

Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych

Local use of estradiol (Vagifem) In Urogynecology – the statement of Polish Gynecological Society experts

Zespół ekspertów:

prof. dr hab. Kotarski Jan

dr hab. Nowak-Markwitz Ewa

prof. dr hab. Poręba Ryszard

prof. dr hab. Rechberger Tomasz

dr n. med. Tomaszewski Jacek

Niewydolność hormonalna jajnika wprowadza organizm kobiety w nowy etap jej życia biologicznego. Zdecydowana większość kobiet doświadczy w tym okresie uciążliwych, związanych z niedoborem estrogenów dolegliwości – zarówno wczesnych, głównie neurovegetatywnych, jak też późnych, związanych z zagrożeniami, jakie niosą mniej lub bardziej odległe następstwa hypoestrogenizmu: zmianami zanikowymi w obrębie układu moczowo-płciowego, zaburzeniami statyki narządu płciowego, nietrzymaniem moczu czy nawracającymi infekcjami dróg moczowych. O ile uciążliwe dolegliwości naczynioruchowe i psychoemocjonalne związane z okresem menopauzy ustępują lub zmniejszają się po upływie kilku lat, o tyle dolegliwości związane z atrofią urogenitalną wykazują tendencję do stopniowego nasilania się w miarę starzenia [82]. (Tabela I).

Dolegliwości na tle atrofi urogenitalnej mogą również zgłaszać pacjentki z endometriozą leczoną długotrwale farmakologicznie (leki antygonadotropowe, gestageny, analogi GnRH), z zaburzeniami endokrynologicznymi (I, III, V, VI i VII grupa wg klasyfikacji WHO), długotrwale karmiące pierś jak też leczone chirurgicznie, energią promienistą, chemo- lub hormonoterapią (SERM, SEEM, agoniści/antagoniści GnRH, inhibitory aromatazy) z powodu nowotworów złośliwych narządów płciowych i gruczołu piersiowego [82].

Symptomatologia dolegliwości urogenitalnych na tle niedoboru estrogenów

U pacjentek z niedoborami estrogenów nabłonek pokrywający tarczę części pochwowej szyjki macicy staje się delikatny i podatny na urazy. Śluzówka pochwy staje się cienka. Wysokość przedniego i tylnego słupa marszczek pochwowych zmniejsza się, co prowadzi do wygładzenia jej ścian. Wzrasta zasadowość wydzieliny pochwowej.

U kobiet po menopauzie odczyn wydzieliny pochwowej o wartości pH powyżej 5 koreluje z podwyższonym stężeniem FSH w surowicy krwi. Zmniejsza się produkcja wydzieliny pochwowej i śluzu szyjkowego. Może to być przyczyną krwawień podczas współżycia płciowego czy próby wprowadzenia wziernika podczas badania ginekologicznego [10, 69, 71, 82].

Suchość pochwy, wzrost pH wydzieliny pochwowej, zmiany jakościowe i ilościowe dotyczące flory zasiedlającej pochwę odpowiadają za zwiększoną podatność tego narządu na infekcje [14, 73, 91, 93].

Ze względu na bliskie sąsiedztwo dróg wyprowadzających mocz, przewlekłym infekcjom w pochwie towarzyszą zwykle stany zapalne cewki i pęcherza moczowego [71].

Zmianom zanikowym w pochwie towarzyszą świąd i pieczenie – objawy typowe dla podrażnienia tkanek [82, 90].

W nabłonku pochwy pojawiają się mikroszczeliny a u pacjentek aktywnych seksualnie drobne mechaniczne uszkodzenia. Są one przyczyną podrażnienia i/lub dyskomfortu bólowego. Ubytki śluzówki są bezpośrednią przyczyną zanikowego zarostowego zapalenia pochwy. Stan ten doprowadza do powstawania zlepień, przewężeń a nawet całkowitej obliteracji pochwy, głównie u niewspółżyjących płciowo kobiet [54, 66, 67].

Pacjentki zgłaszają istotne pogorszenie jakości życia płciowego lub nasilenie już istniejących zaburzeń związanych z odpowiedzią seksualną kobiety na etapie pożądania, podniecenia, orgazmu czy satysfakcji z kontaktów intymnych [70].

Zmiany w obrębie układu moczowego mogą odpowiadać za dysfunkcję związaną z zaburzeniami percepcji czuciowej przy oddawaniu moczu, zwiększeniem częstości mikcji, dyzuriami, nokturią oraz zaburzeniami trzymania moczu na tle parć naglających, wysiłkowej lub mieszanej postaci tej choroby [30, 77].

Niedobór estrogenów odpowiada za zmiany zanikowe w obrębie trójkąta pęcherza moczowego, obniżenie napięcia mięśniowego w obrębie struktur mięśniowo-łącznotkankowych przepony moczowo-płciowej, zaburzenia metabolizmu kolagenu oraz zmniejszenie aktywności układu α -adrenergicznego unerwiającego szyję pęcherza i zwieracz cewki moczowej [35, 63, 66].

Błona śluzowa cewki moczowej staje się cieńsza. Dochodzi do zmian wstecznych w obrębie podśluzówkowych spłotów naczyniowych. Odpowiada to za obniżenie ciśnienia śródcewkowego, elementu wspomagającego mechanizm zwieraczowy cewki moczowej [19].

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

Tabela I. Objawy/dolegliwości w zakresie układu moczowo-płciowego związane z niedoborem estrogenów [23, 29, 30, 31, 66, 67, 68, 82].

Pochwa	Pęcherz moczowy i cewka moczowa
<ul style="list-style-type: none"> • Suchość • Świąd • Pieczenie • Napięcie i ból • Zaburzenia ukrwienia • Niewystarczające nawilżanie • Utrata elastyczności • Skrócenie, włóknienie, zarostanie pochwy i/lub zwężenie wejścia do pochwy • Wygładzenie sklepień, zanikanie marszczek błony śluzowej pochwy, zniesienie talii szyjki macicy • Zcieńczenie, keratynizacja i wybroczyny w warstwie nabłonkowej • Dyspareunia • Podatność na uszkodzenia mechaniczne • Niekorzystny wpływ na procesy gojenia obrażeń mechanicznych i ran pooperacyjnych • Cytologia eksfoliatywna pochwy: nieprawidłowe indeksy kariopiknozy (EI) i dojrzewania (MI): zmniejszenie odsetka komórek warstwy powierzchniowej; wzrost odsetka komórek warstwy przypadkowej i pośredniej • Zmniejszenie zawartości glikogenu w komórkach nabłonka pochwy • Wypieranie fakultatywnej flory pochwy przez drobnoustroje patogenne • Wzrost pH pochwy powyżej wartości 5,0 • <i>Leukorrhoea</i> i/lub złowonna wydzielina • Naciekanie podścieliska przez limfocyty i komórki plazmatyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększone zaleganie moczu po mikcji w pęcherzu moczowym • Zmniejszona pojemność cystometryczna pęcherza moczowego • Obniżenie maksymalnego ciśnienia mięśnia wypieracza pęcherza moczowego podczas mikcji • Zmniejszenie proggu wrażliwości pęcherza moczowego na rozciąganie (pierwsze odczucie parcia) • Zmniejszenie ciśnienia zamknięcia cewki moczowej • Zmniejszenie ukrwienia spłotów żylnych okołocewkowych • Zmniejszenie przepływu cewkowego moczu • Cytologia eksfoliatywna cewki moczowej – pogorszenie indeksów kariopiknozy (EI) i dojrzewania (MI) • Zespół cewkowy • Objawy dyzuryczne • Nietrzymanie moczu • Nawracające infekcje dróg moczowych • Zaburzenia biosyntezy kolagenu w tkance łącznej okołocewkowej
Srom	Zaburzenia statyki narządu płciowego
<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej w wargach sromowych większych • Zmniejszenie rozmiarów, dehydratacja, sklejanie warg sromowych mniejszych • Skrócenie napletka i nadmierna ekspozycja łechtaczki pomiędzy wargami sromowymi mniejszymi • Dermatozy • Podatność na podrażnienia/ uszkodzenia chemiczne, mechaniczne oraz infekcje • Utrata włosów łonowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie/wpadanie ścian pochwy i/lub macicy • Zaburzenia biosyntezy kolagenu w łącznotkankowym aparacie zawieszającym narząd płciowy

Tylko 25% kobiet cierpiących z powodu atrofii sromu i pochwy zgłasza ten problem swojemu lekarzowi. Kobiety po menopauzie, pomimo istotnego pogorszenia jakości życia, uznają problemy zdrowotne na tle zaników w układzie moczowo-płciowym za naturalne, traktując swoje dolegliwości jako nieuchronnie związane z okresem starzenia. Z drugiej strony, personel medyczny nie zawsze wykazuje aktywność w kierunku informowania pacjentek o możliwościach terapeutycznych leczenia dolegliwości związanych z atrofią urogenitalną.

Miejscowa estrogenoterapia (ET) w schorzeniach uroginekologicznych

Estrogeny, podawane miejscowo lub systemowo, są od dawna wykorzystywane w leczeniu wymienionych powyżej stanów. Empiryczną podstawą do zastosowania estrogenowej terapii substytucyjnej w leczeniu dolegliwości uroginekologicznych jest obecność receptorów dla steroidów jajnikowych w tkankach narządu płciowego i miednicy mniejszej kobiety, zwłaszcza w obrębie ścian i przedsionka pochwy, cewki moczowej oraz sromu [5, 31, 56, 79, 92].

Głównym celem leczenia opartego na dopochwowym podawaniu estrogenów jest zniesienie lub złagodzenie uciążliwych dolegliwości urogenitalnych na tle ich niedoboru oraz odtworzenie i utrzymanie prawidłowych relacji anatomiczno-fizjologicznych w obrębie układu moczowo-płciowego przy braku lub jedynie minimalnym efekcie ogólnoustrojowym terapii.

Leczenie jest przeznaczone dla kobiet nie tolerujących lub nie mogących stosować estrogenów w terapii systemowej, zwłaszcza długotrwałej, a uskarżających się na dolegliwości związane z atrofią urogenitalną, bez dolegliwości neurovegetatywnych i czynników ryzyka schorzeń związanych z niedoborem estrogenów np. osteoporozą. Dotyczy to również aktywnych seksualnie kobiet po menopauzie niezadowolonych z uprzednio zalecanych im metod niehormonalnych. Jest to również opcja leczenia dla zdrowych kobiet stosujących hormonalną terapię systemową, ale zgłaszających brak poprawy w zakresie dolegliwości urogenitalnych i/lub dodatkowo obciążonych wywiadem w kierunku nowotworów estrogenoniezależnych.

W przypadku kobiet leczonych uprzednio z powodu nowotworów estrogenozależnych decyzja o zastosowaniu miejscowym estrogenoterapii powinna być podejmowana indywidualnie, po wyczerpującym omówieniu z pacjentką wszystkich aspektów dotyczących korzyści/ryzyka wynikających z takiego leczenia. Minimalna absorpcja systemowa niskich dawek estrogenów podawanych dopochwowo pozwala na rozważenie w tej grupie kobiet lokalnej terapii hormonalnej.

Wybór postaci farmakologicznej leku (estradiol, estriol, skoniugowane estrogeny), forma aplikacji dopochwowej (tabletki, globulki, insert, krem), zależy od indywidualnych preferencji pacjentki, nasilenia i typu dolegliwości urogenitalnych, szybkości ich ustępowania w trakcie leczenia oraz wiedzy i doświadczenia klinicznego lekarza. Jedynie w przypadku zmian zarostowych w pochwie, preferowana jest w pierwszym etapie ET w postaci kremu [82].

Nie opublikowano wiarygodnych danych dotyczących ograniczeń czasowych stosowania lokalnej ET.

Korzystny efekt terapeutyczny miejscowego podawania estrogenów zgłaszany jest przez 80-90% kobiet już po 4-6 tygodniach leczenia. Roczna terapia miejscowo podawanymi estrogenami uznawana jest za bezpieczną. Systemowe podawanie gestagenów w przedziałach sześciomiesięcznych u pacjentek leczonych dopochwowo niskodawkowanymi estrogenami w schemacie ciągłym nie jest aktualnie postępowaniem zalecanym ze względu na znikome ryzyko powstania rozrostów *endometrium* po miejscowej ET. Tego typu działanie było zalecane w przypadku stosowania wysokich dawek estradiolu (>0,5 mg E2/dobę).

Nie dysponujemy aktualnie wystarczającymi dowodami medycznymi potwierdzającymi korzyści wynikające z systematycznego nadzoru ultrasonograficznego dotyczącego pomiaru wysokości błony śluzowej macicy u asymptomatycznych kobiet stosujących lokalnie estrogeny. Jedynie u pacjentek otyłych, z nadciśnieniem, długotrwałe stosujących miejscową ET w wysokich dawkach, z plamieniami w wywiadzie, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych testów weryfikujących bezpieczeństwo terapii.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

Brak jest wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa lokalnej ET u pacjentek z obciążonym wywiadem w kierunku chorób zakrzepowo-zatorowych [15, 58, 76, 82].

Nie dysponujemy obecnie odpowiednio zweryfikowanymi dowodami, że estrogeny podawane miejscowo mają korzystny wpływ na poprawę komfortu życia u kobiet z nietrzymaniem moczu czy zaburzeniami statyki narządu płciowego. Jednak wiele danych wskazuje na to, że dopochwowe podawanie estrogenów w okresie przed i pooperacyjnym optymalizuje proces gojenia rany oraz zapobiega niektórym powikłaniom wynikającym z zastosowania implantów polipropylenowych.

Vagifem w terapii zmian zanikowych w obrębie układu moczowo-płciowego

Dopochwowa postać estradiolu jest efektywną opcją terapeutyczną w leczeniu zmian na tle atrofii urogenitalnej [51, 52].

Estradiol jest dobrze wchłaniany przez błonę śluzową pochwy, jednak mechanizm absorpcji estradiolu przez śluzówkę pochwy nie został dokładnie wyjaśniony [58].

Dopochwowa droga podawania estradiolu umożliwia zmniejszenie dawki terapeutycznej sterydu do wartości minimalnych (7,5-25µg) dzięki wyeliminowaniu efektu pierwszego przejścia na poziomie komórki wątrobowej [86]. Doskonale wchłanianie estradiolu przez śluzówkę pochwy może odpowiadać za przejściową fluktuację jego poziomu w surowicy krwi w pierwszych tygodniach terapii, zwłaszcza u pacjentek ze średnio-ciężką i ciężką postacią atrofii urogenitalnej. Z tego powodu zastosowanie dawek większych niż 100µg może powodować wzrost stężenia estradiolu w surowicy krwi do wartości obserwowanych po przezskórnej aplikacji równoważnej dawki 17-beta estradiolu.

Wzrost grubości nabłonka pochwy po leczeniu niskimi dawkami estradiolu paradoksalnie zmniejsza po 3-4 tygodniach terapii wchłanianie hormonu i stabilizuje jego poziom w surowicy krwi w zakresie wartości typowych dla menopauzy. Dopochwowe podanie estradiolu w dawce mniejszej niż 10µg dziennie nie powoduje zauważalnego wzrostu stężenia sterydu w surowicy krwi. Dawka ta jest powszechnie uznawana za optymalną dla schematu miejscowej terapii ciągłej [58].

Już po 3 tygodniach miejscowego leczenia estradiolem odnotowano poprawę dobrostanu nabłonka pochwy ocenianą zmniejszeniem odczynu pH wydzieliny pochwowej oraz technikami cytologii eksfoliatywnej. Dla komórek nabłonka cewki moczowej efekt ten był zaobserwowany dopiero po 12 tygodniach przyjmowania 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 10 pg/ml). Wysokość *endometrium* w analizowanych grupach była zbliżona i nie przekraczała wartości 5 mm, zarówno na początku jak i po 12 tygodniach badania. W grupie pacjentek stosujących dopochwowo 10µg estradiolu biopsaty błony śluzowej macicy wykazały jej atrofię [73].

Vagifem

Tabletka Vagifem zawiera 25,8µg półwodzianu estradiolu (estra-1,3,5 [10]trien-3,17 diol), co odpowiada ilości 25µg czystego hormonu. Vagifem podawany dwukrotnie w okresie tygodnia jest lekiem bezpiecznym. Stężenie estradiolu w surowicy kobiet (n=42) stosujących Vagifem 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 zmieniało się. Świadczy to o braku ogólnoustrojowego działania niskich dawek estradiolu podawanych miejscowo [51].

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 Vagifemu (średnio 72pmol/l; wartość przed rozpoczęciem terapii: 5 pmol/l).

Stężenie estradiolu uległo normalizacji w 4 tygodniu leczenia i nie przekraczało poziomu 35 pmol/l (średnio 16 pmol/l) [38].

Nie odnotowano wpływu dopochwowej terapii niską dawką estradiolu na wysokość endometrium, objętość macicy czy jej wymiar strzałkowy, ocenianych ultrasonograficznie [7].

W celu optymalizacji pożądanego efektu urogenitalnego jak też zminimalizowaniu ryzyka rozrostu błony śluzowej macicy tabletka Vagifemu powinna być umieszczana w 1/3 części dolnej części pochwy. W przypadku głębokiej insercji Vagifemu w okolice sklepień pochwy odnotowano w ultrasonografii dopplerowskiej zmiany unaczynienia narządu płciowego polegające na zwiększeniu przepływu krwi w tętnicach macicznych (zmniejszenie wskaźników pulsacji i oporu). Tabletka Vagifemu umieszczona w dolnej 1/3 części pochwy nie wpływała na parametry przepływu w tętnicach macicznych, natomiast odnotowano korzystną poprawę hemodynamiki krążenia w naczyniach okołocewkowych [16].

Po 14 dniach miejscowej terapii estradiolem w dawce 25µg odsetek komórek warstwy przypodstawnej pochwy, ocenianych w rozmazie cyto-hormonalnym, zmalał o blisko połowę podczas gdy komórek warstwy pośredniej i powierzchniowej wzrósł odpowiednio o 25% i 26%. Zbliżone rezultaty odnotowano także dla komórek nabłonka cewki moczowej. Świadczy to o korzystnym efekcie cytomorfologicznym niskiej dawki estradiolu na pochwę i dolny odcinek dróg wyprowadzających mocz [49, 50].

Porównując 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 odnotowanych u pacjentek stosujących CEE. W grupie kobiet otrzymujących estradiol akceptacja terapii była wyższa, a pacjentki częściej deklarowały chęć dalszego leczenia [65].

W grupie kobiet stosujących miejscowo estradiol rzadziej obserwowano krwawienia z macicy w porównaniu do kobiet leczonych CEE w postaci kremu. Pacjentki zdecydowanie preferowały miejscową ET w postaci tabletek lub pierścieni z estradiolem. Nie dysponujemy wiarygodnymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa długoterminowej miejscowej terapii estrogenami. Najlepiej udokumentowane badanie dotyczy dopochwowej postaci estradiolu stosowanej przez okres roku [18,58].

Histopatologiczna analiza fragmentów *endometrium* uzyskanych od pacjentek leczonych miejscowo estradiolem nie wykazała przypadków rozrostu tej tkanki w okresie 2 lat od rozpoczęcia terapii [45].

Vagifem w leczeniu nietrzymania moczu u kobiet

Istnieje wiele prac dotyczących zastosowania estrogenów w leczeniu nietrzymania moczu u kobiet, ale tylko nieliczne pozwalają na wyciągnięcie wiążących wniosków. W świetle regul medycyny opartej na faktach aktualna wiedza dotycząca roli estrogenów w leczeniu innych niż atrofia dolegliwości uroginekologicznych dostarcza nam niejednoznacznych lub wręcz sprzecznych informacji [76].

Znikoma ilość dobrze zaprogramowanych badań nie pozwala w chwili obecnej na jednoznaczne potwierdzenie lub zanegowanie ich rzeczywistej użyteczności klinicznej. Kontrowersyjne wydają się być zwłaszcza dane dotyczące wpływu systemowej terapii substytucyjnej i/lub lokalnie stosowanych hormonów estrogenowych na poprawę funkcjonowania mechanizmów kontrolujących trzymanie moczu.

Tabela II. Przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących miejscowego zastosowania estradiolu w schorzeniach uroginekologicznych [58, 82].

Piśmiennictwo /schemat terapeutyczny	Liczba pacjentek (n)	Czas trwania obserwacji (tyg.)	Efekt terapeutyczny
<p>Eriksen i Rasmussen [21]</p> <p>Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1 przez 14 dni potem 2 /tydzień) vs placebo</p>	n=164	12	<ul style="list-style-type: none"> Większość kobiet stosujących estradiol zgłosiło ustąpienie lub poprawę zgłaszanych dolegliwości na tle średniej lub ciężkiej atrofii urogenitalnej po 14 dniach leczenia, zwłaszcza w zakresie skarg dotyczących: <ul style="list-style-type: none"> – suchości, – pieczenia, – dyspareunii, – dolegliwości dyzurycznych. W odróżnieniu od pacjentek przyjmujących estradiol, kobiety z grupy kontrolnej częściej rezygnowały z udziału w badaniu z powodu braku poprawy w łagodzeniu dolegliwości urogenitalnych.
<p>Mikkelsen i wsp. [46]</p> <p>Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1 przez 21 dni) vs placebo</p>	n=43	3	<ul style="list-style-type: none"> Estradiol w dawce 25 µg podawany przez 21 dni w okresie przedoperacyjnym istotnie zmniejszał częstość infekcji pęcherza moczowego po zabiegu operacyjnym. Nie wykazano wpływu przedoperacyjnej terapii estradiolem na częstość zakażeń układu moczowego, nawrót wypadania narządu płciowego lub dolegliwości związanych z nietrzymaniem moczu w odległym okresie obserwacji (3 lata) pooperacyjnej.
<p>Simunic i wsp. [77]</p> <p>Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1 przez 14 dni potem 2 /tydzień) vs placebo</p>	n=1612	48	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentek stosujących miejscowo estradiol wykazano istotną poprawę ocenianych wykładników atrofii urogenitalnej w stosunku do dolegliwości zgłaszanych na początku badania. Zwiększenie pojemności cystometrycznej pęcherza moczowego. Zwiększenie objętości pęcherza moczowego, przy której pacjentka zgłaszała pierwszą potrzebę mikcji i/lub silnego parcia na mocz. Zmniejszenie aktywności skurczowej mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Rzadkie działania niepożądane. Potwierdzono bezpieczeństwo dopochwowej terapii estradiolem na <i>endometrium</i>. Wysokość <i>endometrium</i> u pacjentek stosujących estradiol i <i>placebo</i> wynosiła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> – miesiąc 0: 3,1 vs 3,2 – miesiąc 12: 2,9 vs 3,0 Poziom estrogenów w krążeniu systemowym mieścił się w zakresie normy dla okresu menopauzy (dla pacjentek stosujących estradiol i <i>placebo</i>) i wynosił odpowiednio (pg/ml): <ul style="list-style-type: none"> – miesiąc 0: 15,7 i 14,2 – miesiąc 4: 17,3 i 15,1 – miesiąc 12: 15,5 i 13,8
<p>Nilson i Heimer [49]</p> <p>Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg lub 10µg (1 x 1 przez 14 dni)</p>	n=24	2	<ul style="list-style-type: none"> Odnotowano poprawę parametrów cytomorfologicznych nabłonka pochwy dla obu dawek estradiolu. W przypadku nabłonka cewki moczowej efekt ten dotyczył jedynie dawki 25µg estradiolu. Efekt systemowy dopochwowej postaci estradiolu zależał od dawki i był silniej wyrażony w przypadku ciężkiej atrofii urogenitalnej. Po 14 dniach terapii miejscowej odnotowano istotne zmniejszenie wchłaniania badanych dawek estradiolu przez nabłonek pochwy. Efekt ten był skorelowany z poprawą parametrów cytomorfologicznych pochwy. Surowicze stężenie estronu i gonadotropin mieściło się w zakresie normy dla okresu menopauzy. Dobra tolerancja leczenia, poprawa klinicznych i subiektywnych wykładników dobrostanu pochwy dotyczyły obu badanych dawek estradiolu.
<p>Dugal i wsp. [20]</p> <p>Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1 przez 14 dni potem 2/tydzień) vs estriol – tabl. dopochwowe a 0,5g</p>	n=96	24	<ul style="list-style-type: none"> Zbliżona efektywność dopochwowych postaci estradiolu i estriolu w łagodzeniu dolegliwości na tle atrofii urogenitalnej, zwłaszcza: <ul style="list-style-type: none"> – podrażnienia, – pieczenia, – dyspareunii. W porównaniu z estriolem, estradiol był mniej efektywny w łagodzeniu dolegliwości związanych z uczuciem suchości w pochwie. Dopochwowa postać estradiolu była lekiem lepiej tolerowanym, o łatwiejszej technice aplikacji i korzystniejszych odczuciach ze strony pacjentek dotyczących dyskomfortu higienicznego związanego z leczeniem.

Tabela II. Przegląd randomizowanych badań klinicznych (c.d.).

			<ul style="list-style-type: none"> • W grupie pacjentek z nietrzymaniem o moczu stosujących estradiol odsetek kobiet zgłaszających poprawę kontroli trzymaniu moczu był 11 razy większy niż u kobiet leczonych estriolem. Żadna z kobiet przyjmujących estradiol nie wymagała stosowania wkładek higienicznych w porównaniu z 14 pacjentkami (29%) leczonymi estriolem. • W grupie kobiet leczonych estradiolem po 14 dniach terapii odnotowano wyższe endometrium w porównaniu do grupy przyjmującej globulki z estriolem (odpowiednio: 1,1 mm vs 0,5mm). Objaw ten miał charakter czasowy a powrót do wyjściowej wysokości endometrium zaobserwowano po zmianie schematu terapeutycznego na dwie aplikacje tygodniowo. • Poziom estrogenów w krążeniu systemowym mieścił się w zakresie normy dla okresu menopauzy i był zbliżony w obu grupach badanych (tydzień 0, 2, 12 i 24: <30 pg/ml).
Rioux i wsp. [65] Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1 przez 14 dni potem 2 /tydzień) vs skoniugowane estrogeny (CEE) – krem (2,0g) a 1,25mg/dawkę/dobę przez 3-4 tygodnie	n=159	24	<ul style="list-style-type: none"> • Zbliżona skuteczność terapeutyczna dopochwowych postaci estradiolu oraz skoniugowanych estrogenów w łagodzeniu dolegliwości na tle atrofii pochwy, zwłaszcza: <ul style="list-style-type: none"> – podrażnienia, – suchości, – dyspareunii. • Bezpieczeństwo terapii (proliferacja <i>endometrium</i>) było wyższe w grupie kobiet stosującej estradiol w porównaniu do pacjentek przyjmujących CEE w postaci kremu. • U pacjentek stosujących krem dopochwowy z CEE odnotowano wyższe stężenia estradiolu w surowicy krwi oraz częstsze epizody rozrostów <i>endometrium</i> i nieprawidłowych krwawień z dróg rodnych w trakcie oraz po zakończeniu terapii. • Pacjentki leczone dopochwową postacią estradiolu rzadziej zgłaszały działania niepożądane związane z systemowym działaniem leku. • Dopochwowa postać estradiolu była, w porównaniu z kremem CEE, lekiem lepiej tolerowanym. • Odsetek pacjentek rezygnujących ze stosowania miejscowych estrogenów był niższy w grupie przyjmującej estradiol.
Manonai i wsp. [43] Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg (1 x 1/dobę) vs skoniugowane estrogeny (CEE) – krem (1,0g) a 0,625mg/dawkę/dobę	n=53	12	<ul style="list-style-type: none"> • Po 4 tygodniach leczenia odnotowano zbliżoną efektywność kliniczną obu form terapii na dobrostan pochwy mierzony wskaźnikiem maturacji i odczynem pH wydzieliny pochwowej. • Miejscowa terapia kremem z CEE była efektywniejsza od aplikacji estradiolu w łagodzeniu objawów atrofii pochwy, zwłaszcza: <ul style="list-style-type: none"> – suchości, – dyspareunii. • Bezpieczeństwo terapii estradiolem na błonę śluzową macicy było porównywalne do odnotowanego w grupie leczonej CEE w postaci kremu. W badaniu odnotowano jedynie 2 przypadki <i>endometrium</i> proliferacyjnego. • Dopochwowa postać estradiolu była, w porównaniu z kremem CEE, lekiem lepiej tolerowanym przez pacjentki.
Weisberg i wsp. [89] Estradiol - tbl dopochwowe a 25µg vs estradiol pierścień dopochwowy (7,5 ug/dobę)	n=185	48	<ul style="list-style-type: none"> • Efektywność kliniczna obu form terapii estradiolem na dobrostan pochwy i łagodzenie dolegliwości/objawów atrofii urogenitalnej była zbliżona. • Ocena cytohormonalna nabłonka pochwy wykazała porównywalny efekt w zakresie proliferacji warstwy powierzchniowej. • Nie wykazano niekorzystnego wpływu badanych postaci estradiolu na wysokość <i>endometrium</i>. W grupie stosującej EString, w przeciwieństwie do kobiet (n=4) stosujących Vagifem, nie odnotowano epizodów plamień. • Średnie stężenie estradiolu i estronu w surowicy krwi pacjentek stosujących Vagifem lub EString było wyższe niż u kobiet nieleczonych, ale mieściło się w zakresie wartości fizjologicznych dla okresu menopauzy.
Mattsson i wsp. [44] Estradiol – tabl. dopochwowe a 25µg lub 50µg (1 x 1 przez 21 dni potem 2 /tydzień przez 3 tygodnie).	n=20	9	<ul style="list-style-type: none"> • Nie potwierdzono wpływu wysokości dawki estradiolu na parametry cytologii eksfoliatywnej nabłonka pochwy. Po 3 tygodniach leczenia odnotowano poprawę wskaźników kariopyknozy dla dawek 25µg i 50µg, odpowiednio o 34,7% i 39,2%. Po 3 tygodniach od zakończenia terapii indeks kariopyknozy zmniejszył się odpowiednio do wartości 20,9% i 22,7% • Nie odnotowano stymulującego wpływu estradiolu w dawce 25µg na błonę śluzową macicy, podczas gdy u 1 kobiety stosującej lek w dawce 50µg wykazano aktywność proliferacyjną.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

Większość badań dotyczących działania estrogenów na struktury miednicy mniejszej należy do grupy analiz obserwacyjnych. Dodatkowo sytuację komplikuje fakt, że w badaniach oceniano różne typy estrogenów, podawane odmiennymi drogami, w różnych postaciach, dawkach i schematach leczniczych o różnym czasie trwania. O ile podawanie estrogenów prowadzi do złagodzenia lub ustąpienia dolegliwości związanych ze zmianami zanikowymi w obrębie pochwy i sromu, to w większości badań nie wykazano istotnych różnic po zastosowaniu lokalnej lub systemowej ET na poprawę jakości życia pacjentek z wysiłkową lub nagłą formą nietrzymania moczu. Nie potwierdzono w sposób obiektywny wpływu ET na ilość i objętość niekontrolowanych ucieczek moczu. Odnotowano, co prawda wzrost wartości ciśnienia zamykającego cewkę moczową, ale istotne podwyższenie tego parametru potwierdzono tylko w jednym badaniu.

Warto jednak odnotować fakt, że w kilku analizach wykazano korzyści wynikające ze skojarzonego podawania estrogenów i agonistów receptora α -adrenergicznego, który to schemat terapeutyczny poprawiał odczucia kobiet związane z kontrolą nad trzymaniem moczu. Lokalna ET i systematyczne ćwiczenia mięśni dna miednicy mniejszej, w subiektywnej ocenie leczonych, przynoszą zauważalną poprawę w zakresie redukcji epizodów ucieczek moczu u pacjentek z łagodną postacią wysiłkowego nietrzymania moczu. W przypadku kobiet leczonych z powodu parć nagłych odczucia chorych, co do efektywności terapii hormonalnej nie były jednoznaczne.

Wykazano, co prawda subiektywną poprawę w redukcji dolegliwości związanych z nieprawidłową funkcją wypieracza pęcherza moczowego i zmniejszenie liczby mikcji, ale różnice te nie były statystycznie istotne w porównaniu do kobiet otrzymujących *placebo*. Co więcej, niekiedy wręcz odnotowano zwiększenie odsetka chorych, u których doszło do nasilenia dolegliwości związanych z nietrzymaniem moczu. Dotyczyło to zwłaszcza kobiet starszych, przyjmujących sterydy jajnikowe systemowo. Konsekwencją takiego stanu rzeczy jest brak rekomendacji dla leczenia estrogenami objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego [66, 67, 68, 83].

Z teoretycznego punktu widzenia zastosowanie estrogenów w terapii wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) u kobiet polega na wykorzystaniu ich pożądanego efektu na struktury układu moczowo-płciowego, zwłaszcza na okołocewkową produkcję kolagenu oraz poprawę wartości ciśnienia zamykającego cewkę moczową.

Tabela III. Wpływ estrogenów na metabolizm kolagenu
[2, 9, 12, 17, 22, 33, 36, 47, 48, 60, 61, 62, 85].

Wpływ estrogenów na metabolizm kolagenu	
Hypoestrogenizm	Estrogenowa terapia zastępcza
<ul style="list-style-type: none"> Deficyt kolagenu w aparacie więzadłowym przepony moczowo-płciowej i tkance łącznej okołocewkowej. 40% redukcja zawartości hydroksyproliny u kobiet z wysiłkową formą nietrzymania moczu. Ścisła korelacja pomiędzy zawartością kolagenu a ciśnieniem zamykającym cewkę moczową. 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywacja ekspresji genu kolagenu. Stymulację produkcji kolagenu włóknikowego w elementach powięziowych miednicy mniejszej (powieź łożonowo-cewkowa). Wzrost biosyntezy kolagenu w tkance łącznej okołocewkowej.

U kobiet cierpiących z powodu wysiłkowej formy nietrzymania moczu odnotowano zaburzenia dotyczące syntezy i całkowitej zawartości kolagenu włóknikowego w skórze, więzadle obłym, nabłonku pochwy i powięzi łożonowo-cewkowej [22, 36, 47, 48, 60, 61, 62, 85].

Liczne obserwacje wskazują na istotną rolę estrogenów w regulacji aktywności proteaz odpowiedzialnych za degradację kolagenu. Estrogeny poprzez wpływ na aktywność kolagenolityczną komórek tkanki łącznej regulują fazę „remodelingu” procesu gojenia rany [11, 12, 13].

Estrogeny stymulują aktywność metaloproteinaz i zwiększają obrót metaboliczny kolagenu w obrębie miednicy mniejszej [36, 48]. Estradiol zwiększa ekspresję cystatyny C w fibroblastach oraz komórkach mięśniowych gładkich pochwy - białka będącego inhibitorem proteiny cysteiny, enzymu odgrywającego istotną rolę w przebudowie macierzy pozakomórkowej. Wysoka zawartość cystatyny C zwiększa wytrzymałość biomechaniczną pochwy i może opóźnić wystąpienie lub łagodzić stopień nasilenia zaburzeń statyki pochwy i podparcia cewki moczowej [78].

Wykazano korelację pomiędzy całkowitą zawartością kolagenu w skórze a wartościami ciśnienia zamykającego cewkę moczową: w spoczynku i podczas wykonywania próby kaszlowej [87].

Jackson i wsp. [35] zaobserwowali niejednoznaczny wpływ doustnej estrogenowej terapii zastępczej na aktywność metaboliczną tkanki łącznej pochwy u kobiet z WNM. Dopiero po sześciu miesiącach przyjmowania estradiolu odnotowano wzrost stężenia biochemicznych markerów świadczących o pobudzeniu procesów związanych z produkcją kolagenu *de novo*. Jednak całkowita zawartość kolagenu w pochwie u kobiet z WNM zmniejszyła się [36].

Interesującą opcją terapeutyczną w leczeniu nietrzymania moczu może być jednoczesne miejscowe zastosowanie estrogenów np. estradiolu, ze środkami działającymi na receptory cholinergiczne oraz α -adrenergiczne. Stymulacja tych receptorów w komórkach mięśniowych gładkich cewki oraz pęcherza moczowego odpowiada za ich skurcz. Powoduje to podwyższenie napięcia w komórkach mięśniowych gładkich cewki moczowej i splotów okołocewkowych a przez to podwyższenie wartości ciśnienia zamykającego cewkę. Wykazano, że miejscowe podanie estrogeny w połączeniu z fenylpropanolaminą daje efekt zdecydowanie lepszy zarówno w ocenie subiektywnej jak i obiektywnej poprawy trzymanie moczu, w porównaniu do zastosowania tylko samego estrogeny lub fenylpropanolaminy [3, 32].

Inną alternatywną metodą leczenia WNM jest dopochwowe stosowanie estradiolu z jednoczesnym wdrożeniem programu ćwiczeń mięśni dna miednicy. Wykazano, bowiem, że tego typu postępowanie lecznicze, w odczuciu pacjentek było bardziej efektywne klinicznie w porównaniu z samymi ćwiczeniami Kegela [34].

Z teoretycznego punktu widzenia dopochwowa postać estradiolu w połączeniu z preparatami antycholinergicznymi może być użyteczna w leczeniu nagłej postaci nietrzymania moczu. Dzięki podwyższeniu progu wrażliwości pęcherza na rozciąganie estrogeny zwiększają funkcjonalną pojemność pęcherza moczowego. Podobnie jak w przypadku wysiłkowej i mieszanej formy nietrzymania moczu jedynie kilka dobrze zaprogramowanych badań pozwala na rzeczywistą ocenę efektywności stosowania estrogenów w nagłej formie nietrzymania moczu.

W grupie 110 kobiet stosujących miejscowo estradiol w postaci tabletek dopochwowych odnotowano istotną redukcję parć nagłych, najprawdopodobniej poprzez odwrócenie zmian atroficznych dotyczących dolnego odcinka dróg moczowych [4].

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie douchowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

Vagifem w leczeniu nawracających zapaleń dróg moczowych

Nawracające infekcje dróg moczowych u kobiet w okresie menopauzy dotyczą niemal co piątej pacjentki [6, 72]. Nieprawidłowe opróżnianie pęcherza moczowego, zaleganie moczu po mikcji, nietrzymanie moczu i stolca przy nieprawidłowych nawykach higienicznych starszych kobiet – to najczęstsze przyczyny sprawcze tej patologii.

Istotnym czynnikiem predestynującym do podwyższenia ryzyka stanów zapalnych cewki moczowej i pęcherza moczowego są zmiany w ekosystemie pochwy wynikające ze zmniejszenia liczby pałeczek kwasu mlekowego oraz wzrostu pH wydzieliny pochwowej. Zmniejszenie liczby pałeczek kwasu mlekowego umożliwia niekontrolowane namnażanie bakterii Gram dodatnich – drobnoustrojów powszechnie uznawanych za silne uropatogeny. U kobiet po menopauzie z nawracającymi zakażeniami układu moczowego w wywiadzie zalecanym leczeniem uzupełniającym postępowanie chemioterapeutyczne jest miejscowa estrogenoterapia, o ile nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania. Komitet nadzorujący badania nad stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej w leczeniu zaburzeń uroginekologicznych (HUT - *Hormones and Urogenital Therapy Committee*) rekomenduje douchowe stosowanie estrogenów w leczeniu nawracających infekcji dróg moczowych w okresie menopauzy jako efektywne klinicznie i w pełni uzasadnione naukowo [18, 40, 53, 66, 67, 68, 80, 82].

Estrogeny prowadzą do przywrócenia prawidłowego ekosystemu pochwy, co jest teoretyczną podstawą ich stosowania w prewencji nawracających stanów zapalnych dróg moczowych w okresie menopauzy. Do dzisiaj w literaturze przedmiotu opublikowano pięć randomizowanych badań dotyczących tego problemu.

W największym ze wspomnianych badań, po 36 tygodniach od zastosowania douchowego systemu uwalniającego estradiol odnotowano dwukrotne zmniejszenie ryzyka infekcji w grupie stosującej estrogeny w porównaniu do kobiet przyjmujących placebo [8, 29, 30, 31, 39, 59].

Mikkelsen i wsp. [46] wykazali korzystny efekt douchowej terapii estradiolem przed planowanym zabiegiem operacyjnym na zmniejszenie odsetka zakażeń dolnego odcinka dróg wyprowadzających mocz w okresie rehabilitacji pooperacyjnej.

U młodych kobiet stosujących długotrwale tabletkę antykoncepcyjną, z nawracającymi zakażeniami dolnych dróg moczowych, miejscowa terapia estrogenami poprawiając ukrwienie okolicy szyi pęcherza moczowego, stan nabłonka pęcherza moczowego i cewki moczowej oraz zmniejsza ryzyko nawrotów infekcji urogenitalnych [57].

Vagifem w miejscowej terapii pacjentek zakwalifikowanych do zabiegów uroginekologicznych

Wytoczne towarzystw ICS (*International Continence Society*), ICI (*International Consultation on Incontinence*) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego rekomendują miejscowe zastosowanie estrogenów u kobiet w przypadku zmian atroficznych w obrębie pochwy jako postępowanie obligatoryjne zarówno w okresie przed jak i po zabiegu operacyjnym, szczególnie w przypadku użycia syntetycznych materiałów chirurgicznych [52, 81].

Z punktu widzenia uroginekologii operacyjnej ewidentną korzyścią z miejscowej terapii estrogenami w okresie przed i pooperacyjnym jest zwiększenie grubości błony śluzowej pochwy oraz korzystny efekt dotyczący ukrwienia ścian narządu. Normalizacja odczynu pH poniżej wartości 5,0, odtworzenie/utrzymanie prawidłowej biocenozy pochwy, zapobieganie infekcjom w obrębie układu moczowo-płciowego oraz lepsza waskularyzacja struktur miednicy mniejszej optymalizuje proces gojenia rany pooperacyjnej i poprawia krótko oraz długoterminowe wyniki leczenia uroginekologicznego [24, 26, 27, 42, 46].

Oceny stopnia estrogenizacji pochwy (cytologiczne wykładniki atrofii, ocena odczynu pH wydzieliny pochwowej) należy dokonać już na etapie wizyty inicjującej, jeszcze przed kwalifikacją chorej do postępowania zabiegowego. Po potwierdzeniu cytologicznych wykładników atrofii i/lub związanych z nią dolegliwości zaleca się rozpoczęcie miejscowej terapii estrogenowej oraz ponowną ocenę stopnia nasilenia atrofii pochwy po upływie 6 tygodni. W przypadku potrzeby szybkiego przygotowania pacjentki do zabiegu operacyjnego należy zastosować miejscową hormonoterapię opartą na douchowej postaci estradiolu przez okres co najmniej 14 dni [81].

Rola estrogenów w mechanizmach warunkujących odpowiedź organizmu na uraz i gojenie rany w okresie pooperacyjnym nie została wyjaśniona. Prawdopodobnie hormony te odgrywają rolę immunomodulatorów optymalizujących zjawiska naprawy tkankowej. Wykazano zależne od stężenia estrogenów obniżenie całkowitej puli limfocytów T w okolicy rany pooperacyjnej. Prawdopodobnie efekt ten jest związany z supresją uwalniania białka JE/MCP-1 przez monocyty krwi obwodowej i ograniczeniem rekrutacji oraz aktywacji makrofagów w uszkodzonych tkankach, a więc zmniejszeniem odczynu zapalnego wokół rany [37].

U kobiet w miarę ich starzenia biologicznego obserwuje się trend wydłużenia czasu i/lub częstości powikłań dotyczących gojenia rany pooperacyjnej. Efekt ten może być zmniejszony lub odwrócony przez miejscową ET. Ashcroft i wsp [2] wykazali, że miejscowe podanie estrogenów prowadziło do intensyfikacji procesów regeneracyjnych i poprawy dobrostanu rany pooperacyjnej. Odnotowano zwiększenie wytrzymałości biomechanicznej rany po terapii estrogenami [11, 74].

Miejscowe podawanie estrogenów w okresie okołopooperacyjnym ma istotne znaczenie pod kątem profilaktyki odrzucenia implantu we wczesnym lub odległym okresie pooperacyjnym. Jak wykazały badania wczesne powikłania infekcyjne (14-21 dzień od zabiegu), prowadzące często do erozji/ekstruzji implantu, są rzadką, ale wielce niepożądaną komplikacją operacji z użyciem materiałów protezujących. Prawidłowa estrogenizacja nabłonka pochwy, zasiedlenie tego narządu bakteriami fakultatywnymi produkującymi kwas mlekowy i nadtlenek wodoru jeszcze przed postępowaniem zabiegowym to klucz do sukcesu klinicznego [55, 64, 84].

W przypadku wystąpienia erozji postępowanie zależy od wielkości i umiejscowienia uszkodzenia, rodzaju zastosowanej siatki oraz obecności lub braku wykładników infekcji. Leczenie najczęściej polega na usunięciu wystającej do światła pochwy siatki i/lub zastosowaniu antybiotyku o szerokim *spectrum* działania oraz estrogenów podawanych lokalnie [1, 28, 64, 84].

W przypadku erozji pochwy na powierzchni nie przekraczającej 0,5cm² estrogenoterapia miejscowa pozwala uzyskać całkowite wyleczenie pacjentki bez konieczności interwencji chirurgicznej. Efekt terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu trzech miesięcy leczenia zachowawczego [41].

Po zastosowaniu implantów multiflamentowych, przy współistnieniu infekcji należy zawsze dążyć do usunięcia całego grafu, ponieważ tylko takie postępowanie uchroni pacjentkę od nawrotów [25, 64, 84, 88].

Podsumowanie

Miejscowe podawanie estradiolu jest ważną opcją terapeutyczną u kobiet z dolegliwościami na tle schorzeń uroginekologicznych, zwłaszcza w przypadkach atrofii urogenitalnej. Ta droga podawania estradiolu pozbawiona jest niekorzystnych efektów długotrwałej terapii systemowej.

Douchowe stosowanie estradiolu powinno być postępowaniem obligatoryjnym u kobiet przed planowymi zabiegami operacyjnymi z powodu defektów statyki narządu płciowego i/lub wysiłkowej formy nietrzymania moczu.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

Miejscowe zastosowanie estrogenów w okresie przed i pooperacyjnym, z punktu widzenia chirurga-uroginekologa, poprawia funkcję tkanek układu moczowo-płciowego w zakresie mechanizmów warunkujących optymalne przygotowanie struktur anatomicznych do procedur zabiegowych, gojenia rany, biosyntezy kolagenu i białek macierzy pozakomórkowej, integracji materiałów chirurgicznych z otaczającymi tkankami oraz zmniejsza ryzyko odrzucenia implantu.

U pacjentek poddanych operacyjnej korekcji narządu płciowego na łe wad rozwojowych miejscowo podawany estradiol optymalizuje efekt rekonstrukcyjny uzyskany po leczeniu zabiegowym.

Wskazania do leczenia preparatem Vagifem

- Objawy atrofii urogenitalnej (suchość, dyspareunia, podrażnienia, świąd) u kobiet, które nie chcą stosować lub nie mają wskazań do systemowej HTZ.
- Jako uzupełnienie systemowej niskodawkowej HTZ u kobiet z objawami atrofii urogenitalnej.
- Nawracające zakażenia układu moczowego po menopauzie.
- Zaburzenia statyki dna miednicy u kobiet, które nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne.
- Wysiłkowe nietrzymanie moczu u kobiet, które nie kwalifikują się lub nie wyrażają zgody na leczenie operacyjne.
- Jako przygotowanie przedoperacyjne u chorych zakwalifikowanych do leczenia z powodu nietrzymania moczu lub/i zaburzeń statyki dna miednicy.
- W postępowaniu uzupełniającym po operacjach zaburzeń statyki lub/i nietrzymania moczu, szczególnie po zastosowaniu siatek i taśm
- W postępowaniu pooperacyjnym po histerektonii u kobiet po menopauzie.
- U pacjentek po menopauzie z makroskopowo prawidłową szyjką macicy i rozpoznaniem ASCUS lub Pap IIIA w przygotowaniu do powtórnego pobrania rozmazu (codziennie przez 14 dni).

Dawkowanie

Preparat Vagifem stosuje się codziennie przez 14 dni, a następnie prowadzi się leczenie podtrzymujące aplikując tabletki dwa razy w tygodniu. Lek należy zakładać do 1/3 dolnej części pochwy.

Przeciwwskazania

Nie zaleca się stosowania preparatu Vagifem u kobiet z:

- nadwrażliwością na lek,
- krwawieniem z pochwy o nieustalonej etiologii,
- rozpoznany lub przebyty nowotwór estrogenozależny,
- rozpoznany lub przebyty zapaleniem żył,
- rozpoznaną lub przebytą chorobą naczyń wieńcowych lub CUN,
- ostrą lub przewlekłą niewydolnością wątroby,
- aktualnie widoczną żółtaczką lub żółtaczką przebytą w ciąży,
- porfirią, zespołem Rotor, Dubin-Johnsona,
- otosklerozą.

Kraków, 1 grudnia 2007r.

Piśmiennictwo

1. Amundsen C, Flynn B, Webster G. Urethral erosion after synthetic and nonsynthetic pubovaginal slings: differences in management and continence outcome. *J Urol*. 2003, 170, 134-137.
2. Ashcroft G, Dodsworth J, van Bostel E, [et al.]. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta 1 levels. *Nat Med*. 1997, 3, 1209-1215.
3. Beisland H, Fossberg E, Moer A, [et al.]. Urethral sphincter insufficiency in postmenopausal females: treatment with phenylpropanolamine and estriol separately and in combination. A urodynamic and clinical evaluation. *Urol Int*. 1984, 39, 211-216.
4. Bennes C, Wise B, Cutner A, [et al.]. Does low dose vaginal oestradiol improve frequency and urgency in postmenopausal women? *Maturitas*. 1992, 15, 121-127.
5. Blakeman P, Hilton P, Bulmer J. Cellular proliferation in the female lower urinary tract with reference to oestrogen status. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001, 108, 813-816.
6. Boos K, Hextall A, Cardozo L, [et al.]. Lower urinary tract symptoms and their impact on women with anorexia nervosa. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 501-504.
7. 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.
8. Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral estriol treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1987, 14, 33-38.
9. Brincat M, Moniz C, Studd J, [et al.]. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *BMI*. 1983, 287, 1337-1338.
10. Caillouette J, Sharp C Jr, Zimmerman G, [et al.]. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 176, 1270-1277.
11. Calvin M, Dyson M, Rymer J, [et al.]. The effect of ovarian hormone deficiency on wound contraction in a rat model. *Br J Obstet Gynecol*. 1998, 105, 223-227.
12. Calvin M. Oestrogens and wound healing. *Maturitas*. 2000, 34, 195-210.
13. Calvin M. Ovarian hormone deficiency and wound healing. *Int Congress Series*. 2002, 1229, 179-185.
14. Carranza-Lira S, Fragoso-Diaz N, MacGregor-Gooch A, [et al.]. Vaginal dryness assessment in postmenopausal women using pH test strip. *Maturitas*. 2003, 45, 55-58.
15. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, [et al.]. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005, 52, suppl. 1, S46-S52.
16. Cicinelli E, Di Naro E, De Ziegler M, [et al.]. 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.
17. Clark A, Slayden Od D, Hettrich K, [et al.]. Estrogen increases collagen I and III mRNA expression in the pelvic support tissues of the rhesus macaque. *AJOG* 2005, 192, 1523-1529.
18. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health*. 2002, 11, 857-877.
19. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, [et al.]. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause*. 2004, 11, 49-56.
20. Dugal R, Hesla K, Sordal T, [et al.]. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000, 79, 293-297.
21. Eriksen P, Rasmussen H. Low-dose 17beta-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992, 44, 137-144.
22. Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, [et al.]. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol*. 1994, 84, 583-586.
23. Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina. *Arch Gynecol Obstet*. 2006, 273, 195-202.
24. Galhardo C, Soares J Jr, Simoes R, [et al.]. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006, 33, 85-89.
25. Glavind K, Sander P. Erosion, defective healing and extrusion after tension-free urethropexy for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc*. 2004, 15, 179-182.
26. Gorodeski G, Hopfer U, Liu C, [et al.]. Estrogen acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via the apical membrane of vaginal-ectocervical epithelial cells. *Endocrinology*. 2005, 146, 816-824.
27. Gorodeski G. Aging and estrogen effects on transcervical-transvaginal epithelial permeability. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005, 90, 345-351.
28. Hammad F, Kennedy-Smith A, Robinson R. Erosions and urinary retention following polypropylene synthetic sling: *Australasian survey*. *Eur Urol*. 2005, 47, 641-647.
29. 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.
30. Hextall A, Cardozo L. The role of estrogen supplementation in lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc*. 2001, 12, 258-261.
31. Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas*. 2000, 36, 83-92.
32. Hilton P, Tweddel A, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha adrenergic stimulation in genuine stress incontinence. *Int Urogynecol J*. 1990, 12, 80-86.

Stanowisko zespołu ekspertów PTG w sprawie dopochwowego zastosowania estradiolu (Vagifem) w schorzeniach uroginekologicznych.

33. Holland E, Studd J, Mansell J, [et al.]. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of oestrogenic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol.* 1994, 83, 180-183.
34. Ishiko O, Hirai K, Sumi T, [et al.]. Hormone replacement therapy plus pelvic floor muscle exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomized, controlled trial. *J Reprod Med.* 2001, 46, 213-220.
35. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol.* 2002, 109, 339-344.
36. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, [et al.]. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999, 106, 711-718.
37. Josefsson E, Tarkowski A, Caristen H. Anti-inflammatory properties of estrogen. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cell Immunol.* 1992, 142, 67-78.
38. Kendall A, Dowsett M, Folkler E, [et al.]. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol.* 2006, 17, 584-587.
39. Kirkengen A, Anderson P, Gjersoe E, [et al.]. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scan J Prim Health Care.* 1992, 10, 139-142.
40. Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, [et al.]. Treatment with low-dose vaginal estradiol in post-menopausal women. A double-blind controlled trial. *Ugeskr Laeger.* 1990, 152, 658-659.
41. Kobashi K, Govier F. Management of vaginal erosion of polypropylene mesh slings. *J Urol.* 2003, 169, 2242-2243.
42. Long C, Liu C, Hsu S, [et al.]. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy in the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause.* 2006, 13, 737-743.
43. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, [et al.]. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001, 27, 255-260.
44. Mattsson L, Cullberg G, Eriksson O, [et al.]. Vaginal administration of low-dose estradiol-effects on the endometrium and vaginal cytology. *Maturitas.* 1989, 11, 217-222.
45. Mettler L, Olsen P. Long term treatment of atrophic vaginitis with low dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas.* 1991, 14, 23-31.
46. Mikkelsen A, Felding C, Clausen H. Clinical effects of preoperative oestradiol treatment before vaginal repair operations. A double-blind randomized trial. *Gynecol Obstet Invest.* 1995, 40, 125-128.
47. Moalli P, Talarico L, Sung V, [et al.]. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *AJOG.* 2004, 190, 620-627.
48. Moalli P, Klingensmith W, Meyn L, [et al.]. Regulation of matrix metalloproteinase expression by estrogen in fibroblasts that are derived from the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187, 72-79.
49. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency – a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas.* 1992, 15, 121-127.
50. Nilsson S, Makela S, Treuter E, [et al.]. Mechanism of estrogen action. *Physiol Rev.* 2001, 81, 1535-1565.
51. Notelovitz M, Funk S, Navanati N, [et al.]. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002, 99, 556-562.
52. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynecol Obstet.* 1997, 59, S35-S39.
53. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo M, [et al.]. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas.* 2005, 50, 98-104.
54. Pandit L, Ouslander J. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci.* 1997, 314, 228-231.
55. Persson J, Iosif C, Wolner-Hanssen P. Risk factors for rejection of synthetic suburethral slings for stress urinary incontinence: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 2002, 99, 629-634.
56. Pessina M, Hoyt R Jr, Goldstein J, [et al.]. Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: immunohistochemical studies. *J Sex Med.* 2006, 3, 804-814.
57. Pinggera G, Feuchtnr G, Frauscher F, [et al.]. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *Eur Urol.* 2005, 47, 243-249.
58. Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi M, [et al.]. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer.* 2005, 41, 2673-2681.
59. Raz R, Stamm W. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med.* 1993, 329, 753-756.
60. Rechberger T, Adamiak A, Skorupski P, [et al.]. Collagen metabolism in women suffering from stress urinary incontinence. *Polish J Gynecol Invest.* 1999, 2, 21-24.
61. Rechberger T, Donica H, Baranowski W, [et al.]. Female urinary stress incontinence in terms of connective tissue biochemistry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993, 49, 187-191.
62. Rechberger T, Postawski K, Jakowicki J, [et al.]. The role of fascial collagen in stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 179, 1511-1514.
63. Rechberger T, Skorupski P. Znaczenie niedoboru estrogenów w patogenezie nietrzymania moczu. W: *Nietrzymanie moczu u kobiet. Diagnostyka i leczenie.* Pod red. Rechberger T, Jakowicki J. Lublin: *Bifolium*, 2001.
64. Rechberger T, Tomaszewski J. Powikłania po operacjach uroginekologicznych z użyciem materiałów protezujących. W: *Uroginekologia Praktyczna.* Pod red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*. 2007, 299-307.
65. 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.
66. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003, 17, 91-104.
67. Robinson D, Cardozo L. The role of estrogen in female lower urinary tract dysfunction. *Urology.* 2003, 62, 45-51.
68. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003, 17, 91-104.
69. Roy S, Caillouette J, Roy T, [et al.]. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 190, 1272-1277.
70. Salonia A, Briganti A, Deho F, [et al.]. Women's sexual dysfunction: A review of the "surgical landscape". *Eur Urol.* 2006, 50, 44-52.
71. Samsioe G. Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, 178, 245-249.
72. Sanford J. Urinary tract symptoms and infection. *Annu Rev Med.* 1975, 26, 485-498.
73. Santen R, Pinkerton J, Conaway M, [et al.]. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause.* 2002, 9, 179-187.
74. Schlaff W, Cooley B, Shen W, [et al.]. A rat uterine horn model of genital tract wound healing. *Fertil Steril.* 1987, 48, 866-872.
75. Shackelford D, Lalikos J. Estrogen replacement therapy and the surgeon. *Am J Surg.* 2000, 179, 333-336.
76. Spackling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, 18, CD 001500.
77. Simunic V, Banovic L, Ciglar, [et al.]. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003, 82, 187-197.
78. Slayden O, Hettrich K, Carroll R, [et al.]. Estrogen enhances cystatin C expression in the macaque vagina. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 883-891.
79. Smith P, Heimer G, Norgren A, [et al.]. The round ligament: a target organ for steroid hormones. *Gynecol Endocrinol.* 1993, 7, 97-100.
80. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005, 88, 222-228.
81. Spaczyński M, Radowski S, Rechberger T, [i wsp.]. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu u kobiet. W: *Uroginekologia praktyczna.* Pod red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*. 2007, 345-350.
82. 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.
83. Tomaszewski J, Postawski K, Rechberger T. Kontrowersje dotyczące roli estrogenów w uroginekologii. W: *Uroginekologia praktyczna.* Pod red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*. 2007, 169-180.
84. Tomaszewski J, Rechberger T. Materiały chirurgiczne w uroginekologii – co nowego? . W: *Uroginekologia Praktyczna.* Pod red. Rechberger T. Lublin: *Bifolium*. 2007, 245-255.
85. Ulmsten U, Ekman G, Gierz G, [et al.]. Differential biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987, 66, 455-457.
86. 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, 393-398.
87. Versi E, Cardozo L, Brincat M, [et al.]. Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988, 95, 147-152.
88. Wang A, Lee L, Lin C, [et al.]. A histologic and immunohistochemical analysis of defective vaginal healing after continence taping procedures: a prospective case-controlled pilot study. *AJOG.* 2004, 191, 1868-1874.
89. Weisberg E, Ayton R, Darling G, [et al.]. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric.* 2005, 8, 83-92.
90. Willhite L, O'Connell M. Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy.* 2001, 2, 464-480.
91. Wilson J, Lee R, Balen A, [et al.]. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels. *Int J STD AIDS.* 2007, 18, 308-311.
92. Xie Z, Shi H, Zhou C, [et al.]. Alterations of estrogen receptor alpha and beta in the anterior vaginal wall of women with urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007, 134, 254-258.
93. Yoshimura T, Okamura H. Short term oral estriol treatment restores normal premenopausal vaginal flora to elderly women. *Maturitas.* 2001, 39, 253-257.