

Lokalna terapia estrogenowa – implikacje kliniczne – 2012 update

Local estrogen therapy – clinical implications – 2012 update

Kokot-Kierepa Marta¹, Bartuzi Aleksandra², Kulik-Rechberger Beata³, Rechberger Tomasz²

¹ Novo Nordisk Health Care AG, Switzerland

² II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³ Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Przeciętna długość życia kobiet w krajach uprzemysłowionych wydłuża się i wynosi obecnie średnio 80 lat. Tak więc wiele kobiet spędzi ponad 1/3 swojego życia w okresie menopauzy. Zmniejszone wytwarzanie hormonów sterydowych u kobiet w okresie menopauzy stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zmian zanikowych pochwy i sromu. Objawy zanikowego zapalenia pochwy negatywnie wpływają na jakość życia kobiety powodując szereg problemów o podłożu seksualnym, jak również przyczyniając się do wystąpienia bądź nasilenia dolegliwości w postaci nietrzymania moczu.

W leczeniu tych zmian skutecznie wykorzystywane są miejscowe preparaty estrogenowe o różnej kompozycji, w tym skoniugowane estrogeny, kremy zawierające estradiol i estriol, pierścienie dopochwowe uwalniające estradiol czy też tabletki dopochwowe zawierające estradiol bądź estriol. Terapia taka może być bezpiecznie stosowana u kobiet po przebytym raku piersi, u których rozwinęły się objawy atrofii urogenitalnej. Należy pamiętać o tym, że regularne stosowanie dopochwowych lubrykantów prowadzi do złagodzenia objawów zanikowego zapalenia pochwy i może być zalecane pacjentkom, u których lokalna terapia estrogenowa jest przeciwwskazana, jak również tym, które nie chcą stosować estrogenów miejscowo. Nowe opcje terapeutyczne w leczeniu atrofii urogenitalnej takie jak dehydroepiandrosteron (DHEA), testosteron czy też selektywne modulatory receptora estrogenowego są w fazie badań klinicznych, które ostatecznie rozstrzygną o ich przydatności w leczeniu tego schorzenia.

Słowa kluczowe: **atrofia urogenitalna / miejscowa terapia estrogenowa / leczenie /**

Summary

With increasing longevity in Poland, women can now expect to live around 40% of their lives after menopause, and there is a growing desire for older women to preserve their vitality, sexual function and quality of life. The most common urogenital symptoms associated with menopause are dryness, followed by irritation or itching, and discharge, with a substantial number of post-menopausal women also being affected by dysuria. These symptoms are the result of vaginal atrophy, which is in turn caused by reduced transudation through the vaginal epithelium and reduced cervical gland secretions resulting from post-menopausal estrogen depletion.

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Polska, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel./fax: +48 817 244 686
e-mail: rechberger@yahoo.com

Otrzymano: 14.05.2012
Zaakceptowano do druku: 20.09.2012

Kokot-Kierepa M, et al. Lokalna terapia estrogenowa – implikacje kliniczne – 2012 update.

Vaginal atrophy generally occurs 4–5 years after the last menstrual period and progressively increases in prevalence in the subsequent years. Importantly, vaginal atrophy is strongly associated with sexual dysfunction, and lower urinary tract symptoms, such as frequency, urgency, nocturia and dysuria, as well as incontinence and recurrent infection are reported more frequently in the presence of vaginal atrophy. Those symptoms, apart from being bothersome for the patients also negatively impact their quality of life. Consequently, before irreversible changes occur, early detection and treatment of vaginal atrophy should be implemented. Estrogen therapy is the most commonly prescribed treatment. Estrogens restore the cytology, pH and vascularity of the vagina, resulting in symptom resolution for the majority of treated women. Because vaginal atrophy symptoms tend to occur later than vasomotor symptoms, many women do not necessarily require or wish to take systemic estrogen treatment if their symptoms are restricted to the urogenital tract. Vaginal estrogen products deliver estrogen locally to vaginal tissues with little or no systemic absorption and provide an effective alternative to systemic estrogen therapy for these women. Various vaginal estrogen preparations such as conjugated equine estrogens, estradiol and estriol vaginal creams, a sustained-release intra-vaginal estradiol ring and a low-dose estradiol and estriol tablets are useful therapeutic options in the treatment of this condition. Moreover, a low dose treatment with a minimised systemic absorption rate may be considered in women with a history of breast cancer and associated severe vulvovaginal atrophy. It should be mentioned that vaginal lubricants once applied on a regular basis may also be effective in alleviating the symptoms of vaginal atrophy and should be offered to women wishing to avoid the use of local vaginal estrogen preparations and in cases where local estrogen therapy is contraindicated. Vaginal dehydroepiandrosterone (DHEA), vaginal testosterone, and tissue selective estrogen complexes are new, emerging therapies; however, more clinical studies are necessary to confirm their efficacy and safety in the treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy.

Key words: **urogenital atrophy / local estrogen treatment / treatment /**

Menopauza jest etapem życia kobiety, w którym następują trwały zanik miesięczkowania będący następstwem stopniowego wygasania funkcji jajników [1]. Średni wiek menopauzy to 51 lat [2] i nie ulega on zmianie mimo wydłużającej się przeciętnej długości życia kobiet na świecie. Szacuje się, że na świecie, w 2025 roku, liczba kobiet w wieku pomenopauzalnym wyniesie 1.1 miliarda, a przeciętna długość życia kobiety będzie wynosiła 72 lata (82 w krajach rozwiniętych) [3]. W Polsce, w 2008 roku, kobiety żyły przeciętnie 80 lat. W porównaniu z początkiem lat 50. ubiegłego stulecia jest to o ok. 18 lat więcej [4].

U kobiet w okresie menopauzy, kiedy dochodzi do wygasania funkcji jajników, pojawiają się kliniczne objawy związane ze względnym niedoborem estrogenów i progesteronu (acykliczne krwawienia maciczne, przerost błony śluzowej macicy) oraz objawy związane z brakiem estrogenów (uderzenia gorąca, zanikowe zapalenie pochwy, zapalenie cewki moczowej, osteoporoza) [5]. Ciężkość objawów menopauzalnych jest różna. Niektóre kobiety prezentują szereg poważnych objawów, podczas gdy dla innych są one prawie niezauważalne. Nie jest łatwo ustalić czy zmienność ta jest wynikiem działania czynników biologicznych czy społeczno-kulturowych. Istnieją pewne podstawy by sądzić, że charakter objawów wypadowych i ich nasilenie u większości kobiet są podobne. Obserwowane różnice wynikają natomiast z odmiennego ich nastawienia do samej menopauzy, procesu starzenia się, czynników społecznych, trybu życia czy stanu socjoekonomicznego [6].

W okresie pomenopauzalnym, jednym z dominujących objawów niedoboru estrogenów jest atrofia w układzie moczowo-płciowym i towarzyszące jej świąd, pieczenie, nawracające zapalenia pochwy i dróg moczowych, zaburzenia statyki narządu rodowego czy nietrzymanie moczu [7]. Zmiany atroficzne są również w dużej mierze odpowiedzialne za zaburzenia popędu płciowego i trudności w osiągnięciu orgazmu [8]. Objawy te, w przeciwieństwie do objawów wypadowych nasilają się wraz z upływem czasu od ostatniej miesiączki [9, 10].

U podłoża wielu objawów pomenopauzalnych, spowodowanych prawdopodobnie niedoborem estrogenów, leżą zmiany jakościowe i ilościowe w obrębie tkanki łącznej. Uzależnione są one między innymi od postępującej degradacji wiązań pomiędzy włóknami kolagenowymi. Zmiany regresyjne w obrębie skóry sromu i jej przydatków, a także w pochwie i szyjce macicy zaliczają się do późnych objawów menopauzalnych. Do ich pełnego ujawnienia się dochodzi dopiero w kilka lat po ustaniu miesięczkowania [7, 11].

Należy zaznaczyć, że objawy i dolegliwości zgłaszane przez pacjentki w okresie pomenopauzalnym dotyczą narządów powstałych z pierwotnej zatoki moczowo-płciowej i przewodów Müllera. W narządach tych receptory estrogenowe i progesteronowe również w tym okresie, występują w dużym stężeniu [12, 13, 14].

Najwcześniej występującym objawem starzenia się układu moczowo-płciowego w następstwie obniżającego się stężenia estrogenów jest utrata wilgotności pochwy. Spowodowana jest ona zmniejszoną produkcją śluzu przez gruczoły błony śluzowej pochwy i kanału szyjki macicy. Brak właściwego nawilżenia pochwy jest u aktywnych seksualnie kobiet główną przyczyną dyspareunii. Zaburzenia produkcji śluzu prowadzą również do wzrostu pH w pochwie i do zaniku fizjologicznej flory bakteryjnej. Skutkuje to zwiększeniem podatności pochwy na stany zapalne, najczęściej spowodowane migrującymi ze skóry sromu i okolic odbytu bakteriami z rodziny *Streptococcus*, *Enterococcus* i *Escherichia coli*. Z uwagi na bliskie sąsiedztwo dróg wyprowadzających moc, przewlekłym infekcjom w pochwie towarzyszą stany zapalne cewki i pęcherza moczowego oraz trudna do wyleczenia bakteriuria [15, 16, 17]. Pomenopauzalny niedobór estrogenów jest również jednym z czynników ryzyka nietrzymania moczu, należącym wg klasyfikacji Bumpa do grupy czynników promujących to schorzenie [18].

Szacuje się, że zarówno subiektywne jak i obiektywne objawy atrofi urogenitalnej występują u ponad połowy kobiet po

menopauzie, ale tylko jedna czwarta z nich zgłasza się z tego powodu do lekarza [19, 20]. Wyniki międzynarodowego badania wykazały, że głównymi barierami w nawiązaniu dialogu pomiędzy pacjentką z atrofią urogenitalną a personelem medycznym są zażenowanie i źle pojęte poczucie wstydu. Przyczyna jednak nie leży tylko po stronie pacjentek. Okazuje się, że 63% kobiet zgłaszających objawy atrofi swojego lekarzowi nigdy nie otrzymało stosownego leczenia, a tylko połowa badanych kobiet miała świadomość, że takie leczenie jest dostępne [21]. Poprawę uzyskuje się zarówno przy stosowaniu terapii systemowej jak i lokalnej. Z teoretycznego punktu widzenia, u pacjentek po menopauzie z towarzyszącymi objawami atrofi urogenitalnej, w pełni uzasadnionym postępowaniem wydaje się być podawanie naturalnego ludzkiego estradiolu. Jednakże istnieje grupa kobiet, które pomimo występowania objawów nie wymagają systemowej estrogenosubstytucji a jedynie leczenia miejscowego [10, 22, 23, 24, 25, 26]. Miejscowe podawanie preparatów estrogenowych stanowi ważny element menopauzalnej terapii hormonalnej – liczne rekomendacje dotyczące stosowania terapii lokalnej świadczą o istotnej roli tej drogi podawania estrogenów, zwłaszcza w okresie pomenopauzalnym. Korzystny efekt miejscowego działania estrogenów obserwowany jest u 80-90% pacjentek już po 4-6 tygodniach leczenia [27].

Terapia lokalna niewątpliwie przynosi również pożądany efekt terapeutyczny we wczesnych stadiach wysiłkowego nietrzymania moczu [28]. W badaniach własnych wykazano, że 12. tygodniowe stosowanie 25 µg 17β-estradiolu w postaci tabletki dopochwowej u kobiet po menopauzie z objawami atrofi w układzie moczowo-płciowym, u 90% z nich spowodowało istotną subiektywną poprawę w zakresie trzymania moczu i zmniejszenie dolegliwości ze strony pęcherza moczowego. Pomiedzy pierwszym a 12 tygodniem leczenia zmniejszenie objawów częstomoczności zgłosiło 50,3%, a wysiłkowego nietrzymania moczu 52,4% pacjentek. Podobne zależności wykazali również Bergman i wsp. [29]. Stwierdzili oni korzystny wpływ estrogenoterapii na cytologię cewki moczowej pacjentek po menopauzie. Wzrost indeksu dojrzewania komórek cewki, korelował z subiektywną i obiektywną poprawą w części przypadków wysiłkowego nietrzymania moczu [29].

Dopochwowe stosowanie estradiolu powinno być ponadto postępowaniem z wyboru u kobiet przed planowymi zabiegami operacyjnymi z powodu defektów statyki narządu płciowego i/lub wysiłkowej formy nietrzymania moczu [28]. Ta droga podawania estradiolu pozbawiona jest niekorzystnych efektów jakie niesie ze sobą długotrwała terapia systemowa [30, 31]. Terapia lokalna jest przez wielu specjalistów postrzegana jako podstawowy sposób leczenia przewlekłego zanikowego zapalenia pochwy [32, 33, 34]. Takie postępowanie jest również rekomendowane przez Północnoamerykańskie Towarzystwo Menopauzy (NAMS) w oficjalnym stanowisku opublikowanym w 2007 roku [20].

Należy zauważyć, że niekiedy preparaty estrogenowe stosowane w leczeniu objawów zanikowego zapalenia pochwy i nietrzymania moczu mogą zawierać dawki hormonów przekraczające zapotrzebowanie stosujących je pacjentek. Prowadzi to do wystąpienia hiperstymulacji endometrium i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych [35]. Landers i Spelsberg przypuszczają, że wysoka efektywność proliferacyjna, nawet uznawanych za niskie, dawek estrogenów na tkanki układu moczowo-płciowego wynika z większej niż w macicy czułości receptorów estrogenowych [36].

W badaniu Notelovitz i wsp. stężenie estradiolu w surowicy kobiet (n=42) stosujących dopochwowo 25µg 17β-estradiolu przez okres 12 tygodni mieściło się w zakresie wartości typowych dla okresu przekwitania. Stężenie estronu we krwi, mierzone na początku, w trakcie oraz po zakończeniu dopochwowej terapii estradiolem, nie uległo zmianie. Obserwacje te świadczą o braku ogólnoustrojowego działania niskich dawek estradiolu podawanych miejscowo [37]. Tylko w jednym badaniu z udziałem pacjentek leczonych z powodu raka sutka lekami z grupy inhibitorów aromatazy, odnotowano wyższe stężenie estradiolu w surowicy krwi po 14 dniach podawania 25µg 17β-estradiolu (średnio 72pmol/l; wartość przed rozpoczęciem terapii – 5pmol/l). Stężenie estradiolu znormalizowało się w 4 tygodniu leczenia i nie przekraczało poziomu 35pmol/l (średnio 16pmol/l) [38]. Nie odnotowano także wpływu dopochwowej terapii niską dawką estradiolu na grubość endometrium i wielkość macicy, ocenianych ultrasonograficznie [39].

W celu optymalizacji pożądanego efektu na układ moczopłciowy jak też zminimalizowania ryzyka rozrostu błony śluzowej macicy tabletki dopochwowe zawierające 25µg 17β-estradiolu powinny być umieszczane w 1/3 dolnej części pochwy. W przypadku głębokiej aplikacji tabletki, w okolice sklepienia pochwy, odnotowano (stosując ultrasonografię dopplerowską) zmiany unaczynienia narządu płciowego polegające na zwiększeniu przepływu krwi w tętnicach macicznych (zmniejszenie wskaźników pulsacji i oporu). Tabletka umieszczona w dolnej 1/3 części pochwy nie wpływała na parametry przepływu w tętnicach macicznych, ale poprawiała hemodynamikę krążenia w naczyniach okołocewkowych [40].

Zanikowe zapalenie pochwy jest schorzeniem o charakterze przewlekłym a dolegliwości związane ze zmianami zanikowymi nasilają się zwykle wiele lat po menopauzie [34]. Bardzo ważne jest więc by pacjentki akceptowały zalecone postępowanie terapeutyczne i chciały stosować leczenie przez długi czas. Dugal i wsp. porównując terapię tabletkami dopochwowymi z estradiolem (25µg 17β-estradiolu) i globulkami zawierającymi estriol (0,5mg) wykazali, że pacjentki w większej mierze preferują tabletki, ze względu na brak wyciekania preparatu z pochwy. Już po 2 tygodniach leczenia 100% pacjentek stosujących tabletki dopochwowe oceniło je jako higieniczną formę terapii (85% w grupie stosującej globulki z estriolem), trend utrzymał się przez cały okres trwania obserwacji, czyli przez 24 tygodnie [41]. Do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego niezbędna jest również chęć pacjentek do kontynuowania terapii. Rioux i wsp. wykazali wyższą akceptację terapii tabletkami dopochwowymi z estradiolem niż terapii kremem dopochwowym zawierającym skoniugowane estrogeny końskie, co znalazło potwierdzenie w odstetku pacjentek, które ukończyły badanie, wynoszącym odpowiednio 90% i 68% [26].

Jak dotąd nie dysponujemy wiarygodnymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa długoterminowej miejscowej terapii estrogenami. W trwającym 24 tygodnie badaniu Rioux i wsp. porównywano dwa systemy terapeutyczne stosowane w lokalnej estrogenoterapii: skoniugowane estrogeny (CEE) oraz estradiol. W grupie kobiet stosujących CEE odnotowano wyższe stężenia estradiolu oraz niższą koncentrację FSH w surowicy krwi w porównaniu do pacjentek stosujących dopochwowo estradiol. W grupie leczonej estradiolem stwierdzono tylko 1 przypadek proliferacji błony śluzowej macicy w porównaniu do 7 przy-

padków odnotowanych u pacjentek stosujących CEE. W grupie kobiet stosujących miejscowo estradiol rzadziej obserwowano krwawienia z macicy w porównaniu do kobiet leczonych CEE w postaci kremu, a akceptacja terapii była wyższa – pacjentki częściej deklarowały chęć dalszego leczenia. [26]. Najlepiej udokumentowane badania dotyczą dopochwowej postaci estradiolu stosowanej przez okres roku [37, 42]. Histopatologiczna analiza fragmentów endometrium uzyskanych od pacjentek leczonych miejscowo estradiolem nie wykazała przypadków rozrostu tej tkanki w okresie 2 lat od rozpoczęcia terapii [43]. Wg Eriksen i wsp. 25µg 17β-estradiolu podawane doochwowo jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentek po menopauzie, u których występuje atrofia w obrębie układu moczowo-płciowego [44]. Również inne badania z wykorzystaniem tabletek dopochwowych zawierających 25µg 17β-estradiolu dowiodły, że zawarta w nich dawka estrogenu jest skuteczna w leczeniu objawów zanikowego zapalenia pochwy i objawów ze strony układu moczowego [26, 28, 41, 43]. Jest także bezpieczna dla endometrium [43]. Równie skuteczne i bezpieczne w leczeniu zanikowego zapalenia pochwy może być stosowanie preparatu zawierającego ultra niską dawkę – 10µg 17β-estradiolu [45, 46, 47]. Profil farmakokinetyczny tego leku sugeruje, że będzie on mógł być stosowany również u pacjentek z tzw. grup ryzyka czyli po przebytych nowotworach sutka czy narządu rodowego. Aktualnie na świecie prowadzonych jest kilka projektów badawczych dotyczących skuteczności tego typu terapii.

Dopochwowa postać 17β-estradiolu jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu zmian na tle atrofii urogenitalnej [11,48]. Estradiol jest dobrze absorbowany poprzez śluzówkę pochwy, jednak mechanizm tej absorpcji nie został dokładnie wyjaśniony [49]. Dopochwowa droga podawania estradiolu umożliwiła zmniejszenie dawki terapeutycznej do wartości minimalnych (7,5-25µg) dzięki wyeliminowaniu efektu pierwszego przejścia na poziomie komórki wątrobowej [49]. Bardzo dobre wchłanianie estradiolu przez błonę śluzową pochwy najprawdopodobniej leży u podłoża przejściowych fluktuacji stężenia tego hormonu w surowicy krwi w pierwszych tygodniach terapii, zwłaszcza u pacjentek ze atrofią urogenitalną o umiarkowanym i ciężkim nasileniu [26, 43]. Z tego powodu miejscowe stosowanie 17β-estradiolu w dawkach większych niż 100µg może powodować wzrost stężenia estradiolu w surowicy krwi do wartości obserwowanych po przezskórnej aplikacji równoważnej dawki hormonu. Wzrost grubości nabłonka pochwy, w wyniku 3-4 tyg. terapii miejscowej niskimi dawkami estradiolu, paradoksalnie zmniejsza wchłanianie hormonu i stabilizuje jego poziom we krwi w zakresie wartości typowych dla okresu pomenopauzalnego [37]. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami NAMS dotyczącymi stosowania lokalnej terapii estrogenowej zarysowuje się wyraźnie, podobnie jak w terapii systemowej, trend niskodawkowy [20]. Badanie Bachmann i wsp. opublikowane w 2008 roku wykazało, że dopochwowe podanie 10µg estradiolu w schemacie 1 tabletki dziennie przez 14 dni, następnie 1 tabletki dziennie 2x w tygodniu skutkowało znamiennej, w porównaniu do placebo, poprawą w zakresie objawów atrofii urogenitalnej, zmniejszeniem pH oraz wzrostem indeksu dojrzewania komórek w nabłonku pochwy i cewki moczowej, nie powodując przy tym zauważalnego wzrostu stężenia 17β-estradiolu w surowicy krwi [46]. Również opublikowane w 2008 roku badanie Simon i wsp. wykazało, że 10 µg 17β-estradiolu działa skuteczniej niż placebo w obszarze

trzech pierwszorzędowych punktów końcowych badania jakimi były: pH pochwy, rozmaz cytohormonalny oraz najciężiej odczuwany przez pacjentkę objaw zanikowego zapalenia pochwy [47]. Dla wszystkich tych parametrów wykazane różnice były istotne statystycznie. Dawka 10 µg 17β-estradiolu zyskuje powszechne uznanie jako optymalna do stosowania w schemacie miejscowej terapii ciągłej i w zgodzie z koncepcją stosowania najniższej skutecznej dawki leku [20].

Efekty miejscowego leczenia estradiolem zależą od dawki i długości stosowania. Santen i wsp. zauważyli, że po 3 tygodniach stosowania dopochwowo 10µg estradiolu następuje poprawa dobrostanu nabłonka pochwy, oceniana na podstawie zmiany pH wydzieliny pochwowej oraz indeksu dojrzewania komórek w cytologii eksfoliatywnej. Dla komórek nabłonka cewki moczowej efekt ten był obserwowany dopiero po 12. tygodniach stosowania leku. Ustąpienie lub złagodzenie dolegliwości urogenitalnych potwierdziło 82% kobiet przyjmujących lek. Stężenie estradiolu w surowicy krwi mieściło się w zakresie wartości typowych dla okresu menopauzy (pomiędzy 3 a 10pg/ml). Grubość endometrium była zbliżona i nie przekraczała wartości 5 mm, zarówno na początku jak i po 12 tygodniach leczenia. W grupie pacjentek stosujących dopochwowo 10 µg estradiolu biopsjaty błony śluzowej macicy wykazały jej atrofię [48].

Bardzo ciekawą koncepcją terapeutyczną, która pojawiła się w ostatnich latach jest ewentualne leczenie zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym z wykorzystaniem greliny, będącej najsilniejszą endogenną substancją indukującą wydzielanie hormonu wzrostu. Wraz z wiekiem do zmian zachodzących w strukturze i funkcji dróg moczowo-płciowych, będących następstwem pomenopauzalnego spadku stężenia estrogenów, dochodzą zmiany wynikające z postępującego procesu starzenia się organizmu. Proces ten kontrolowany jest na drodze hormonalnej, szczególnie przez hormon wzrostu (GH), estrogeny i androgeny [50]. Hormon wzrostu, będąc jednym z podstawowych regulatorów procesu starzenia posiada również właściwości zapobiegania starzeniu się. Krążący we krwi hormon wykazuje ścisłą zależność od wieku (zwiększone stężenie GH w czasie pokwitania, obniżone w wieku starczym). Ostatnio opublikowane badania wykazały, że najsilniejszym naturalnym czynnikiem stymulującym wydzielanie endogenego GH jest grelina – 28 aminokwasowy peptyd wyizolowany z żołądka ludzi i szczurów. U kobiet grelina odgrywa również pewne funkcje reprodukcyjne ponieważ jej wydzielanie, ale też działania tkankowe, regulowane są przez estrogeny [51, 52]. Na podstawie badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, Rizk i wsp. [53] wykazali, że zmiany atroficzne w obrębie dna miednicy, również te niezależne od hipostenozu, mogą być całkowicie odwrócone poprzez synergistyczne działanie skojarzonej terapii estrogenowo/grelinowej. Wydaje się, że istnieje potencjalna możliwość zastosowania tego typu skojarzonego leczenia u pacjentek z nietrzymaniem moczu występującym na tle zaburzeń statyki dna miednicy. Do potwierdzenia tej hipotezy niezbędne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań.

Jak już wspomiano, pomenopauzalny spadek stężenia estrogenu prowadzi do zmian atroficznych w układzie moczowo-płciowym leżących u podłoża objawów dużyczych, nietrzymania moczu oraz nawracających infekcji dróg moczowych [13, 44, 54, 55]. Wyniki badań opublikowanych w ciągu ostatnich lat sugerują, że lokalna terapia estrogenowa zmniejsza objawy

nietrzymania moczu z powodu nadreaktywnego pęcherza (ang. *Overactive Bladder*, OAB) u kobiet po menopauzie i po zabiegach uroginekologicznych wykonanych w celu poprawy trzymania moczu [56, 57]. Daje to podstawy do twierdzenia, że stosowanie lokalnej terapii estrogenowej może być skuteczne w leczeniu innych, poza atrofią urogenitalną, schorzeń uroginekologicznych. Autorzy japońscy, w pionierskiej pracy opublikowanej w 2009 roku wykazali, że w grupie 80 badanych kobiet pomenopauzalnych w wieku średnio 65,2 lat (zakres 58-73) prezentujących objawy OAB, skojarzone leczenie tolterodyną i dopochwowym kremem zawierającym CEE dało lepsze efekty niż stosowanie tolterodyny w monoterapii. Uzyskane różnice były istotne statystycznie [58].

Do nowatorskich metod leczenia atrofi urogenitalnej należy również dopochwowe zastosowanie dehydroepiandrosteronu (DHEA). Ten wydzielany przez warstwę siateczkową kory nadnerczy hormon stanowi główne źródło sterydów płciowych po wygaśnięciu czynności jajników [59]. Lokalna terapia 0,5% DHEA w postaci tabletki dopochwowej, podawanej przy pomocy aplikatora 1 raz dziennie skutkowałą znaczącą poprawą obiektywnych parametrów atrofi urogenitalnej, takich jak indeks dojrzewania komórek i pH śluzu pochwowego. Zmniejszyły się też najczęściej odczuwane przez pacjentki objawy wynikające z zanikowego zapalenia pochwy. Zmiany zaobserwowano już w drugim tygodniu leczenia, nie towarzyszyło im podwyższone stężenie estrogenów i androgenów w surowicy. Leczenie zwiększało również libido i inne parametry funkcji seksualnych [59, 60]. Zastosowanie DHEA, swoistego tkankowo prekursora sterydów płciowych, w leczeniu pomenopauzalnych zmian zanikowych w układzie moczowo-płciowym reprezentuje zupełnie nową koncepcję terapeutyczną, nazywaną specyficzną tkankowo pre-hormonalną terapią zastępczą [59]. Na chwilę obecną, na portalu ClinicalTrials.gov zarejestrowanych jest szereg projektów badawczych z wykorzystaniem DHEA, prowadzonych na świecie [61]. Inną opcją terapeutyczną w leczeniu atrofi urogenitalnej, szczególnie u pacjentek po leczeniu onkologicznym, jest stosowanie selektywnych inhibitorów receptora estrogenowego [62].

Ostatnio opublikowane rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy odnośnie stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy obejmują cztery podstawowe wskazania do lokalnej terapii estrogenowej: dyspareunia wynikająca z suchości pochwy, nagłące nietrzymanie moczu u pacjentek z objawami atrofi, okołoperacyjne stosowanie estrogenów w przypadkach leczenia zaburzeń statyki oraz miejscowa terapia estrogenowa jako uzupełnienie ćwiczeń mięśni dna miednicy [63].

Podsumowując, należy podkreślić, że u pacjentek z dominującymi objawami zanikowego zapalenia pochwy, leczeniem pierwszego wyboru powinna być miejscowa terapia estrogenowa. Dopochwowe podawanie estrogenów może być skuteczne w leczeniu objawów uroginekologicznych pomimo, że u ich podłoża nie leżą tylko pomenopauzalne niedobory hormonalne. Nowe koncepcje terapeutyczne jak stosowanie DHEA, skojarzonej terapii estrogenowo-grelinowej czy estrogenowo-antycholinergicznej wymagają dalszych badań klinicznych.

Piśmiennictwo:

- O'Toole M. Encyclopedia and dictionary of medicine, nursing, and allied health (7th Ed.) Philadelphia: Saunders, 2003.
- Hall J.E. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004, 33, 637-659
- Section A of an October 2007 publication from The North American Menopause Society –the 3rd Edition of Menopause Practice: A Clinician's Guide.
- Materiał na konferencję prasową w dniu 23 lipca 2009 r. Trwanie życia w Polsce w 2008r. Opublikowane w Internecie na stronach GUS.
- Lasley B.L., Santoro N, Randolph J, [et al.]. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone and estradiol to stages of menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 3760-3767.
- Obermeyer C.M. Menopause across cultures: a review of the evidence. *Menopause.* 2000, 7, 184-192.
- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995, 22, S1-S5
- Levine K, Williams R, Hartmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause.* 2008, 15, 661-666.
- Archer D. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause.* 2010, 17,194-203.
- Bachmann G, Nevadunsky N. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000, 61, 3090-3096.
- Notelovitz M. Urogenital aging: Solutions in clinical practice. *Int J Gynecol Obstet.* 1997, 59, 1 Suppl. S35-S39.
- Hextall A, Bidmead J, Cardozo L, [et al.]. Hormonal influences on the human female lower urinary tract: a prospective evaluation of the effects of the menstrual cycle on symptomatology and the results of urodynamic investigation. *NeuroUrol Urodyn.* 1999, 18, 363-364.
- Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas.* 2000 36, 83-92.
- Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003; 17, 91-104.
- Altöparlak U, Kadanali A, Kadanali S. Correlation of urinary tract infections with the vaginal flora in postmenopausal women. *Bulteni Mikrobiologii.* 2004; 38, 377-383.
- Eriksen Bjarne C. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 1072-1079.
- Maloney C, Oliver M. Effect of local conjugated estrogens on vaginal pH in elderly women. *J Am Med Dir Assoc.* 2001, 2, 51-55.
- Bump R. Discussion: Epidemiology of urinary incontinence. *Urology.* 1997, 50, 15-16.
- Sturdee D, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010, 13, 509-522.
- North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2007, 14, 355-369.
- Nappi R.E, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas.* 2010, 67, 233-238.
- Goldstein I, Alexander . Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *J Sex Med.* 2005, 2, 154-165.
- Semmens J, Tsai C, Semmens E, [et al.]. Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol.* 1985, 66, 15-18.
- Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, [et al.]. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005, 52, suppl.1, 46-52.
- Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, [et al.]. A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174, 85-92.
- Rioux J, Devlin C, Gelfand M, [et al.]. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause.* 2000, 7, 156-161.
- Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowej zastosowania estradiolu (Vagifem®) w schorzeniach uroginekologicznych. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 69-77.
- Simunic V, Banovic I, Ciglar S, [et al.]. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003, 82, 187-197.
- Bergman A, Karram M, Bhatia N. Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecol Obstet Invest.* 1990, 29, 211-213.
- Writing Group of WHI Investigators: Principal results from the WHI randomized, controlled trial. *JAMA.* 2002, 288, 321-333.
- Beral V. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003, 362, 419-427.
- Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (Eds.). Incontinence, 2nd International Consultation on Incontinence. Paris. July 1-3, 2001 (2nd ed.). London: Plymbridge Distribution Ltd.
- Whitehead M, Godfree V. Hormone replacement therapy – Your questions answered. Churchill Livingstone. 1992.
- Cardozo L, Staskin D: Textbook of female urology and urogynaecology. London: Taylor&Francis, A Martin Dunitz Book, 2001.

35. Martin P, Greaney M, Burnier A, [et al.]. Estradiol, estrone and gonadotropin levels after use of vaginal estradiol. *Obstet Gynecol.* 1984, 63, 441-444.
36. Landers J, Spelsberg T. New concepts in steroid hormone action: Transcription factors, proto-oncogenes, and the cascade model for steroid regulation of gene expression. *Crit Rev Eukaryotic Gene Expr.* 1992 21, 19-63.
37. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, [et al.]. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002, 99, 556-562.
38. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi M, [et al.]. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer.* 2005, 41, 2673-2681.
39. Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, [et al.]. A comparative study of an estradiol-releasing vaginal ring versus tibolone in postmenopausal women: a transvaginal color Doppler study. *Maturitas.* 1997, 27, 77-83.
40. Cicinelli E, Di Naro E, de Ziegler D. Placement of the vaginal 17beta-estradiol tablets in the inner or outer one third of the vagina affects the preferential delivery of 17beta-estradiol toward the uterus or periurethral areas, thereby modifying efficacy and endometrial safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 55-58.
41. Dugal R, Hesla K, Sordal T. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estril vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000, 79, 293-297.
42. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health.* 2002, 11, 857-877.
43. Mettler L, Olsen P. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas.* 1991, 14, 23-31.
44. Eriksen P, Rasmussen H. Low dose 17 beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992, 44, 137-144.
45. Vagifem 10 mcg Summary of Product Characteristics. Nov 2009.
46. Bachmann G, Lobo R, Gut R, [et al.]. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008, 111, 67-76.
47. Simon J, Nachtigall L, Gut R, [et al.]. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol.* 2008, 112, 1053-1060.
48. Santen R, Pinkerton J, Conaway M, [et al.]. Treatment of urogenital atrophy with low dose estradiol: preliminary results. *Menopause.* 2002, 9, 179-187.
49. van der Bijl P, van Eyk A, Thompson I. Permeation of 17beta-estradiol through human vaginal and buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998, 85, 393-399.
50. Pfisterer M, Griffiths D, Schaefer W, [et al.]. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women. *J Am Geriatr Soc.* 2006, 54, 405-412.
51. Kojima M, Kangawa K. Drug Insight: the functions of ghrelin and its potential as a multitargeted therapeutic hormone. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006, 2, 80-88.
52. Chu MC, Cosper P, Orio F et al. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-104
53. Rizk D, Fahim M. Ageing of the female pelvic floor: Towards treatment "a la carte" of the "geripause". *Int Urogynecol J.* 2008, 19, 455-458.
54. Robinson D, Cardozo L. The role of estrogen in female lower urinary tract dysfunction. *Urology.* 2003 62, 45-51.
55. Cardozo L, Wise B, Bennis C. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women. A double-blind placebo-controlled study. *J Obst Gyn.* 2001, 21, 383-385.
56. Zullo M, Plotti F, Calcagno M, [et al.]. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: A randomized clinical trial. *Menopause.* 2005, 12, 421-427.
57. Long C, Liu M, Hsu S, [et al.]. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2006, 85, 155-160
58. Tseng L, Wang A, Chang Y, [et al.]. Randomized comparison of Tolterodine with vaginal estrogen cream versus Tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn.* 2009, 28, 47-51.
59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, [et al.]. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause.* 2009, 16, 907-922.
60. Labrie F, Archer D, Bouchard C, [et al.]. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009, 5, 923-931.
61. ClinicalTrials.gov - last access 6.04.2012
62. Levine J. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gend Med.* 2011, 8 57-68.
63. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy dotyczące stosowania lokalnej terapii hormonalnej u kobiet w okresie menopauzy. *Przegląd Menopauzalny.* 2011, 4, 263-266.



XI KONGRES

POLSKIEGO TOWARZYSTWA MENOPAUZY i ANDROPAUZY

8 – 9 lutego 2013 r.

Krynica-Zdrój, Hotel Prezydent*****

I KOMUNIKAT

Szanowni Państwo, Koleżanki i Koledzy

W dniach 8-9 lutego przyszłego roku odbędzie się w Krynicy Górskiej IX Kongres Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy. Kongres poświęcony będzie najnowszym trendom w diagnostyce i terapii problemów zdrowotnych okresu menopauzy i andropauzy.

Tematy wiodące Zjazdu to:

- Standardy HTZ w 12 lat po WHI
- Najnowsze trendy w medycynie Anti-Aging – wskazówki dla praktyka
- Problemy uroginekologiczne okresu menopauzy
- Leczenie operacyjne pacjentki pomenopauzalnej – odrębności postępowania okołoperacyjnego
- Problemy psychosomatyczne po menopauzie (depresja, spadek libido, zaburzenia snu) – jak leczyć?
- Jak skutecznie zapobiegać zaburzeniom biocenozy pochwy po menopauzie?
- Antykoncepcja w okresie przejścia menopauzalnego – bezpieczeństwo, tolerancja, korzyści pozaantykonceptyjne
- Szkody jatrogenne hormonoterapii – jak zminimalizować ryzyko?
- Czy będziemy coraz rzadziej operować mięśniaki macicy?
- Suplementy diety po menopauzie – komu, co i w jakim celu?

Ambicją organizatorów jest aby połączyć najwyższej próby walory naukowe i szkoleniowe Zjazdu z możliwością relaksu w pięknej Krynicy. Zaproszenie do udziału w Kongresie przyjęło liczne grono wybitnych wykładawców.

Formularz zgłoszenia uczestnictwa i szczegóły dotyczące Kongresu znajdziecie Państwo na stronie

www.konferencje.magan.pl

Do zobaczenia w lutym 2013 w Krynicy!

Prof. zw. dr hab. Tomasz Paszkowski
Prezes PTMA