

VÝZNAM HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE V UROLOGII A SMĚRY DALŠÍHO VÝZKUMU

doc. MUDr. Josef Donát, DrSc.

Porodnická a gynekologická klinika LF UK, Hradec Králové

Vyhasínající činnost ovarii v období kolem menopauzy vede k symptomům estrogendeficitního syndromu a zvyšující se incidenci urologických symptomů, zahrnujících dysurii, časté a noční močení, nucení na moč a inkontinenci, stejně jako recidivující infekce močových cest.

Tyto závažné příznaky mohou být způsobeny nedostatkem estrogenů, nebo manifestací procesu stárnutí.

Estrogeny mohou zlepšit urogenitální potíže, ale estrogení terapie zůstává pro léčbu inkontinence kontroverzní.

Estrogení substituce zlepšuje symptomy urgency, urgentní inkontinence, nykturie a dysurie a nízkodávková terapie estradiolem je účinná při léčbě atrofické kolpitydy. Estrogení terapie může být i dobrou prevencí recidivující infekce močového traktu. Nové cesty výzkumu by se měly zaměřit na hledání nových způsobů aplikace estrogenů a snižování dávek estradiolu. Nedávné metaanalýzy zjistily, že nízkodávková vaginální léčba estradiolem je při léčbě urovaginální atrofie stejně účinná jako léčba systémová.

Klíčová slova: menopauza, estrogendeficitní syndrom, urogenitální symptomy, hormonální substituční terapie, vaginální podání estrogenů.

CONSEQUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN UROLOGY AND TRENDS OF NEXT RESEARCH

At around the menopause deteriorating ovarian function leads to symptoms of estrogen deficiency syndrome and increased incidence of urinary symptoms including dysuria, frequency, nocturia, urgency and incontinence as well as the development of recurrent urinary tract infections. These symptoms are common and distressing and may be the result of estrogen deficiency or a manifestation of the aging process. Estrogens may improve urogenital complaints, but use of estrogen therapy for the treatment of urinary incontinence remains controversial. Estrogen replacement appears to alleviate the symptoms of urgency, urge incontinence, frequency, nocturia and dysuria and low-dose estradiol therapy is effective in management of atrophic vaginitis. Recurrent urinary tract infections may be prevented by estrogen therapy. New ways for the next research should be found in new kinds of estrogen administration and in lowering the estradiol doses. In recent meta-analyses was found low-dose vaginal estradiol to be as effective as systemic therapy for the treatment of urogenital atrophy.

Key words: menopause, estrogen-deficiency syndrome, urogenital symptoms, hormone replacement therapy, vaginal estrogen administration.

Urologické symptomy patří do skupiny subakutních příznaků estrogenního deficitu u ženy po menopauze. Jejich příčina spočívá v atrofii sliznice uretry a trigona močového měchýře. Estrogeny v podobě hormonální substituční terapie (HRT) u žen s dělohou a estrogení substituce (ERT) u žen po hysterektomii jsou léčbou kauzální.

Účinek pohlavních hormonů v cílových tkáních, tedy i v oblasti urogenitální, závisí na koncentraci volného hormonu a intracelulárních steroidních hormonů, na afinitě hormonu ke specifickému cytoplazmatickému receptoru a na biologickém účinku hormonreceptorového komplexu v jádře. Pro účinek estrogení substituce je určující: aplikační cesta, dávka hormonu, délka aplikace a kombinace s jinými skupinami léčiv.

V oblasti uretry dochází po menopauze k:

1. atrofii sliznice uretry (až u 2/3 postmenopauzálních žen), zejména v její zadní části
2. snížení vaskularizace a náplně cév (submukózních plexů), snížení intenzity prokrvení v okolí uretry (suburetrálních plexů)

3. zmohutnění vnitřního ústí, snížení tkáňového turgoru, k poklesu množství svalových vláken v pojivové tkáni uretrálního sfinkteru
4. změně kvality a kvantity podpůrných a závesných struktur – změna poměru a struktury kolagenu (až 40% snížení obsahu hydroxyprolinu) a elastinu
5. vzniku uretrálních karunkul
6. poruše vzniku a snížení senzitivity adrenergních receptorů v okolí uretry, uretrovezikální junkce a báze močového měchýře.

V oblasti pánevního dna dochází k degeneraci svaloviny a pojivové tkáně diafragma urogenitale, poruchám inervace svalů a poklesu zastoupení příčně pruhaného svalstva.

Diskutované pozitivní účinky estrogenů na dolní cesty močové zahrnují:

1. Uretrální syndrom a atrofická kolpityda

Urogenitální atrofie po menopauze může mít rozsáhlou symptomatologii. Převážně urolo-

gické symptomy jako polakisurie, urgency, dysurie a nykturie se promítají do klinického obrazu uretrálního syndromu, vaginální příznaky jako pálení, pruritus, recidivující výtoky a dyspareunie do klinického obrazu atrofické kolpitydy. I tady by celková nebo vaginální léčba estrogeny měla být základní (5).

Problematiku urogynéologie po menopauze v přehledu zhodnotili Crosignani a spol. (3). Tuto závažnou oblast v symptomatologii estrogenního deficitu rozdělili do několika hlavních bodů:

- a) vulvovaginální potíže po menopauze jsou velmi časté a estrogeny jsou v jejich léčbě účinné
- b) močová inkontinence je ve stáří častá; souvislost s menopauzou není zatím jasná
- c) estrogeny mohou zlepšit urgentní inkontinenci, ale i vést k vývoji inkontinence stresové
- d) existuje více nových látek, které mohou být účinné při léčbě inkontinence, jako alfa-adrenergní agonisté, tolterodintarát (Detrusitol) a oxybutinin (Ditropan).

2. Recidivující urogenitální infekce

Estrogeny zabraňují atrofii poševní sliznice a vytvářejí podmínky pro přítomnost laktobacila v pochvě. Ten se hlavní měrou podílí na udržování kyselého pH (8, 12), což je fyziologické pH pochvy, nutné pro udržení přítomnosti fyziologické mikroflóry a snížení rizika výskytu a rozvoje patogenních mikroorganismů, jako jsou *Escherichia coli*, *Proteus* a enterobaktery. S tím souvisí otázka prevence a léčby recidiv, relapsů a reinfekcí, které vedou k opakovaným aplikacím chemoterapeutik a antibiotik, aniž by byl brán zřetel, že prvotní příčinou recidivujících urogenitálních infekcí je snížená obranyschopnost epitelu pochvy a dolních cest močových na podkladě atrofie z deficitu estrogenů. Základem prevence by proto měla být celková nebo vaginální léčba estrogeny (6).

3. Urgentní inkontinence

Vztah urgentní inkontinence k estrogennímu deficitu je stále otázkou. Zkušenosti posledních let ukazují, že estrogenní substituce pozitivní účinek na urgentní inkontinenci má.

Přesto stále nejsou dořešeny některé otázky, týkající se prokazatelně pozitivního účinku estrogenů, a to především právě v oblasti různých forem inkontinence. Poslední zkušenosti řady autorů však vyvracejí přehnané vize možného uplatnění estrogenů v prevenci a léčbě inkontinence. Kontroverzní názory na tuto problematiku bude třeba potvrdit nebo vyvrátit dalším výzkumem (6).

Pozitivní účinek estrogenní léčby, a to jak systémové, tak lokální, se v klinické praxi promítá do několika oblastí.

ERT/HRT terapie je účinná kauzální léčba perimenopauzálního a především postmenopauzálního estrogen deficitního organického syndromu, který se většinou nejprve projevuje urovaginálními příznaky. Tyto příznaky jsou značně nepříjemné a výrazně zhoršují kvalitu života. Při aplikaci estrogenů se doporučuje při obtížích urogenitálního traktu preferovat lokální (vaginální) aplikaci estriolu (Ovestin – vaginální krém nebo suppositoria, Ortho-Gynest – vaginální krém nebo suppositoria) vzhledem k jeho minimálnímu systémovému účinku. Estriol (E3) je vhodným lokálním doplněním systémové HRT. Při výraznějších urovaginálních obtížích je vhodnější léčba vaginálním estradiolem (Vagifem – vaginální tablety).

Při vyšších dávkách estradiolu (E2) se mohou častěji vyskytovat i nežádoucí účinky HRT jako špinění a zvýšení subjektivní denzity prsů. To pravděpodobně souvisí s přetrvávající výraznější afinitou k estrogenovým receptům, a tudíž se složitější cestou odbourávání a delším setrváním v organizmu s vyšší prav-

děpodobností systémových účinků. Novým lékem na lokální prevenci a léčbu trofických potíží v oblasti vulvy a pochvy je Colpotrophin, vaginální krém s promestriem, derivátem estradiolu. Při sekundární, na podkladě atrofie vzniklé, bakteriální kolpitidě je indikována léčba Colposeptinem, který vedle estrogenu obsahuje antimikrobiální látku chlorquinaldol se širokospektrým účinkem. Je účinný na *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, colibacilární infekci, enterokoky, streptokoky, stafylokoky a *Proteus vulgaris*. Představuje tak ideální prostředek léčby sekundárních vulvovaginálních infekcí na podkladě atrofické vulvovaginitidy.

Může být pochopitelně využit i k prevenci vaginálních potíží a recidivujících výtoků. Dovož obou vaginálních léků byl na doporučení SÚKL zastaven, doufejme dočasně, s odůvodněním, že tento původem francouzský preparát je vyráběn v Monaku, což je pro Českou republiku po vstupu do Evropské unie země nevhodná pro dovoz léků.

Při celkové léčbě ERT/HRT je důležitá pro compliance pacientky individualizace hormonální substituce s nízkou dávkou na začátku terapie, pak případná úprava dle subjektivních i objektivních příznaků. Měli bychom si uvědomit, že řešení obtíží ze slizničních atofií u menopauzálních žen není jen otázkou gynecologickou, ale multidisciplinární, a proto by se touto problematikou měly zabývat i další lékařské specializace. Musí být brán zřetel na všechny aspekty kvality života ženy. To platí především pro urologickou symptomatologii. I tady vaginální a celková léčba estrogeny může přinést zlepšení, i když se o významu estrogenů v urologii stále diskutuje. Základní otázka tady zní: co ovlivňuje funkci močového měchýře více: menopauza nebo věk? Na tuto otázku se pokusila odpovědět americká autorka May Wakamatsu (12). Změny spojené se stářím mají za výsledek symptomy ze změn uložení a dysfunkce jeho vyprazdňování. Menopauza s estrogenním deficitem rovněž ovlivňuje funkci měchýře. Měchýř a uretra jsou pod vlivem hormonálních změn. Změny v uzávěrovém systému dolní uretry po menopauze jsou zčásti přičítány menopauzální atrofii uretrální mukózy a snižujícímu se cévnímu zásobení v důsledku nedostatku estrogenů, i když některé z těchto změn mohou být stejně dobře přičítány věku. Chen a spol. (5) hodnotili vliv věku verzus vliv menopauzy na uložení měchýře a poruchy jeho vyprazdňování. Použili dotazník na symptomy vycházející z močového traktu k určení prevalence poruch uložení a dysfunkce u souboru 1 253 zdravých žen. Jejich studie určila prevalenci symptomů: frekvence, urgence, nykturie a urgentní inkontinence – tyto symptomy byly kategorizo-

vány jako „symptomy uložení“. Studie rovněž určila prevalenci symptomů „vyprazdňovací dysfunkce“ jako slabý proud moči, neúplné vyprazdňování, vyprazdňování moči břišním lisem, přerušování proudu moči a ukapávání. Zajímavým zjištěním bylo, že 32,5 % žen mělo vyprazdňovací symptomy, ale jen 4, 2 % žen je pocívalo jako výrazně nepříjemné. Obě skupiny symptomů byly výrazně závislé na menopauze. Analýza však ukázala i významnou závislost na věku. Když autoři srovnávali ženy stejného věku v pre- a postmenopauze se ženami různého věku, ale všechny v postmenopauze, byli schopni určit, jestli to byl menopauzální stav nebo rozdílný věk, co více ovlivňovalo funkci měchýře. Vyšetřovaná populace byla relativně mladá s průměrným věkem 43,2 roky a pouze 25,6 % žen bylo v postmenopauze. Autoři však nebyli schopni určit, jestli to je věk nebo menopauza, co má nezávislý účinek na dysfunkci měchýře a jejich zjištění potvrzují dojem kliniků, že prevalence dysfunkce měchýře stoupá u žen v postmenopauze ve srovnání se ženami v premenopauze a u žen starších ve srovnání se ženami mladšími. V závěru studie bylo řečeno, že snaha o určení etiologických faktorů, které ovlivňují dysfunkci měchýře, může být velmi obtížná a zahrnuje řadu činitelů. Urogenitální atrofii a význam HRT pro její léčbu hodnotili na 10. světovém kongresu o menopauze v Berlíně v roce 2002 Robinson a Cardozo (10). Z jejich sdělení vyplynulo, že je obtížné zjistit prevalenci symptomatické urogenitální atrofie, protože hodně žen akceptuje změny a potíže jako důsledek procesu stárnutí a nevyžadují pomoc. Odhaduje se, že 10–40 % všech žen je symptomatických, ale jen 25 % z nich vyhledává lékařskou pomoc. Navíc však vaginální příznaky spojené s urogenitální atofií jsou popisovány u dvou ze tří žen ve věku 75 let. Estrogenní léčba samotná zlepšuje příznaky vaginální atrofie, ale má malý účinek při léčbě stresové inkontinence, i když v kombinaci s alfaadrenergními agonisty může zlepšovat potíže s močením. Úloha estrogenní substituční terapie při léčbě žen s recidivující infekcí dolního močového traktu je omezená, i když existují nová zjištění, že vaginální podání může být účinné. Nízkodávková vaginální léčba estrogeny má svoji roli v léčbě urovaginální atrofie u postmenopauzálních žen a může být účinná jako systémové estrogeny (7).

K určení incidence, prevalence a etiologie dysfunkce močového měchýře bude zapotřebí dalších studií. Z tohoto pohledu estrogenní léčba může mít u žen v postmenopauze příznivý účinek, ale nelze s ním vždy počítat.

Vedle klasické systémové HRT/ERT je zvláště při její kontraindikaci nebo nežádoucích účincích k léčbě doporučován i tibolon

(Livial). Livial má estrogenní účinek na vaginální sliznici. Zlepšuje vaginální atrofii a urologické symptomy. Morris et al. (9) zjistili statisticky významně vyšší hodnoty karyopknotického a maturačního indexu během 6leté léčby Livialem ($n = 58$) ve srovnání s kontrolami ($n = 55$). Zároveň po 6leté léčbě Livialem zjistili i statisticky významné snížení vaginální suchosti, dyspareunie a urologických symptomů. Hammar a spol. (7) při srovnávání vaginální suchosti během 12měsíční léčby Livialem ($n = 218$) a HRT s kombinací E2 + NETA ($n = 219$) zjistili prakticky shodný pokles symptomů u obou druhů léčby, statisticky významné snížení bylo v obou případech pozorováno již od 4. týdne léčby.

Urologickým potížením po menopauze a její léčbě je trvale věnována pozornost na všech významnějších konferencích o menopauze. K nejprůšnější každoročně patří mítink Severoamerické menopauzální společnosti (NAMS). Na posledním, který se konal ve Washingtonu, v říjnu 2004, bylo urologické problematice menopauzy věnováno satelitní symposium číslo 5 s názvem Achieving postmenopausal urogenital health (13). Na sympoziu zazněly dvě přednášky, po kterých následovala panelová diskuze. První přednáška profesorky Glorie A. Bachmann s názvem „Klinické volby pro optimální genitální zdraví“ se zabývala problematikou atrofizace pochvy. Urologická problematika byla tématem přednášky prof. I. Goldsteina, která měla název „Klinické volby pro optimální urologické zdraví“. Autor tady vedle estrogenů uvedl i androgeny jako látky měnící strukturu a funkci mnoha tkání genitálu, zahrnujících cervix, periuretrální žlázy, pochvu, vestibulum, labia a klitoris. Androgeny jsou pro vývoj sexuálních funkcí základní. Oba hormony ovlivňují orgánovou genitální senzitivitu a hypotalamicko-limbické struktury. Estrogeny udržují vaginální citlivost, usnadňují imisi a jsou prevencí dyspareunie. Hladiny estradiolu (E2) pod 50 pg/ml jsou spojovány s vaginální suchostí, vzestupem četnosti a intenzity dyspareunie a bolestí při penetraci. Ještě nižší hladiny E2 (pod 35 pg/ml) jsou spojeny se snížením koitální frekvence. Přes tato pozorování však vyšší hladiny E2 nejsou nezbytně spojeny se vzestupem sexuální touhy, odpovědi nebo uspokojení. Vaginální suchost je uváděna jako nejvýznamnější problém mající vztah k poklesu hladin estrogenu po menopauze, ale dyspareunie není jediný faktor dotýkající se vaginální atrofie. Sexuálně aktivní postmenopauzální ženy mají menší atrofii než abstinentní ženy stejného věku. Estradiol je prospěšný i pro pocit mentálního zdraví a přispívá k aktivnějšímu sexuálnímu životu. Znovuvytvoření „normálního“ hormonálního prostředí vede ke zlepšení urologických potíží, způsobených atrofií v ob-

lasti močové trubice a močového měchýře, vede ke zlepšení vaginální atrofie a zkvalitnění sexuálního života. Faktem je, že HRT jak lokální, tak systémová je dosud v klinické urologii opomíjena a její význam je podceňován. Jakým směrem by se měl ubírat výzkum v oblasti využití HRT v urologii? Je to především hledání možnosti využití různých druhů estrogenů, nejnižších účinných dávek a různých aplikačních způsobů.

Důležité je i zjištění výchozí situace před léčbou a stav informovanosti pacientek i lékařů. Kdy začínají nemocné svoje urologické potíže vnímat tak, že vyžadují na lékaři léčbu, je otázka, která zazněla i na 15. výročním mítinku NAMS, kde byla prezentována studie autorů Buchsbauma et al. (1), nazvaná „Proč ženy odkládají žádost o léčbu močové inkontinence“. Cílem studie bylo zjistit čas, který ženy s inkontinencí nebo hyperaktivním měchýřem vykazují od nástupu symptomů ke stanovení diagnózy. Vyšetření pomocí speciálního dotazníku podstoupilo 1 228 žen, z nichž 898 udávalo symptomy shodné s diagnózou hyperaktivního měchýře. Prevalence hyperaktivního měchýře stoupá s věkem. Ze sledovaného souboru bylo 309 žen v době studie léčeno medikamentózně, 265 bylo léčeno v minulosti a 324 nebylo léčeno nikdy. Průměrná doba od nástupu symptomů k diagnóze byla u žen s medikamentózní léčbou 3,2 roky. Poměrně závažným faktem bylo zjištění, že dvě ze tří žen, neužívajících léčbu, nikdy nemluví o svých příznacích s lékařem. Asi 90 % žen s diagnostikovaným hyperaktivním měchýřem zahájilo léčbu. Pouze u 10 % žen bylo onemocnění diagnostikováno jako výsledek skríníngu provedeného lékařem. Důvody pro opožděnou/žádoucí léčbu byly následující: domněnka, že močová inkontinence je neléčitelná ve 63 %/69 %, rozpaky nad léčbou v 52 %/32 %, nechut užívat léky v 57 %/59 %, skutečnost, že lékař se jich na močovou inkontinenci nikdy nezeptal ve 42 %/71 %. Výsledky studie amerických autorů ukazují nedostatečnou znalost a informovanost pacientek o souvislosti močových potíží s menopauzou a zároveň i nedostatečný zájem a znalosti lékařů v této problematice. Skutečnost, že více než 70 % žen s neléčenou inkontinencí uvedlo, že se jich lékař na potíže nikdy nezeptal, je jis-

tě varující a ukazuje potřebu podobné studie i v České republice.

Směr výzkumu by se měl obrátit i k nízkodávkové léčbě E2 a k volbě účinného způsobu podání E2, a to jak systémového, tak lokálního. V naší studii, srovnávající tři různé parenterální způsoby podání E2 – transdermální, perkutánní a vaginální, jsme zjistili systémový účinek vaginálního estradiolu (Vagifem), srovnatelný s ostatními systémy, a to jak v hodnotách Kuppermanova indexu, tak v sérových hladinách E2. Vagifem je lékem využitelným nejen k odstranění urogynologických potíží, ale zároveň i k léčbě vazomotorických příznaků klimakterického syndromu (4).

Výhodnou aplikační formou E2 je vaginální kroužek, o kterém již bylo opakovaně referováno, ale pro klinickou praxi v České republice je stále nedostupný. Britští autoři Cronje a Studd (2) citují výsledky studií, prokazující výhody systému uvolňujícího E2 ze silikonového vaginálního kroužku. I zde je tendence přecházet na nízkodávkovou léčbu. Dosud užívaný kroužek s nízkodávkovým E2 (Estring) uvolňuje 7,5 mikrogramů E2 za 24 hodin. Henriksson et al. (2) srovnávali nízkodávkovou léčbu E2 ve vaginálním kroužku s estriolem (E3) aplikovaným prostřednictvím vaginálního pesaru. Obě metody byly podobně účinné v úpravě vaginálního pH. Histopatologická vyšetření vaginální maturace však ukázala lepší účinek kroužku s E2, než byl účinek pesaru s E3. Stejní autoři rovněž prokázali, že Estring je vysoce účinný a dlouhodobě dobře tolerovaný systém pro léčbu urogenitální atrofie. Jiné studie prokázaly i dobrou srovnatelnost účinku kroužku s jinými formami vaginálních estrogenů. Vaginální kroužek se ukázal být i velmi účinným v prevenci recidivující infekce močových cest. Estring má i systémový účinek na vazomotorické symptomy, které se zlepšují u všech léčených žen. Podobný systémový účinek má i nový vaginální kroužek Menoring (2). Všechny dosavadní výsledky ukazují na význam lokální a celkové HRT v léčbě urogenitálních symptomů a prevenci urovaginálních infekcí. V naší medicíně, a to nejen v gynekologii, ale i v urologii, je třeba tomuto způsobu léčby i výzkumu v této oblasti věnovat více pozornosti.

Literatura

1. Buchsbaum GM, Duecy E, Kerr LA. Why women delay seeking treatment for urinary incontinence. 15th Annual Meeting, Washington, D. C., October 6–9, 2004: NAMS, abstract book, 94.
2. Cronje WH, Studd J. Vaginal estrogens: is there a role for their use? The management of the menopause. Third edition. Ed by John Studd, Parthenon Publishing, New York, London, 2003: 213–220.
3. Crosignani P, Hendrix S, Pinn V. Chapter 10: Gynecologic and urinary aspects of menopause. In international position paper on women's health and menopause: A comprehensive approach. U. S. Department of Health and Human Services 2002: 203–216.
4. Donát J. Efficacy of and tolerance towards different kinds of hormone replacement therapy. The management of the menopause. Third edition. Ed by John Studd, Parthenon Publishing, New York, London, 2003: 199–211.

5. Donát J. Hormonální substituční terapie. Hradec Králové: Domena, 1999: 191.
6. Donát J. Postmenopauza – estrogení deficit v klinické praxi. Praha: Domena, 2003: 184.
7. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boss J, Rud T, Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998; 105: 904–911.
8. Chen YCh, Chen GD, Hu SW, et al. Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause*, 2003; 10: 203–208.
9. Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long-term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1999; 106: 954–959.
10. Robinson D, Cardozo L. Urogenital atrophy. In: *The management of the menopause*. Third edition. Ed John Studd. The Parthenon Publishing Group. New York, London, 2003: 41–49.
11. Santen RJ, Pinkerton JoAnn V, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause*, 2002; 9: 179–187.
12. Wakamatsu MM. What affects bladder function more: Menopause or age? *Menopause*, 2003; 10: 191–192.
13. 15th NAMS Annual Meeting, Washington, D. C., October 6–9, 2004, Symposium 5: Achieving postmenopausal urogenital health. 2004 The North American Menopause Society.