

Pregledni prispevek/Review article

HORMONSKO ZDRAVLJENJE V UROGINEKOLOGIJI

HORMONAL TREATMENT IN UROGYNECOLOGY

Adolf Lukanović

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Hormonsko zdravljenje v uroginekologiji temelji na védenju, da imajo sečila in genitalije skupno embrionalno osnovo in funkcionalno anatomsko povezavo. Oba sistema delujeta in se spreminjata pod vplivom spolnih hormonov. Pomanjkanje hormonov – zlasti estrogena – povzroči metabolične in trofične spremembe na vseh organih, ki imajo estrogenske receptorje, torej tudi na urogenitalnem traktu. Atrofične spremembe urogenitalnega trakta so najpogostejši vzrok za nastanek stresne urinske inkontinence (SUI) in urgentne inkontinence (UII). Pri obeh oblikah se je uveljavila uporaba estrogenov, vendar meta-analize raziskav kažejo, da so ugodni učinki tovrstnega zdravljenja prisotni le pri vaginalni uporabi zdravila. Ponavljajoče se okužbe sečil (POUT) v pomenopavzi so pogosto posledica spremenjene strukture urinarnega in reproduktivnega trakta, kar zmanjša imunsko zaščito in omogoča kolonizacijo z enterobakterijami. Tudi pri POUT se je uveljavilo zdravljenje z estrogeni in rezultati so podobni kot pri zdravljenju SUI in UII. Učinkovita je vaginalna uporaba estrogena, pri peroralni uporabi pa učinek ni boljši kot pri uporabi placeba.

Zaključki

Strukturne spremembe na urogenitalnem traktu v pomenopavzi so posledica pomanjkanja estrogena. Dodajanje estrogena pri SUI, UII in POUT je učinkovito, če se uporablja kot topično zdravilo, vendar je učinek odvisen od vrste estrogena in trajanja zdravljenja.

Ključne besede

inkontinenca; stresna; urgentna; ponavljajoče se okužbe urinarnega trakta; zdravljenje z estrogeni

Abstract

Background

Hormonal treatment in urogynecology is based on the knowledge, that urinary and reproductive tracts have common embryologic origin and are also linked anatomically and functionally. Both systems are functioning and changing due to sex steroids influence. Decreased estrogen concentrations are connected to metabolic and trophic changes in all organs with estrogen receptors, i.e. also in urogenital tract. Atrophy of urogenital system in postmenopause is a common causative factor for stress urinary incontinence (SUI) and urge incontinence (UII). In both estrogen replacement treatment have been introduced, but meta-analyses of the available literature indicate that estrogen therapy is effective only if given vaginally. Recurrent urinary tract infections (RUTI) occur in postmenopause often as a consequence of structural changes in urinary and reproductive tract to lowered immune protection and colonization with enterobacteria. In RUTI too, estrogen replacement treatment have been used with the results similar to those with SUI and UII. Effectiveness of estrogen treatment was evident only in topically applied vaginally, while oral administration has the same effectiveness as placebo.

Conclusions

Structural changes in urogenital tract in postmenopause are the results of estrogen depletion. Estrogen replacement is effective in cases of SUI, UII and RUTI if it is applied topically, the effect being influenced by the type of estrogen used and duration of treatment.

Key words

incontinence; stress; urge; recurrent urinary tract infection; estrogen treatment

Uvod

Uroginekologija je veda, ki se posveča raziskavam in obravnavi strukturnih in funkcionalnih sprememb na področju urogenitalnega trakta.

Urinarni in reproduktivni trakt nimata le skupne embrionalne osnove, temveč sta povezana tudi funkcionalno in anatomsko. Oba sistema delujeta pod vplivom estrogena in progesterona in oba vsebujeta estrogenske in progesteronske receptorje.^{1,2}

Spremembe v koncentraciji serumskega estrogena in progesterona se odražajo tudi na urogenitalnem traktu, kar je najbolj izraženo v pomenopavzi, ko pride do zmanjšanja (usihanja) in prenehanja proizvodnje obeh hormonov. Pomanjkanje estrogena povzroči metabolične in trofične spremembe na vseh organih in tkivih, na urogenitalnem področju pa se odraža s skrajšanjem in stanjšanjem vagine, z zmanjšano elastičnostjo, z dvigom pH in posledično spremembo v bakterijski flori. Klinično se te spremembe kažejo s simptomi, kot so suhost nožnice, srbenje, levkoreja in disparevnija. Na urinarnem traktu se pomanjkanje estrogena odraža zlasti v spremembah na trigonumu mehurja in uretri, kar skupaj z zmanjšanim tonusom mišic medeničnega dna in spremenjenim metabolizmom kolagena vodi v stresno urinsko inkontinenco, pogosto uriniranje in urgentno inkontinenco.³ Pojavljajo se tudi ponavljajoče se okužbe sečil, ki jih diagnosticiramo, če se ponovijo trikrat v 12 mesecih ali dvakrat v zadnjih 6 mesecih.

Povezava estrogena in progesterona s funkcijo in morfologijo urogenitalnega trakta nakazuje tudi možnosti zdravljenja, kadar pride do motenj. Razprave o tem, ali je umestno dodajanje spolnih hormonov pri motnjah, ki so povezane s pomanjkanjem estrogena, so zelo aktualne, zlasti zato, ker so si rezultati raziskav mnogokrat nasprotujoči.

V tem prispevku smo analizirali sodobna stališča o uporabi hormonov v uroginekologiji.

Fiziologija kontinence

Kontinenca in uriniranje vključujeta ravnovesje med dejavnostjo mišic zapiralk in detruzorja. Uretralni pritisk je v normalnih pogojih večji kot pritisk v mehurju, kar omogoča, da urin ostaja v mehurju. Povečanje intraabdominalnega pritiska (pri kašljanju, kihanju) se enakomerno prenaša na uretro in mehur, pri čemer je razlika v pritiskih ohranjena, kar rezultira v kontinenci. Normalno uriniranje je posledica sprememb obeh pritiskov: uretralni pritisk pade, pritisk v mehurju poraste.

Stresna urinska inkontinenca

Ta izraz je leta 1928 uvedel Sir Eardley Holland in se nanaša na nehoteno uhajanje majhnih količin urina skozi intaktno uretro pri naporu, kašljanju, kihanju, smejanju.

Uretra vzdržuje v normalnem položaju fascija medeničnega dna. Če je podpora fascije nezadostna, se uretra pomakne navzdol, kadar je intraabdominalni pritisk povečan, kar omogoča iztekanje urina. Za nasta-

nek stresne urinske inkontinence so lahko vzroki tudi spremembe, ki so posledica nosečnosti, dolgotrajnega poroda in zastoja poroda na medeničnem dnu ter spremembe, značilne za pomenopavzo.

Udeležbo spolnih steroidov pri uravnavanju pritiskov v uretri in mehurju potrjujejo raziskave, pri katerih so ugotovili 6 odstotno povečanje funkcionalne dolžine uretre v periovulatorni fazi v primerjavi s pomenstrualno fazo.⁴ Zdravljenje SUI z estrogeni v pomenopavzi temelji na pojavu urogenitalne atrofije s posledično zmanjšanim tonusom pelvičnega dna. Ker so meta-analize raziskav s tega področja pokazale, da estrogeni učinkovito zdravijo urogenitalno atrofijo,⁵ se nakazuje smiselna uporaba estrogenov tudi pri SUI.

Meta-analize 28 kliničnih raziskav o učinku estrogenov na urinsko inkontinenco leta 2003, ki je zajemala 2926 žensk, je v 15 raziskavah pokazala izboljšanje simptomov UII in SUI pri 374 ženskah, ki so prejemale estrogene v primerjavi s kontrolno skupino 344 žensk.³ Vendar pa analiza raziskav ni ocenila najbolj učinkovitega estrogena niti optimalnega odmerka, ni podatkov o trajanju in načinu uporabe.

V eni od randomiziranih s placebom kontroliranih raziskav sta se estradiol in estriol izkazala kot zelo učinkovita pri lajšanju simptomov motenj v delovanju urogenitalnega trakta (UII in SUI, nokturija, disurija) pri pomenopavznih ženskah,⁶ ko so obe vrsti estrogena aplicirali vaginalno.

Mehanizem delovanja estrogenov pri SUI delno razloži raziskava, pri kateri so ugotovili strukturne spremembe v kolagenu in sorodnih proteoglikanih pri SUI⁷ žensk v rodni dobi, medtem ko drugi niso ugotovili zmanjšanja kolagena pri ženskah s SUI.⁸ Vendar pa vloga estrogena v metabolizmu kolagena še ni dokončno raziskana, saj poročajo o zmanjšani in tudi o povečani razgradnji kolagena po zdravljenju z estrogeni.⁹ Končnega stališča o uporabi estrogena pri SUI ni podal niti sistematski pregled analiz 11 randomiziranih raziskav, objavljenih v Medline, Excerpta Medica in Science Citation Index.¹¹ Rezultati analize kažejo, da ima vaginalna uporaba estrogena ugodne učinke na vse vrste motenj pri uriniranju v pomenopavzi, čeprav raziskovalci opozarjajo, da so takšni rezultati lahko posledica velike heterogenosti samih raziskav.

Urgentna inkontinenca

Urgentna inkontinenca je nehoteno uhajanje urina, ki nastane brez vidnega vzroka kot nenadna potreba za uriniranje. Najpogostejši vzrok UII je neinhibirana kontrakcija detruzorja. Ta je lahko idiopatska, zaradi okužbe okolnih organov ali draženja mehurja in nevrogena, ki nastane zaradi motenj v osrednjem živčevju na ravni inhibicije. To motnjo označujemo tudi kot »nestabilni«, spastični ali hiperaktivni mehur. Če je posledica prekomerne dejavnosti živcev, ki nadzirajo mehur, jo označujemo kot refleksno inkontinenco. Bolnice z UII imajo lahko te težave med spanjem, po pitju že majhnih količin vode ali če se vode dotaknejo ali jo slišijo teči. Nehotena dejavnost mišic mehurja pa je lahko tudi posledica poškodbe živčnega sistema (hrbtenjače ali možgan) ali poškodbe mišic mehurja. Pogosto se pojavlja ob multipli sklerozi, Parkinsonovi

bolezni, Alzheimerjevi bolezni, po možganski kapi in po poškodbah med kirurškimi posegi, ki okvarijo živčevje mehurja ali mišic.

Food and Drug Administration (FDA) pa predlaga izraz hiperaktivni mehur (overactive bladder – OAB), s katerim označuje ne le UII, temveč tudi pogosto uriniranje, dizurijo in nokturijo. Uporabljata se tudi izraza nestabilni detruzor in detruzorska hiperrefleksija, ki predstavljata nehotene kontrakcije detruzorja med urodinamskimi preiskavami.

Pogosto se SUI in UII pojavljata skupaj in ju nekateri označujejo kot »mešano inkontinenco«.

Vloga hormonskega zdravljenja pri UII tako kot pri SUI še ni dokončno razjasnjena. Alfa in beta estrogeni receptorji so prisotni v vsem urogenitalnem traktu, vključno s sluznico mehurja, trigonuma, uretre in vaginalno sluznico,² identificirali pa so jih tudi v vseh strukturah, odgovornih za podporo pelvičnih organov.^{12, 13} Vendar sta obsežni raziskavi Heart Estrogen and Progestin Replacement Study (HERS) in Women's Health Initiative (WHI) kot dvojni slepi s placebom kontrolirani raziskavi pokazali, da naj bi se estrogeni ne uporabljali za preprečevanje in zdravljenje simptomov SUI in UII, ker so ugotovili celo poslabšanje SUI in v manjši meri UII.^{14, 15} Ni jasne razlage, zakaj so estrogeni neučinkoviti pri pomenopavznih ženskah, ki že imajo SUI, možno pa je, da gre za prevalenco estrogenskih alfa receptorjev nad beta receptorji pri starejših ženskah, če upoštevamo, da so bile ženske v obeh raziskavah zvečine stare več kot 66 let. V obdobju pred menopavzo prevladujejo beta estrogeni receptorji, po menopavzi pa so ugotovili le receptorje alfa.¹⁶ Zato je smiselna uporaba estrogenov v zgodnji pomenopavzi, zlasti pri UII, kar se je izkazalo v raziskavi HERS¹⁷ in pri lokalni uporabi estrogena v obliki vaginalnih pesarjev.⁶ Na splošno pa rezultati drugih kliničnih raziskav kažejo, da je oralna oblika uporabe estrogena manj učinkovita ali neučinkovita v primerjav z uporabo estrogena v lokalni obliki pri UII.^{18, 19}

V sistematičnem pregledu drugih publikacij o učinkih estrogenov pri hiperaktivnem mehurju¹¹ pa prevladuje stališče, da je uporaba estrogenov smiselna, saj so potrdili pozitivne učinke v štirih od šestih raziskav.^{20, 21}

Ponavljajoče se okužbe urinarnega trakta

Ponavljajoče se okužbe urinarnega trakta (POUT) so označene kot tri epizode v preteklih 12 mesecih ali dve epizodi okužbe v zadnjih 6 mesecih. Največkrat so te okužbe prisotne pri mladih, spolno zelo dejavnih ženskah in pri ženskah v pomenopavzi. Raziskave kažejo, da ima 20–25 % žensk, starih več kot 65 let, POUT, 10–15 % jih ima asimptomatsko bakteriurijo (v primerjavi z 2–5 % pri mladih ženskah.²² Spolna dejavnost pri starejših ženskah ni tako pomemben dejavnik za nastanek POUT kot pri mladih. Pri starejših predstavlja tveganje za primarno ali POUT pomanjkanje estrogena, ki povzroči stanjšanje sten urinarnega trakta, kar vodi v oslabiljeno odpornost sluznice in več možnosti za okužbo. Mehur izgublja elastičnost, često ne pride do izpraznitve. Padec estrogena je tudi vzrok za oslabitev imunske dejavnosti v vagini, ki preprečuje adherenco *E. coli* na vaginalno sluznico. Več možnosti za POUT imajo tudi ženske s kožnimi alergijami na milo, vaginalne kreme, peneče kopeli ali druge kemikalije, ker lahko alergična reakcija izzove manjše poškodbe, ki so vstopno mesto za bakterije.^{23, 24}

Za zdravljenje POUT je učinkovito dolgotrajno zdravljenje z nizkimi odmerki antibiotikov, kot so nitrofurantoin, cefalosporini, fluorokinoloni in podobni. Dolgotrajna uporaba antibiotikov često povzroči alergične reakcije, interakcijo z drugimi zdravili ali razvoj rezistentnih mikroorganizmov.^{25, 26} Za preprečevanje nastanka POUT pa se je uveljavila lokalna uporaba estrogena, ki temelji na znanju, da pomenopavzni padec estrogena bistveno spremeni pH vagine, zmanjša se kolonizacija z laktobacili in večja je kolonizacija z enterobakterijami. Vse te dejavnike tveganja v pomenopavzi učinkovito zmanjšuje topična uporaba estrogenov. V raziskavi, ki sta jo že leta 1993 objavila Raz in Stamm, se je intravaginalna uporaba estriolne kreme izkazala kot zelo uspešna metoda preprečevanja POUT; kot poudarjata raziskovalca zelo verjetno zaradi spremembe vaginalne flore.²⁷ Teh ugotovitev pa ni potrdila raziskava istega avtorja, objavljena leta 2003, pri kateri so uporabljali pesarje z estriolom pri ženskah s POUT, ko se je izkazalo, da je nitrofurantoin bolj učinkovit pri preprečevanju nastanka bakteriurije kot estriol.²⁸ Tako različna stališča so bila tudi povod za intenzivno in natančno analizo vseh raziskav s tega področja, ki so bile randomizirane in kontrolirane. Upoštevali so različne načine uporabe estrogena: oralno ali vaginalno obliko v primerjavi s placebom.²⁹ Vključili so devet raziskav (3345 žensk). Oralna uporaba estrogena ni zmanjšala pojava POUT pri štirih raziskavah v primerjavi s placebom (2798 žensk). Vaginalna uporaba estrogena pa je v dveh raziskavah izkazala zmanjšanje tveganja za nastanek POUT v primerjavi s placebom. Pri dveh raziskavah se je izkazalo, da uporaba vaginalne kreme pri prvi bolj zmanjša pojavnost POUT kot antibiotiki, pri drugi pa so bili antibiotiki bolj učinkoviti. Avtorji, ki so te raziskave analizirali, zaključujejo, da je vaginalna uporaba estrogenov učinkovita pri zmanjšanju tveganja za POUT pri ženskah v pomenopavzi, vendar pa je učinek odvisen od vrste estrogena in trajanja zdravljenja.

Zaključki

Strukturne spremembe na urogenitalnem traktu v pomenopavzi so posledica pomanjkanja estrogena. Dajanje estrogena pri SUI, UII in POUT je učinkovito, če se uporablja kot topično zdravilo, vendar je učinek odvisen od vrste estrogena in trajanja zdravljenja.

Literatura

1. Batra SC, Josif CS. Female urethra: a target for estrogen action. *J Urol* 1983; 129: 418–20.
2. Blakeman PS, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int* 2000; 86: 32–8.
3. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogen for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001405.

4. Van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CM, Martin CB. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle in the urethral pressure profile. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 384-92.
5. Cardoso L, Lose G, Mc Clich D, Versi E, De Konning-Gan S. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of The hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15-20.
6. Loose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 1029-34.
7. Falconer C, Blomgren B, Johansson O, Ulmsten U, Malmström A, Westergren-Thorsson G, et al. Different organization of collagen fibres in stress incontinence women of fertile age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 87-94.
8. Čor A, Barbič M, Kralj B. Differences in the quantity of elastic fibres and collagen type I and type III in endopelvic fascia between women with stress urinary incontinence and controls. *Urol Res* 2003; 31: 61-5.
9. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Blomgren B, Johansson O, Ulmsten U, Westergren-Thorsson G, et al. Paraurethral connective tissue in stress incontinence women after menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 95-100.
10. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of estradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 339-44.
11. Cardoso L, Lose G, Mc Clich D, Versi E. A systemic review of the effects of estrogen for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892-7.
12. Bernstein IT. The pelvic floor muscles thickness in healthy and urinary incontinence women measured by perineal ultrasonography with reference to the effect of pelvic floor training. Estrogen receptor studies. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 237-75.
13. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Localisation of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 83-5.
14. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-20.
15. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C. Effects of estrogen with and without progesterone on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-48.
16. Fu X, Rezapour M, Wu X, Li L, Sjogren C, Ulmsten U. Expression of estrogen receptor - alpha and beta in anterior vaginal walls of genuine stress incontinence women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14: 276-81.
17. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). Research Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66-70.
18. Hirai K, Tsuda H. Estrogens and urinary incontinence. *Int J Urol* 2009; 16: 45-8.
19. Lukanovič A. Lokalno hormonsko zdravljanje pri mikcijskih motnjah v pomenopavzi. *Zdrav Vestn* 2008; 77 Suppl 3: III-59-64.
20. Hextall A. The effect of estrogen and the menopause on the female lower urinary tract. MD Thesis. London: University of London; 2001.
21. Cardoso LD, Wise BG, Bennes CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women - a double blind placebo controlled study. *J Obstet Gynecol* 2001; 21: 383-5.
22. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *BMJ* 2006; 332: 94-7.
23. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks S, Khan M, Sheerin N. Urinary tract infections: new insight into a common problem. *Postgrad Med J* 2005; 81: 83-6.
24. Hu K, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen CL, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infection in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 989-93.
25. Harding GKM, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Eng J Med* 1974; 291: 597-601.
26. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Eng J Med* 2003; 349: 259-66.
27. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Eng J Med* 1993; 329: 753-6.
28. Raz R, Colodner RR, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1362-8.
29. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogen for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD 005131.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01