignificant discomfort or polakisuria and finally nicturia which leads to manifest incontinence. The clinical results, following treatment with estrogens, are seen as controversial. A possible aetiology the involvement of a recurring urinary infection caused by by estrogen substitution in menopausal women.

Key words: urinary incontinence in women, urogenital sinus, receptors for female steroids, a deficiency of female steroids, lower urinary tracts.

Úvod

Inkontinence moči postihuje 15–50 % žen v postmenopauze a je u žen dvakrát častější než u mužů (6, 11, 38). I když je závažným medicínským a sociálním problémem, pouze 20–50 % postižených vyhledá lékařskou pomoc.

Ženské sexuální steroidy hrají důležitou roli ve funkci dolních močových cest. V důsledku společného embryonálního základu urogenitálního systému lze v oblasti dolních cest prokázat specifické receptory na ženské pohlavní hormony, jejichž nedostatek pak může být zdrojem celé řady symptomů majících vztah k mikci.

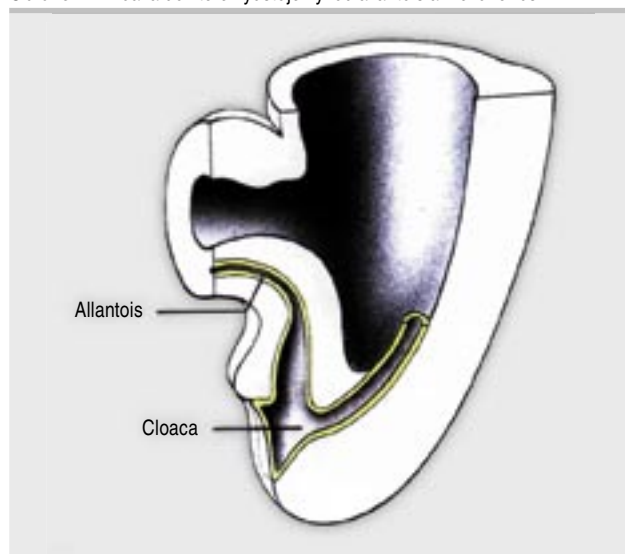
Estrogeny ovlivňují uretrální sliznici, hladkou svalovinu a α -adrenergní tonus a mohou tedy ovlivnit inkontinenci moči u estrogen deficientních pacientek.

Embryologie

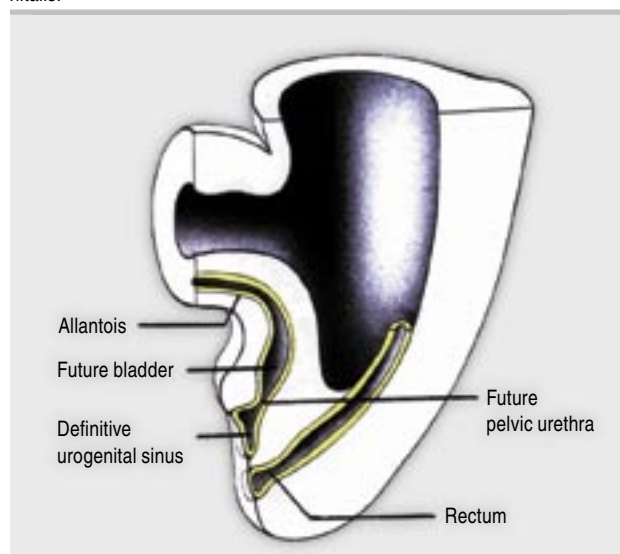
Systémy uropoetický a genitální mají svůj společný základ v párové mezodermální listě – plica urogenitalis. Nefrony, exkretční jednotky ledvin i převážná část soustavy močových vývodů vzniká z nefrogenního mezodermu. Dolní cesty močové (měchýř a uretra) jsou derivátem kloaky. Kloaka je dutina lokalizovaná ve ventrokaudální části embrya, do které vyúsťuje allantois a mezonefrotický vývod (obrázek 1). Od amniální dutiny je oddělena kloakální (urogenitální) membránou.

Přibližně 7. týden při temenokostrění (CRL) vzdálenosti 16–18 mm se začíná do kloaky vyklenovat mezoderm, budoucí základ urorektálního septa, který kloaku rozdělí na dorzální úsek – anorektální kanál a ventrální úsek – sinus urogenitalis (obrázek 2).

Obrázek 1. Kloaka do které vyúsťuje vývod allantois a mezonefros



Obrázek 2. Rozdělení kloaky urorektálním septem na rektum a sinus urogenitalis.



Primitivní urogenitální sinus se diferencuje v kranialně uložený canalis vesicourethralis (oddíl nad vyústěním paramezonefrotických vývodů) a kaudálně uložený vlastní urogenitální sinus. Obliterací proximální části vezikouretrálního kanálu s vyústěním allantois vzniká urachus. Epitel močového měchýře pochází z kaudální části vezikouretrálního kanálu. Lamina propria, svalovina a seróza pocházejí z přilehlého splachnického mezenchymu. Při vývoji močového měchýře jsou do jeho dorzální stěny zavzaty kaudální části obou Wolffových vývodů. Původně se epitel těchto vývodů podílí na tvorbě sliznice v oblasti trigonum vesicae urinariae, ale mezodermový epitel pocházející z ductus Wolffii je postupně nahrazen entodermovým epitelem ze sinus urogenitalis. Epitel proximální a střední části uretry pochází z entodermu vezikouretrálního kanálu sinus urogenitalis. Lamina propria a hladké svalstvo vznikají z přilehlého splachnického mezenchymu. Urogenitální sinus přispívá k vývoji distální uretry, distální části pochvy a vaginálního vestibula.

Receptory pro ženské steroidní hormony

Uretra a hrdlo močového měchýře jsou kryty nerohovějícím dlaždicovým epitelem, který je identický s epitelem pochvy (17). Tyto tkáně obsahují estrogenové receptory a tudíž odpovídají na estrogenní podněty (39).

Existence receptorů pro ženské sexuální steroidy v oblasti dolních cest močových byla postulována na základě znalosti společného embryonálního základu uropoetického a genitálního systému a na základě subjektivního zlepšení symptomů spojených s mikcí u žen s deficitem estrogenů. První práci publikovali Salmon et al., který v roce 1941 aplikoval ženám v postmenopauze intramuskulárně estrogen. U těchto pacientek zaznamenal signifikantní zlepšení symptomů urgency, polakisurie a nykturie (33). Koncentrace estrogenních receptorů v oblasti močového měchýře, uretry a pánevního dna jsou v porovnání s koncentrací receptorů v endo- a myometriu mnohonásobně nižší. Dále je nižší koncentrace estrogenních receptorů v měchýři než v uretře (20). V některých vzorcích z dolních cest močových a pánevního dna nejsou receptory prokazatelné vůbec na rozdíl od vzorků z dělohy, kde jsou přítomné vždy. Koncentrace progesteronových receptorů je v oblasti dolních cest močových ještě nižší, než je tomu v případě receptorů pro estrogeny. Jsou umístěny převážně v oblasti močového měchýře. Práce posledních let poukazují na signifikantně vyšší koncentrace receptorů pro androgeny. Otázka jejich terapeutického využití při léčbě inkontinence je však otevřená (36).

Společný základ uropoetického a genitálního systému a přítomnost receptorů pro ženské steroidy v oblasti dolních cest močových vysvětluje jejich odpověď na stimulaci estrogeny i gestageny. Lze tudíž předpokládat důležitou roli těchto hormonů ve funkci dolních cest močových.

Mechanismus účinku ženských steroidů

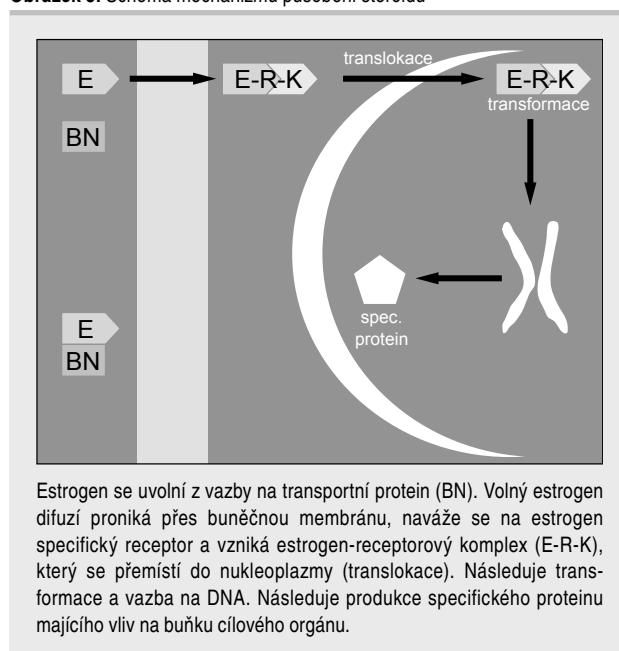
Účinek steroidních hormonů na buňku cílového orgánu je zprostředkován přes intracelulárně uložené receptorové proteiny.

Rozsah a stupeň odpovědi cílového orgánu na hormonální stimulaci závisí na :

1. koncentraci volného hormonu
2. koncentraci intracelulárních steroidních receptorů
3. afinitě hormonu ke specifickému cytoplazmatickému receptoru
4. biologickému účinku hormon-receptorového komplexu v jádře.

V buňce cílového orgánu difundují volné molekuly ženského steroidu buněčnou membránou do cytoplazmy. Zde se naváží na estrogen specifický receptor a vzniká estrogen-receptorový komplex (dále E-R-K). Cytoplazmatický receptor je identický pro všechny typy estrogenů. Procesem označovaným jako translokace se přemísťuje E-R-K do buněčného jádra a naváže se na genom. Než se E-R-K naváže na chromatin buněčného jádra, prodělá komplex strukturální přestavbu označovanou jako transformace, teprve poté se naváže na DNA. Upřednostněna jsou vazebná místa, která jsou relativně málo specifická, ale vykazují vysokou afinitu. Tento typ vazebných míst genomu jádra pro E-R-K se označuje jako typ I. Je zodpovědný za časné a krátkodobé, to znamená 0–6 hodin trvající účinek estrogenu. V jádře cílové buňky se vyskytuje 100–1 000 vazebných míst tohoto typu. Dále se v jádře vyskytují vazebná místa typu II. Tato mají nízkou vazebnou afinitu pro estrogen a jsou aktivována až při působení estrogenu na receptor typu I. Jsou zodpovědná za pozdní a dlouhodobé účinky estrogenů (například růst dělohy). V jádře se jich vyskytuje kolem 20 000–30 000. Estrogeny indukují syntézu nových estrogenních (progesteronových) receptorů, tímto dochází k zesílení jejich účinku. Důsledkem interakce E-R-K a DNA je přes syntézu m-RNA produkce specifického proteinu (obrázek 3).

Obrázek 3. Schéma mechanismu působení steroidů



Životnost E-R-K v buněčném jádru je určena afinitou estrogenu k receptoru. Tak je možno vysvětlit rozdílné působení jednotlivých typů estrogenů. Estriol aktivuje receptor identickým způsobem jako estradiol, ale disociuje z vazby na receptor přibližně 4× rychleji než estradiol.

Estriol tedy způsobí estrogenní efekt jako je spotřeba glukózy, hromadění vody nebo syntéza specifického proteinu. Vazba na receptor v jádru je však natolik krátká, než aby mohla při běžném dávkování vyvolat některé pozdní estrogenní efekty, jako je například proliferace endometria. No rozdíl od estradiol-receptorového komplexu se po šesti hodinách estriol-receptorové komplexy v buněčném jádru již nevyskytují.

Účinek ženských steroidů na dolní cesty močové

Estrogeny mají všeobecně trofický efekt. V oblasti dolních cest močových mají pozitivní vliv na výstavbu přechodného epitelu močového měchýře a proximální a střední uretry, identicky působí na vrstevnatý dlaždicový nerohovějící epitel v distální části uretry. Zvyšují vaskularizaci a náplň arteriovenózních plexů submukózní vaskulární vrstvy. Po parenterální aplikaci estradiolu lze pozorovat signifikantní vzestup průtoku krve cévami dělohy, pochvy a uretry (1). Po šestiměsíční systémové aplikaci estradiolu transdermálně lze pozorovat statisticky významné zesílení stěny močového měchýře a pokles indexu pulzatility (PI) arteriemi stěny měchýře (2). Estrogeny se podílejí na aktivaci syntetázy oxidu dusného, která zvyšuje tvorbu molekuly oxidu dusnatého (NO) v buňce. NO má relaxační vliv na svalovinu močového měchýře. Několik prací in vitro a in vivo na zvířatech studovalo efekt estrogenů na spontánní aktivitu uretrální hladké svaloviny a na odpověď adrenergních receptorů. Lze předpokládat estrogeny indukovaný vzestup počtu postjunkčních alfa 2-adrenoreceptorů v hladké svalovině (26). Ve studiích na zvířatech byl prokázán vzestup uretrálního uzávěrového tlaku po estrogenní terapii u pavíánů (7). Estrogeny indukují tvorbu a aktivaci buněčných receptorů pro estrogeny a progesteron.

Účinek progesteronu na dolní cesty močové byl sledován u těhotných a u žen na kombinované systémové HRT (3). Progesteronem indukovaná syntéza alfa adrenergních receptorů ve stěně močového měchýře vysvětluje jeho relaxační účinek. Současné jsou uváděny průvodní beta-sympatomimetické a parasympatolytické vlastnosti progesteronu. Systémová aplikace gestagenů ženám má za následek pokles beta-adrenergní odpovědi, který je doprovázený poklesem uretrálního uzávěrového tlaku (30). Jiná studie prováděná na opicích, kterým byl orálně podáván konjugovaný estrogen nebo konjugovaný estrogen a medroxyprogesteronacetát prokázala následující skutečnosti. U obou aplikačních schémat byl prokázán nárůst plochy vaginálního epitelu, ale nárůst epitelu uretry ani zesílení svaloviny uretry nebylo potvrzeno. Signifikantní změny však postihly pojivovou složku uretry a vrstvu vaskulárních plexů. Byl pozorován nárůst hmoty obou vrstev, ve skupině estrogenů s medroxyprogesteronacetátem byl nárůst vyjádřen více (31).

Změny dolních cest močových v důsledku deficitu estrogenů

Nedostatek estrogenů v organismu ženy způsobený chirurgickou kastrací, poruchou ovariální funkce nebo spojený s menopauzou má za následek typické změny v oblasti dolních močových cest a přilehlých estrogen dependentních struktur – urogenitální atrofii. Snížené hladiny estradiolu mají za následek atrofii uretely, pokles karyopyknotického indexu a redukci vaskularizace submukózy. Pojivová tkáň vykazuje sníženou elasticitu a pokles celkového podílu kolagenu. Ztrácí se hmota a kvalita pojivového závěsu uretry.

Kolagenní vlákna zvyšují pevnost tkáně a hrají důležitou roli při vzniku inkontinence moči. Propletení kolagenních vláken mezi poševní stěnou, parauretrální tkání a mediální částí m. levator ani se výrazně podílí na ovlivnění uložení proximální uretry (10). U žen se stresovou inkontinencí lze prokázat sníženou syntézu kolagenu a významnou redukci celkového kolagenu v kůži, ligamentum rotundum, vaginální sliznici a vezikovaginální fascii (24).

Estrogenní deficit je pravděpodobně rozhodující v patogenezi uretrálních karunkul a hraje i rozhodující roli u recidivujících infekcí dolních cest močových u postmenopauzálních žen (18). Hypoestrinní stav vede ke snížení poševní transsudace a glykogenu vrstevnatého dlaždicovitého epitelu pochvy s následným vzestupem poševního pH. Důsledkem je změna poševní flóry, pomnožení a kolonizace pochvy patogenními bakteriemi, důležitý předpoklad ke vzniku a k rozvoji recidivujících zánětů uretry a močového měchýře. Symptomy spojené s urogenitální atrofií udává 10–40 % postmenopauzálních žen (16). Jen 25 % žen však vyhledá odbornou pomoc. Obtíže mohou být značně variabilní (tabulka 1). Při léčbě urgentní symptomatologie a urgentní inkontinence byly zaznamenány v několika studiích terapeutické úspěchy. Ve většině případů se jednalo o postmenopauzální ženy s atrofickou uretrocystitidou. V těchto případech lze efekt očekávat již po 4–6týdenní léčbě. Incidenci infekce dolních cest močových, polakisurie a symptomů stresové inkontinence je možno pomocí estrogenní substituce snížit (8).

Podíl deficitu estrogenů na dysfunkci dolních cest močových

Hypoestrinismus zvyšuje incidenci symptomů majících vztah k močení. Stupeň obtíží je značně variabilní. Může se jednat o nevýrazný dyskomfort v oblasti dolních cest močových, přes stavy častého a silného pocitu nucení na močení, nykturii až po inkontinenci. Tyto obtíže bývají často doprovázeny dyspareunií a pruritem vulvy. Deficit estrogenů a následné kvalitativní a kvantitativní změny,

Tabulka 1. Symptomy urogenitální atrofie

vaginální	močové
pocit suchosti	dysurie
svědění	nykturie
pálení	urgence
dyspareunia	opakované infekce močových cest

postihující jednotlivé anatomické struktury dolních cest močových a jejich bezprostřední okolí způsobí objevení se prvních patologických symptomů majících vztah k mikci, nebo jejich zhoršení a to v případech probíhají-li urogenitální atrofie na primárně patologickém terénu.

Hypoestrinismus zhoršuje inkontinenci moče, která je spojena s insuficiencí závěsných a podpůrných pánevních struktur (stresová inkontinence) nebo s detruzorovou nestabilitou (urgentní inkontinence). Symptom, který je velice často spojen s urogenitální atrofií v důsledku nedostatku estrogenů, je urgence (nucení na močení). Se silnou potřebou vyprázdnit se se můžeme setkat u pacientek kontinentních i u pacientek trpících inkontinencí stresovou i urgentní. Urgence představuje pouhý symptom, který se může vyskytovat u velice rozsáhlé a nehomogenní skupiny patologických stavů probíhajících jak v oblasti urogenitálního ústrojí a jeho bezprostředního okolí, ale i v oblasti centrálního nervového systému (CNS) a periferních nervů. Některé z těchto stavů může ovlivnit hormonální substituční léčba, ať už lokální, či systémová (tabulka 2).

Klinické výsledky léčby estrogeny v urogynéologii

Klinické výsledky prací, sledujících vliv estrogenů na léčbu inkontinence, jsou v některých případech kontroverzní a jsou stále předmětem intenzivního výzkumu.

Jednotný názor panuje na možnost ovlivnění uroinfekcí dlouhodobou náhradou estrogenů u menopauzálních žen (28). Celková i lokální léčba estrogeny redukuje významně incidenci infekcí v menopauze, pravděpodobně cestou posílení obranyschopnosti tkání a znovuoobnovení fyziologické vaginální flóry (37). Některé práce s malým souborem pacientek však tuto skutečnost popírají a neudávají pokles incidence uroinfekcí (25).

Subjektivní zlepšení symptomů inkontinence při léčbě estrogeny se dává do souvislosti s tím, že pacientky tolerují únik moči přes hormony indukovaný vystavěný epitel mnohem lépe než je tomu u atrofického epitelu. Důležitou roli hraje rovněž psychotropní efekt systémové HRT, který u některých pacientek vede k všeobecnému zlepšení nálad a mění postoj k vlastnímu úniku moči.

Jednou z příčin nejednotných a zavádějících výsledků studií, které se zabývaly vlivem estrogenů na inkontinenci, jsou malé soubory pacientek, krátké období sledování a mnohdy nevhodný metodický postup. Pozitivní efekt je tedy nutno hodnotit zdrženlivě. Případný efekt je možno očekávat nejdříve po 3–6měsíční léčbě, kdy se v důsledku indukce receptorů pro estrogeny dostaví jejich protražovaný efekt. Důležitým faktorem je typ estrogenu a jeho aplikační forma a zda se jednalo o monoterapii estrogeny či v kombinaci s gestageny.

Rud prospektivně studoval efekt estrogenů a progesteronu u kontinentních a stresově inkontinentních žen. Estrogenní terapie měla za následek signifikantní vzestup uretrálního tlaku, signifikantní prodloužení funkční délky uretry a signifikantní zlepšení parametru transmise. Tyto zlepšené urodynamické parametry vysoce korelovaly se subjektivními údaji pacientek. Ženy které dostávaly pouze gestageny nevykazovaly subjektivní ani objektivní zlepšení

Tabulka 2. Příčiny symptomu urgency (tučně výtiskné = ovlivnitelné estrogení substitucí)

1.	Patologické procesy močového měchýře: zánět , tumor, konkrement, polyp
2.	Dislokace močového měchýře: tumor, sestup – cystokéle , perivézikální adheze
3.	Patologické procesy uretry: Urethritis atrophicans, chronická uretritida (chlamydiová, gonokoková, kandidová, atd.), divertikl, polyp, stenóza, uretrokela, alterace pánevního dna: degenerativní proces v oblasti diafragma pelvis a urogenitale jako následek porodního poranění, vaginálních operací, atrofie v důsledku hypoestrogenismu
4.	Spinální a infranukleární onemocnění nervů: kompresivní fraktury obratlových těl, myelodysplázie, poranění plexus pelvis při operacích, toxické neuropatie, sakrální rhizopatie
5.	Cerebrální onemocnění: M. Parkinson, tumory, cerebrální vaskulopatie,
6.	Neurohormonální (psychovegetativní a/nebo hormonální) poruchy: klimakterický syndrom
7.	Vlivy léčiv + abusus

(32). Identické výsledky publikoval Sartori na souboru 30 postmenopauzálních pacientek (35).

Příkladem rozdílných výsledků jsou analyzovaná data randomizovaných studií sledujících vliv orálně podávaných estrogenů na inkontinenci (14, 15, 22, 23, 34, 40, 41, 42).

Pět studií neprokázalo změnu frekvence a intenzity epizod inkontinence u pacientek užívajících orálně estrogen oproti skupině užívající placebo (23, 25, 34, 40, 42).

Jedna z prací prokázala signifikantní subjektivní změny symptomatologie urgentní inkontinence, ne však stresové inkontinence (35). Dvě jiné studie prokázaly vyšší „cure rate“ pacientek s urgentní inkontinencí oproti kontrolní skupině s placebem (32, 41).

Cardozo sledovala ve dvojité slepé multicentrické studii 64 postmenopauzálních žen s urgentní inkontinencí. U pacientek, které užívaly denně 3 mg estriolu per os bylo sice zaznamenáno subjektivní i objektivní zlepšení symptomů inkontinence, tyto výsledky však nebyly signifikantně lepší než ve skupině pacientek užívajících placebo (9).

Jedna z největších a metodicky kvalitních kontrolovaných studií, ve které pacientky užívaly cyklicky konjugovaný equinní estrogen a medroxyprogesteronacetát, neprokázala po tříměsíční léčbě změny epizod inkontinence za týden oproti skupině užívající placebo (34).

Jiné rozsáhlé studie poukazují na pozitivní efekt estrogení substituční léčby při léčbě symptomatologie stresové inkontinence u pacientek v postmenopauze (6, 12, 38).

Není vyloučeno, že v případě kombinované léčby estrogeny a gestageny je pozitivní efekt estrogení medikace na symptomatologii stresové inkontinence rušen gestagenem. Monoterapie estrogeny i kombinovaná léčba estrogeny a gestageny má vliv na urogenitální atrofiu a symptomatologii pocitu suchosti pochvy. Efekt léčby gestageny na inkontinenci je pravděpodobně velice sporný (34). Závěrem jedné čtyřleté studie, na které se zúčastnilo 2 763 postmenopauzálních žen, které byly substituovány kombinací orálně aplikovaného konjugovaného estrogenu (0,625 mg) a medroxyprogesteron-acetátu (2,5 mg), bylo signifikantní zhoršení symptomů inkontinence moči (34).

Je možné, že transvaginální aplikace estrogenů je při léčbě symptomů inkontinence efektivnější, než je tomu v případě systémové aplikace. Celá řada malých nekontrolovaných studií poukazuje na zlepšení inkontinence po transvaginální léčbě estrogeny (4, 27).

Jediná malá ukončená kontrolovaná studie neprokázala zlepšení symptomů stresové inkontinence moči po vaginální aplikaci estrogenů oproti skupině s placebem (19).

Podíl úbytku kolagenu u žen v postmenopauze při vzniku stresové inkontinence moči je znám. Brincat et al. poukázal na skutečnost, že u žen v postmenopauze, které užívají ERT po dobu 2 až 10 let, lze prokázat o 48 % více kolagenu v kůži než u žen bez substituční léčby (5). Jackson et al. prokázal ve své prospektivní studii na souboru 55 postmenopauzálních žen syntézu kolagenu vaginální sliznice po šestiměsíční terapii estradiol valerátem v dávce 2 mg denně (21).

Doporučení k estrogení léčbě poruch funkce dolních močových cest v urogynéologii

Účinek lokální i systémové aplikace HRT přetrvává jen během terapie a krátce po jejím ukončení. Chceme-li docílit dostatečného efektu, léčba musí být dlouhodobá. Faktory ovlivňující efekt léčby estrogeny jsou:

1. přítomnost receptoru v buňkách cílového orgánu
2. typ estrogenů
3. aplikační cesta
4. dávka a délka aplikace.

Při výběru aplikační formy a typu estrogenů se řídíme individuálními potřebami a přáním pacientky. Není vzácností odmítnutí doporučené systémové aplikace HRT pacientkou z obavy případného nádorového bujení.

Stojí-li v popředí subjektivních obtíží urogenitální atrofie a je-li očekáván efekt v oblasti dolních cest močových a pánevního dna, je lékem první volby estriol. Využití estradiolu v této indikaci se nezdá být výhodnější. Estriol způsobuje proliferaci epitelu pochvy, uretry a močového měchýře. Při lokální aplikaci prostřednictvím vaginálního gelu nebo krému se dosáhne v oblasti dolních cest močových koncentrace 7–10× vyšší než při aplikaci systémové. Jak již bylo výše uvedeno, není třeba se při běžném aplikačním schématu obávat vlivu estriolu na proliferaci endometria (metrorrhagie 2,3 %, proliferativní změny endometria 1,2 %) a vlivu na prsní žlázu. Není nutná aplikace gestagenu. Při extrémně vysokých dávkách by se však efekt mohl dostavit. Pro pacientku je důležitý i psychologický efekt, že si medikament zavádí do oblasti, která je zdrojem

Tabulka 3. Přehled některých lékových forem pro lokální aplikaci obsahující estrogen

aplikační forma	generický název	výrobní název
vaginální krém	estriol 0,5 mg	Ovestin® Ortho-Gynest®
vaginální globule	estriol 0,5 mg estriol 3,5 mg	Ovestin® Ortho-Gynest D®
vaginální tablety	estriol 0,5 mg	Ovestin®
vaginální pesar	estradiol 0,025 mg	Estring®

jejích obtíží. Lokální aplikaci lze do jisté míry ovlivnit neurovegetativní obtíže spojené s hypoestrinismem. Nedá se však zabránit demineralizaci skeletu.

Lokální podání estrogenů je možné ve formě vaginálního krému, čípků, tablet, nebo cestou poševního pesaru se stálým výdejem hormonu (tabulka 3).

V případě lokální aplikace estriolem je vhodná iniciační terapie aplikací 0,5 mg estriolu denně po dobu 14 dnů. Dále přecházíme na udržovací terapii 2–3× týdně (13). Před vlastní léčbou je vhodné ultrazvukové posouzení endometria a normální cytologický nálezn. V případě atrofických změn v oblasti čípku je vhodné cytologické vyšetření opakovat po 3–4týdenní lokální léčbě estriolem.

Estriol lze s výhodou využít před plánovanou vaginální operací u pacientky s urogenitální atrofií, kdy několikátý denní vaginální léčba před vlastním výkonem usnadňuje chirurgický výkon a podporuje pooperační hojení.

Závěr

Ženský pohlavní systém a dolní cesty močové existují v úzké anatomické a funkční souvislosti. Patologické procesy jednoho systému se mohou projevit v poruše funkce systému druhého. Při vyšetření by se neměly oba tyto systémy posuzovat izolovaně. V důsledku přítomnosti specifických receptorů pro ženské steroidy v oblasti dolních cest močových a okolí hrají tyto hormony důležitou roli ve funkci dolních cest močových. Estrogen deficientní stavy mají za následek kvalitativní a kvantitativní změny jednotlivých anatomických struktur podílejících se na mechanismu kontinence a jsou spojeny se symptomy majícími vztah k mikci.

U pacientek, kde v popředí obtíží stojí obraz urogenitální atrofie, je lokální aplikace estriolem plně indikována. Pro systémovou aplikaci estrogenů z důvodů prevence nebo léčby osteoporózy je nutná systémová aplikace estradiolem. Odhadem u 10–25 % žen užívajících systémovou HRT se objeví symptomy spojené s urogenitální atrofií, v těchto případech je vhodná současná lokální aplikace estriolu (42).

Literatura

11. Diokno A, Brock B, Brown M, et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136: 1022–1025.
6. Brown J, Seeley D, Fong J, et al. Urinary incontinence in older women: Who is at risk? *Obstet Gynecol* 1996; 87: 715–721.
38. Thom D, van den Eeden S, Brown J. Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 983–989.
17. Griebeling T, Nygaard I. The role of estrogen replacement therapy in the management of urinary incontinence and urinary tract infection in postmenopausal women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 347–360.

39. Van der Linden M, Gerretsen G, Brandhorst M, et al. The effects of estriol on the cytology of uretra and vagina in postmenopausal women with genitourinary symptoms. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1993; 51: 29–33.
33. Salmon UJ, Walter RI, Gerst SH. The use of estrogen in the treatment of dysuria and incontinence in postmenopausal women. *Amer J Obstet Gynecol* 1941; 42: 845–849.
20. Iosif S, Batra S, Ek A, et al. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Amer J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817–820.
36. Strittmatter HJ, Voges G, Pollow K, et al. Östrogen-Gestagen u. Androgen-Rezeptoren im urogenitalen Gewebe der Frau. *Forum Urodynamicum*, Lucern 1993.
1. Batra SC, Fosil CS. Female uretra, a target for estrogen action. *J Urol* 1983;

129: 418–420.

2. Battaglia C, Salvatori M, Giulini S, et al. Hormonal replacement therapy and urinary problems as evaluated by ultrasound and color Doppler, *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 420–424.

26. Larson B. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 557.

7. Bump R, Friedman C. Intraluminal urethral pressure measurements in the female baboon: Effects of hormonal manipulation. *J Urol* 1986; 136: 508–511.

3. Bennes C, Cangar K, Cardozo L. Do progestagens exacerbate incontinence in women on HRT, *Neurol Urodyn* 1991; 10: 316–318.

30. Raz S, Zeigler M, Caine M. The effect of progesterone on the adrenergic receptors of the uretra. *Br J Urol* 1973; 45: 131–135.

31. Robinson D, Rainer R, Washburn S, et al. Effects of estrogen and progestin replacement on the urogenital tract of the ovariectomized cynomolgus monkey. *Neurol Urodyn* 1996; 15: 215–221.

10. De Lancy J, Starr R. Histology of the connection between the vagina and levator ani muscles. Implications for urinary tract function. *J Reprod Med* 1990; 35: 765–771.

24. Keane D, Sims T, Abrams P, et al. Analysis of collagen status in pre-menopausal nulliparous females with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 994–998.

18. Halaška M, Rauš K, Martan A, Viogt R. Hormonální léčba a urogynéologie, *Česká gynecologie* 1998; 63, Nr. 6: 453–456.

16. Greendale G, Judd J. The menopause: Health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 426–436.

8. Cardozo L, Keller C. Sex hormones, the menopause and urinary problems. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 75–84.

28. Raz R, Stamm W. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 329: 115–119.

37. Sultana C, Walters D. Estrogen and urinary incontinence in women, *Maturitas* 1995; 20: 129–138.

25. Kok A, Burger C, van de Weijer P, et al. Micturition complaints in postmenopausal women treated with continuously combined hormone replacement therapy: a prospective study. *Maturitas* 1999; Jan, 31: 143–149.

32. Rud T. The effects of estrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women, *Acta obstet gynec scand* 1980; 59: 265–270.

35. Sartori M, Baracat E, Girao M, et al. Menopausal genuine stress urinary incontinence treated with conjugated estrogen plus progestogens, *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 165–169.

23. Judge T. The use of quinestradiol in elderly incontinent women, a preliminary report. *Geront Clin* 1969; 11: 159–164.

41. Walter S, Wolf H, Barlebo H, et al. Urinary incontinence in postmenopausal wo-

men treated with estrogens. A double-blind clinical trial. *Urol Int* 1987; 33: 135–143.

34. Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in 70-year-old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335–342.

42. Wilson P, Faragher B, Butler B, et al. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 568–574.

40. Walter S, Kjaergaard B, Lose G, et al. Stress urinary incontinence in postmenopausal women treated with oral estrogen (estriol) and an alpha-adrenoceptor-stimulating agent (phenylpropanolamine): A randomized double-blind placebo-controlled study. *Int Urogynecol J* 1990; 1: 74–79.

14. Fantl J, Bump C, Robinson D, McClish D, Wyman F. Efficacy of Estrogen Supplementation in the Treatment of urinary Incontinence, *Obstet Gynecol* 1996; 88, Nr.5: 745–749.

22. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711–718.

15. Grady D, Brown J, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: The heart and Estrogen / Progestin replacement study, *Obstet. Gynecol.*, 2001; 97: 116–120.

9. Cardozo L, Rekers H, Tapp A, et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47–54.

12. Diokno A, Brock B, Herzog A, et al. Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. *Urology* 1990; 36: 129–138.

4. Bergman A, Karra M, Bhatia N. Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 211–213.

27. Onuora C, Ardoin J, Dunnihoo D, et al. Vaginal estrogen therapy in the treatment of urinary tract symptoms in postmenopausal women. *Int Urogynecol J* 1991; 2: 3–5.

19. Henalla S, Hutchins C, Robinson P, et al. Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence of urine. *Int Urogynecol J* 1991; 2: 3, 5.

5. Brincat M, Moniz C, Studd J, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J*, 1983; 287: 1337–1338.

21. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence, *BJOG*, 10p: 339–344.

13. Eberhard J. Gynäkologische Rundschau, Supplementum: Gynäkologische Urologie 1991; 31: 8–22.

29. Raz R, Stamm W. A controlled trial of intravaginal oestriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections, *N Engl J Med* 1993; 329: 753–756.