

HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE PRI UROGINEKOLOŠKIH OPERACIJAH

HORMONE REPLACEMENT TREATMENT IN UROGYNAECOLOGIC SURGERY

Matija Barbič

Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *Genitalni trakt in spodnja sečila se pri ženskah razvijajo iz primitivnega urogenitalnega sinusa, zato so tudi njihova tkiva podobna. Estrogenski receptorji se nahajajo vzdolž uretre, trigonuma, pa tudi v pubokokcigealni mišici. Dejavnost celic omenjenih tkiv je, podobno kot v genitalijah, potencirana z višjimi koncentracijami estrogena v omenjenih tkivih, kar je možno razbrati iz analize urinskega segmenta.*

Zaključki *Rezultati raziskav o vplivu estrogena na zdravljenje stresne urinske inkontinence in detruzorske nestabilnosti so pokazali le subjektivno izboljšanje brez ugotovljenih objektivnih sprememb. Raziskav, ki bi opredeljevale vpliv lokalno uporabljenega estrogena predoperativno pri zdravljenju urogenitalnih težav, je zelo malo, zato na tem področju še niso izoblikovane strokovne smernice. Glede na to, da estrogeni izboljšujejo prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv, pa je smiselna razlaga, da estrogeni, uporabljeni v lokalni ali sistemski obliki lahko pospešijo in izboljšajo pooperativno celjenje ran. Vloga lokalne ali sistemske oblike uporabe estrogena še ni natančno opredeljena. Ker pa estrogeni izboljšujejo prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv je predoperativno in pooperativno dajanje estrogenov v lokalni obliki smiselno.*

Ključne besede *urinska inkontinenca; operativno zdravljenje; hormonsko zdravljenje*

Abstract

Background *Because the female lower urinary tract and genital tract both arise from the primitive urogenital sinus, the tissues, developing in close anatomical proximity, are similar. Estrogen receptors could be found in areas of the urethra, trigone and pubococcygeus muscle. Just like in genital tract, cell cycle activity of the aforementioned tissues could be increased under the influence of estrogen, and detected in urinary citology.*

Conclusions *Different studies on influence of the estrogen on urinary incontinence reveal only subjective improvement, but not objective one. There is even less studies, considering local estrogen treatment as pre-operative adjuvant therapy in treating urinary incontinence, however, evidently improved local vascularisation under estrogen influence support thesis, that local estrogen treatment might improve and accelerate post-operative wound healing. The role of systemic and local estrogen treatment is not defined yet precisely. However, it is confirmed that estrogen improve local vascularisation of vaginal and para-vaginal tissues, what gives us impression that pre- and postoperative estrogen local treatment might be useful.*

Key words *urinary incontinence; operative treatment; hormonal treatment*

Uvod

Genitalni trakt in spodnja sečila se pri ženskah razvijajo iz primitivnega urogenitalnega sinusa, zato so tu-

di tkiva, ki ju sestavljata, podobna. Estrogenski receptorji se nahajajo vzdolž uretre, trigonuma, pa tudi v pubokokcigealni mišici.¹⁻³ Dejavnost celic omenjenih

tkiv je, podobno kot v genitalijah, potencirana z višjimi koncentracijami estrogena v omenjenih tkivih, kar je možno razbrati iz analize urinskega segmenta.⁴⁻⁶ Ciklične spremembe v ravni hormonov med menstrualnim ciklusom se odražajo tudi v delovanju spodnjih sečil, kar kažejo urodinamske meritve.⁷ Meritve uretralnih pritiskov so pokazale, da nihanja pritiska kot posledica vaskularnih pulzacij uretralnega žilja dosega višje amplitude pod vplivom estrogena, izboljša pa se tudi učinek pasivnega prenosa zvišanega intrauretralnega pritiska na sečnico, kot posledica stabilnosti podpornih struktur.⁸⁻¹⁰ Dokazali so tudi, da so α -adrenoreceptorji v uretralnem sfinktru, katerih stimulacija posledično zvišuje tonus gladke muskulature uretre, občutljivi na estrogene, le-ti pa vplivajo tudi na metabolizem periuretralnega vezivnega tkiva, kar bi posledično lahko upočasnilo procese staranja omenjenega tkiva.^{11, 12} Estrogenski učinek naj bi se odražal tudi v funkciji muskarinskih receptorjev detruzorja, pa tudi v delovanju kalcijevih kanalov detruzorskih mišic.^{13, 14}

Estrogeni in urinska inkontinenca

Kljub omenjenim fiziološkim in farmakološkim raziskavam meta analize niso potrdile nikakršnih objektivnih sprememb v delovanju spodnjih sečil po estrogenskem zdravljenju, zgolj subjektivno izboljšanje. Komite za hormone in urogenitalno terapijo (Hormones and Urogenital Therapy Committee - HUT) je namreč analiziral 166 člankov, objavljenih v angleškem jeziku med letoma 1969 in 1992, med katerimi jih je bilo le 6 zasnovanih s kontrolno skupino. Kot rečeno, so bolnice, tudi tiste s stresno urinsko inkontinenco, opisovale subjektivno izboljšanje, analiza objektivnih kazalcev pa izboljšanja ni potrdila¹⁵ (stopnja soglasja 1a).

Podobne rezultate so tako za zdravljenje stresne urinske inkontinence kot tudi za zdravljenje detruzorske nestabilnosti potrdili tudi v dveh prospektivnih raziskavah. Fantl s sodelavci je v študijo vključil 83 postmenopavznih žensk z urodinamsko potrjeno stresno urinsko inkontinenco oz. detruzorsko nestabilnostjo, prejemale pa so kombinacijo konjugiranih estrogenov (0,625 mg) in medroxyprogesterona (10 mg), ali pa placebo, 3 mesece. Po končani študiji se klinični znaki in kazalci kakovosti življenja niso pomembno razlikovali¹⁶ (stopnja soglasja 2a). Tudi Jackson s sodelavci, ki je v študijo vključil 68 postmenopavznih žensk s stresno urinsko inkontinenco ali detruzorsko nestabilnostjo, po 6 mesecih dajanja estradiol valerata (2 mg) ali placebo ni ugotovil pomembnih razlik v subjektivnih ali objektivnih kazalcih¹⁷ (stopnja soglasja 2a).

Tudi pri zdravljenju senzorne urgence, kot tudi detruzorske nestabilnosti, oralno hormonsko zdravljenje v primerjavi s placebom ni izzvalo nikakršnih objektivnih izboljšanj delovanja spodnjih sečil, potrdili pa so izboljšanje maturacijskega indeksa celic vaginalne sluznice, čemur gre pripisati subjektivno izboljšanje po končani raziskavi^{18, 19} (stopnja soglasja 1b)

Predoperativna uporaba estrogenov

Omenjena dognanja omenjamo, ker služijo kot dokaz oziroma reference, na katerih temeljijo priporočila o uporabi estrogenskih preparatov pri operativnem zdravljenju uroginekoloških težav žensk v menopavzi. Raziskave, ki bi nedvomno potrjevala pozitivne učinke pri uporabi lokalne ali sistemske hormonske terapije pri uroginekoloških operacijah, so namreč redke. V eni izmed novejših raziskav so namignili, da naj bi aplikacija estrogena pred operacijo pozitivno vplivala na metabolizem kolagena, modularila prag vzdražnosti muskarinskih receptorjev detruzorja ter pozitivno potencirala relaksacijo detruzorja preko aktivacije beta 3-adrenoreceptorjev. Pozitivno naj bi na simptomatiko vplival tudi povečan pretok skozi ožilje vratu mehurja, kar naj bi preprečilo pojav simptomov prekomerno aktivnega sečnega mehurja (Overactive bladder, OAB).²⁰ Neposrednih dokazov za omenjene trditve sicer ni, vsekakor pa uporaba lokalnih estrogenov verjetno nima negativnih učinkov.

Ker pri operativnem zdravljenju uroginekoloških težav, simptomov stresne urinske inkontinence in spremljajočih morfoloških sprememb (različnih stopenj spušenih rodil) za rekonstrukcijo uporabljamo telesu lastna tkiva ali prostetične materiale, smo mnenja, da je pri pomenopavznih bolnicah uporaba lokalnih estrogenov v določenih primerih priporočljiva. Pri tem imamo v mislih predvsem tiste pomenopavzne bolnice, pri katerih je »vaginalni indeks zdravja« po Bachmanovi lestvici ocenjen med 1 in 3.²¹ Lokalna aplikacija estrogena naj bi pri že predoperativni aplikaciji izboljšala prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv, s tem verjetno izboljšala pooperativno celjenje ran, sistemskih učinkov pa naj ne bi izzvala^{22, 23} (stopnja soglasja 2a). Prav tako naj bi izboljšana prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv igrala pomembno vlogo pri celjenjih ran po operacijah z uporabo prostetičnih materialov (nenapetostne podpore sečnice, uporaba mrežic pri rekonstrukciji medeničnega dna). V teh primerih bi lahko izboljšana prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv zmanjšala pojav pooperativnih erozij, zaradi pozitivnih učinkov lokalno delujočih estrogenov pa tudi zmanjšala lokalne simptome draženja.

Zaključki

Neposrednih dokazov o objektivno pozitivnih učinkih hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) pri operativnem zdravljenju stresne urinske inkontinence in z njo povezanih motenj statike genitalnih organov ni, odločitev pa je prepuščena terapevtu. Le-ta naj pri svojih odločitvah upošteva naravo in izraženost simptomov, oceni lokalno stanje vaginalne sluznice in glede na predvideni operativni poseg odloči, ali je uporaba lokalne hormonske terapije smiselna. Lokalno HNZ je smiselno začeti vsaj 14 dni pred operacijo, z njim pa naj bi nadaljevali vsaj podoben časovni termin po operaciji, v primeru uporabe prostetičnih materialov pa še dlje – do 6 mesecev.²³

Sistemska hormonska terapija ob upoštevanju možnih zapletov (globoka venska tromboza z embolizmi) ni priporočljiva, ni pa absolutno kontraindicirana. Slednje velja predvsem za bolnice, ki so sistemsko hormonsko terapijo uporabljale že pred operativnim zdravljenjem, ob tem pa je potrebna ponovna ocena tveganja in koristi in odločitev o nadaljnji uporabi.

Komentar

Najvišjo stopnjo soglasja glede na razmerje s hierarhijo dokazov ima raziskava, ki ni potrdila objektivnih sprememb po uporabi estrogenskega zdravljenja, temveč le subjektivno izboljšanje (1a). Nižjo stopnjo soglasja (2a) imajo raziskave v zvezi z uporabo estrogenov pri zdravljenju stresne inkontinence in detruzorske nestabilnosti, kjer so prav tako ugotovili le subjektivno izboljšanje simptomov. Pri senzorni urgenci in detruzorski nestabilnosti je uporaba estrogenov izzvala zvečanje maturacijskega indeksa celic vaginalne sluznice, čemur pripisujejo subjektivno boljšo oceno simptomov. Predoperativno dajanje estrogenov ima relativno visoko stopnjo soglasja (2a) in je podprto z ugotovitvami, da estrogeni izboljšajo prekrvitev vaginalnih in obvaginalnih tkiv in s tem pospešujejo in izboljšujejo celjenje ran.

Literatura

- Iosif CS, Batra S, Ek A. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817-20.
- Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Mapping oestrogen and progesterone receptors throughout the female lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 324-5.
- Smith P. Estrogens and the urogenital tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72 Suppl: 1-26.
- Samsioe G, Jansson I, Meelstrom D, et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 year old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335-42.
- McCallin PF, Taylor ES, Whitehead RW. A study of the changes in the urinary sediment during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 64-7.
- Soloman C, Panagotopoulos P, Oppenheim A. The use of urinary sediment as an aid in endocrinological disorders in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 56-60.
- Van Geelen JM, Doesburg WH, Thomas CMG. Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 384-92.
- Versi E, Cardozo LD. Urethral instability: diagnosis based on variations in the maximum urethral pressure in the normal climacteric women. *Neurourol Urodyn* 1986; 5: 535-41.
- Bhatia NN, Bergman A, Karram MM, et al. Effect of oestrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 176-81.
- Karram MM, Yeko TR, Sauer MV, et al. Urodynamic changes following hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 208-11.
- Screiter F, Fuchs P, Stockamp K. Estrogenic sensitivity of alpha receptors in the urethral musculature. *Urol Int* 1976; 31: 13-9.
- Jackson S, Avery N, Shepherd A, et al. The effect of oestradiol on vaginal collagen in post-menopausal women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 327-8.
- Batra S, Anderson KE. Oestrogen-induced changes in muscarinic receptor density and contractile responses in the female rat urinary bladder. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 135-41.
- Elliot RA, Castleden CM, Miodrag A, et al. The direct effect of diethylstilboestrol and nifedipine on the contractile responses of isolated human and rat detrusor muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 149-55.
- Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1995; 20: 129-38.
- Fantl JA, Bump RC, Robinson D, et al. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745-9.
- Jackson S, Shepherd A, Abrams P. Does oestrogen supplementation improve the symptoms of post-menopausal urinary stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 350-1.
- Cardozo LD, Rekes H, Tapp, et al. Oestriol in the treatment of post-menopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53.
- Nilsson K, Heimer G. Low dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency - a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992; 15: 121-7.
- Zullo MA, Plotti F, Calgano M, Palaia I, Muzzi L, Mancini N, Angioli R, Panici PB. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause* 2005; 12: 421-7.
- Bachman GA, Notelowitz M, Kelly SJ. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *J Clin Pract Sex* 1992; 8: 12-7.
- Dugal R, Hesla K, Sördal T, Aase KH, Lilleideit O, Wickström E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol scand* 2000; 79: 293-7.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Canelo MJ, Vasquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in post-menopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 14: 98-104.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14