

Urogenitalna atrofija (UGA) / inkontinencija kao posljedica estrogenog deficita u peri i postmenopauzi

Urogenital atrophy (UGA) incontinence as an estrogenic deficit result in perimenopause and postmenopause

Aleksandar Dijaković*

Sažetak

U Hrvatskoj je sveukupno u menopauzi i postmenopauzi oko 32% žena, što znači da trećina žena u hrvatskoj živi u hormonski nepovoljnim uvjetima. Niska razina estrogena i posljedična UGA s pripadajućim patološkim stanjima, praktično je ubikvitarna u peri- i postmenopauzalnoj populaciji. Zbog toga je očekivan porast potrebe za postupcima liječenja i ublažavanja tih tegoba, koji su jednostavno provedivi i sigurni, a bitno pridonose povećanju kvalitete življenja. Liječenje je kompleksno, a lokalno vaginalno liječenje UGA visoko je učinkovito i predstavlja metodu izbora.

Cljučne riječi: menopauza, postmenopauza, urogenitalna atrofija, hormonsko nadomjesno liječenje

Summary

About 32% of Croatian women are menopausal or postmenopausal, meaning that one third of all women live in unfavorable hormone conditions. Resulting low levels of estrogen and UGA, along with pathological issues are permanently present in peri and postmenopause. Therefore, increase of need for therapy and pain relief procedures are expected which are simple and safe to perform and significantly raise the quality of life. Therapy is complex, but local vaginal treatment of UGA is highly effective and represents the first choice method.

Key words: menopause, postmenopause, urogenital atrophia, hormone replacement therapy

Med Jad 2012;42(1-2):51-54

Uvod

U posljednjih sto godina, očekivano se trajanje života žene produljilo za oko trideset godina,¹ te i dalje pokazuje uzlaznu tendenciju, dok se vrijeme nastupa menopauze, koje danas prosječno nastupa u 51. godini, nije značajnije mijenjalo u istom razdoblju, što govori u prilog neophodnosti preventivnih mjera za populaciju žena u peri- i postmenopauzi. Poznato je da se danas u svijetu jedna trećina žena bijele rase zbog toga nalazi u "hormonskom vakumu".

Još u drugoj polovini 19. stoljeća očekivano trajanje života žene bilo je ispod prosjeka nastupa menopauze, što je ostalo do početka 20. stoljeća (Slika 1), kada je postupno u razvijenim zemljama, s napretkom medicine, došlo do značajnijeg poboljšanja higijenskih i općih životnih uvjeta, a time i do pojavnosti da sve više žena dostigne i "nadživi" dobnu granicu za menopauzu.²

Danas je u Europi srednje očekivana duljina života novorođene djevojčice preko 80 godina. Budući da jedna žena provede otprilike trećinu svoga života s "onu stranu" menopauze, očekuje se kako od medicinske znanosti, tako i od društvene zajednice, da posveti primjerenu brigu peri- i postmenopauzalnoj populaciji žena i njihovom "zdravom" starenju.

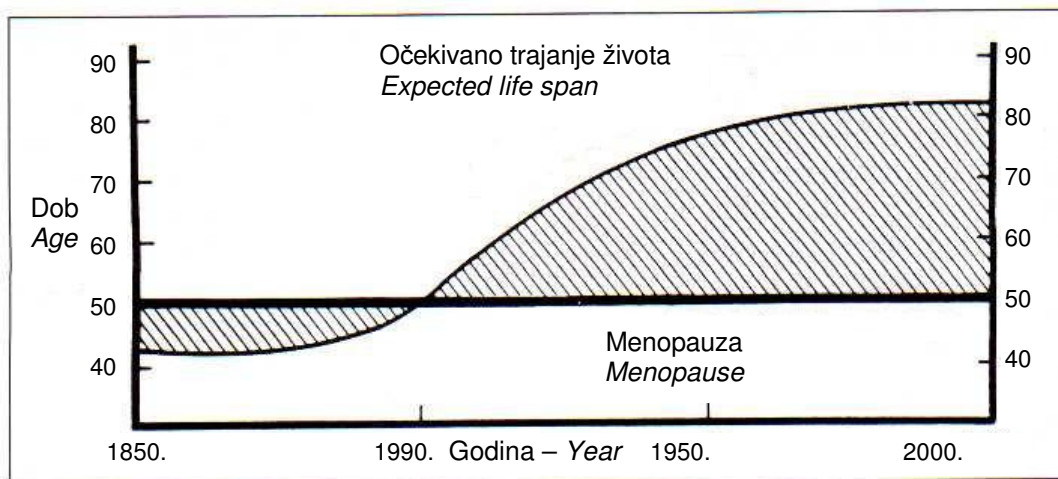
I stanovništvo Hrvatske po svojoj demografskoj strukturi ima obilježja zapadnih država Europe, tj. progresivno stari.

Prema izvoru Državnoga zavoda za statistiku (HZJZ – Centar za gerontologiju) iz popisne 2001. god.,³ udio

* **KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porođaje** (Mr. sc. Aleksandar Dijaković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Mr. sc. Aleksandar Dijaković, dr. med., KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porođaje, Petrova 13, 10 000 Zagreb

Primljeno / *Received* 2011-07-21; Ispravljeno / *Revised* 2011-08-30; Prihvaćeno / *Accepted* 2011-09-15



Slika 1. Očekivano trajanje života kod žena
Picture 1. Expected life span in women

žena u menopauzi (40-54 god.) iznosio je 21,02%, a udio žena u postmenopauzi (55-64 god.) 11,40%, što sveukupno čini 32,42% žena, a što znači da, od ukupno 2.301.560 žena u Hrvatskoj, trećina njih živi u hormonski nepovoljnim uvjetima, a time i posljedičnim bolestima, koje izuzetno opterećuju zdravstvene fondove u Hrvatskoj. Sve to upućuje na neophodnost primjene mjera primarne prevencije za rastuću tzv. "meno i postmeno – boom" populaciju u Hrvatskoj, što uključuje algoritamski definiranu pravovremenu primjenu hormonskoga nadomjesnog liječenja (HNL) sa svrhom osiguranja aktivnog zdravog starenja žena "treće dobi".

Od brojnih posljedica gašenja ovarijske funkcije, u ovom članku će glavna problematika biti usredotočena, u odnosu na urogenitalnu atrofiju (UGA/inkontinenciju).

Niska razina estrogena i posljedična UGA s pripadajućim patološkim stanjima, praktično je ubikvitarna u peri- i postmenopauzalnoj populaciji, pa je očekivan porast potrebe za postupcima liječenja i ublažavanja tih tegoba, koji su jednostavno provedivi i sigurni, a bitno pridonose povećanju kvalitete življenja.⁴

Urogenitalna atrofija (UGA) / inkontinencija

Urogenitalni sistem je izrazito podložan funkcionalnim i morfološkim promjenama uslijed manjka estrogena u peri i postmenopauzi.

Velika osjetljivost urogenitalnih struktura naspram seksualnih hormona, prisutna je već prilikom njihovog embrionalnog diferenciranja, kao i kod cikličkih promjena,⁵ što sve upućuje na njihovo zajedničko embrionalno porijeklo iz urogenitalnog sinusa, kloake i Müllerovih kanala koji su hormonski ovisni i imaju

visoku koncentraciju estrogenih receptora, posebice ER alfa. Estrogeni, a naročito estradiol (E2), ne djeluju samo na urogenitalne ciljane organe putem postojećih estrogenih receptora, već oni i induciraju stvaranje novih, kako estrogenih i progesteronskih, tako i adrenergičkih i kolinergičkih receptora a također utječu dodatno i na njihov senzitivitet.⁶

UGA kod većine žena nastupa 5 – 10 godina nakon menopauze, dok se u nekih žena te smetnje nikada ne pojave. Drži se da se u kasnoj postmenopauzi UGA/inkontinencija pojavi u 80% žena.

Vaginalni epitel nakon menopauze, zbog manjka estrogena postaje tanji, ima samo nekoliko slojeva pločastoga epitela, bazalni i intermedijarni sloj, dok superficijalni nedostaje. Vagina postaje kraća zbog obliteracije forniksa i manje elastična, a u maturacijskom indeksu prevladavaju intermedijalne i parabazalne stanice. Smanjenjem sadržaja glikogena i nestankom Döderleinovih bakterija pH rodnice, ide prema lužnatom od 6,0 do 8,0. Posljedica svega je nastanak suhoće rodnice uz osjećaj žarenja, svrbež, dispareunija i dizurija, što su sve simptomi atrofičnog vaginitisa. Već i manja mehanička oštećenja izazivaju krvarenja, a smanjena otpornost pospješuje infekcije patogenim klicama.⁷ Atrofija parakolpiuma pospješuje descensus i prolaps urogenitalnih organa.

Estrogeni utječu, kako na tonus miškulature, tako i na senzibilitet i komplicirane regulacijske mehanizme⁸ "vezikouretralne jedinice", ne samo putem estrogenih receptora, već također i putem izravnog djelovanja na adrenergične, kolinergične i endokrine (prostaglandini) receptorske sustave te time preko somatske i vegetativne inervacije.^{9,10}

Estrogeni naročito stimuliraju djelovanje alfa – receptora putem stvaranja istih novih receptora, kao i povećanja njihove osjetljivosti, dok gestageni stimuliraju beta – receptore (Slika 2).²

Stimulacija alfa – receptora dovodi do kontrakcije i povećanja tonusa, dok stimulacija beta – receptora dovodi do opuštanja i pada tonusa glatke muskulature. Upliv estrogena na kolinergičke muskarinske receptore je dokazan, ali vjerojatno manje izražen nego kod adrenergičkih receptora.

Zbog urogenitalne atrofije u peri – i postmenopauzi, epitel uretre i sluznica mjehura postaju tanji, a stijenke uretre i mjehura gube elasticitet i kapacitet. Anatomska i funkcionalna duljina uretre se skraćuje, a uretralni tlak i vezikouretralna stres-transmisija slabe. Dolazi do gubitka vaskularizacije, tonusa, turgora, kao i elasticiteta mišićnog i vezivnog okolnog ("support") tkiva, što uzrokuje poremećaj statike i funkcije urogenitalnih organa s posljedičnom inkontinencijom. Atrofične promjene donjega urinarnog trakta, čiji je tipičan primjer urethritis atrophicus, te promjene bakterijske vaginalne flore predisponirajući su čimbenici povećane incidencije urinarnih infekcija, koje mogu biti potpomognute rezidualnim urinom uslijed atrofičnih promjena mjehura, s nemogućnošću njegove potpune evakuacije. Ovim mnogoznačnim uzrocima koji dovode do postmenopauzalne inkontinencije, mogu se pribrojiti i neadekvatne navike pražnjenja mjehura, kao i kognitivni poremećaji.

Zbog UGA se mogu pojaviti brojni simptomi "urinarnog starenja", kao dizurija, nikturija, pola-

kisurija, urgencija i stresna inkontinencija. Pojavnost inkontinencije u postmenopauzi je progresivna, pa se drži da 50 – 75% žena u postmenopauzi, koje ne koriste HNL ima simptome inkontinencije. Svega 25% njih potraži liječničku pomoć, budući da to mnoge doživljavaju "sudbinski", te su nesklone raspravljati o tim problemima sa svojim liječnikom.¹¹

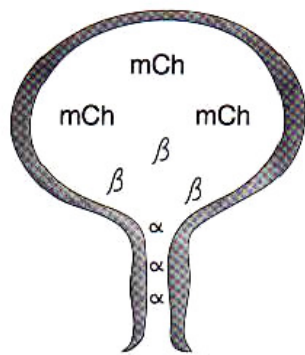
Za naglasiti je da su urgentna inkontinencija i miješani tipovi inkontinencije s porastom životne dobi, u odnosu na stresnu inkontinenciju, znatno zastupljenije.

Unatoč sistemskoj terapiji, kao što je to slučaj kod HNL-a, UGA ipak može biti značajnije prisutna, te je stoga lokalno vaginalno liječenje UGA učinkovitije i djeluje bolje na navedene promjene od sistemskog HNL-a.

O urgentnoj inkontinenciji govorimo onda kada se imperativni nagon za mokrenjem ne može voljno savladati ili pak odgoditi.

Zbog atrofije, povećana je iritabilnost senzoričke i motorne inervacije mjehura, koja, kada je još povezana s bakterijski ili abakterijskim upalno – atrofičnim promjenama epitela uretre i mjehura, potpomaže simptome hitnosti i urgentnu inkontinenciju.

Kod stresne inkontinencije radi se o insuficijenciji uretralnog zapornog mehanizma, koji je sastavljen od tkiva glatke muskulature, poprečno-prugaste muskulature i vaskularne mreže. To tkivo podliježe atrofiji kod stanja estrogenog deficita u postmenopauzi, ali i poboljšanju funkcije zapornoga mehanizma uretre pod estrogenom terapijom.¹²



Slika 2. Raspored adrenergičkih i kolinergičkih receptora u uretri i muskulaturi mokraćnoga mjehura²

Glatkomišićna vegetativna inervacija uretrovezikalne jedinice pokazuje u području mjehura pretežito parasimpatičku inervaciju s kolinergičkim muskarinskim receptorima, tzv. kolinoreceptori (mCh). Premda je kaudalno pretežito simpatička, adrenergička inervacija (beta-receptori) u području trigonuma, dok alfa-receptori dominiraju u području uretre.

Picture 2. Adrenergic and cholinergic receptor distribution in the uterus and urinary bladder muscle system

Smooth muscle vegetative innervation of the urethrovesicle units shows a mainly parasympathetic innervation with cholinergic muscarinic receptors, the so-called cholino-receptors (mCh) in the urinary bladder area. Even though caudally mainly sympatic, adrenergic innervation (beta-receptors) in the trigone area, the alpha-receptors dominate in the urethra area.

Liječenje urogenitalne atrofije

Zbog očekivano rastućeg produljenja životnoga vijeka, a time i sve većega udjela ženske populacije u peri- i postmenopauzalnoj dobi u ukupnom stanovništvu, neprevenirane posljedice deficita estrona s posljedičnom UGA, postaju sve više ozbiljan javnozdravstveni problem. Liječenje je kompleksno, a HNL je metoda izbora u prevenciji i liječenju UGA.

Liječenje estrogenima ima izraziti proliferativni učinak na sve dijelove urogenitalnoga trakta, čiji se učinak temelji na značajnoj koncentraciji estrogenskih receptora u tom tkivu. Estrogeni stimulativno djeluju na glatku muskulaturu mjehura i uretre, kolagena i vezivna vlakna zdjelične i urogenitalne dijafragme, te prokrvljenost zdjeličnih organa i pH vagine.

U liječenju urogenitalnih smetnji HNL se može primjenjivati peroralno, transdermalno, subdermalno, transnazalno i vaginalno, pri čemu je serumska koncentracija estradiola od 120 – 200 pmol/L dovoljna za postizanje terapijskoga učinka u bolesnica s UGA.

Najčešće korišteni oralni estrogene su 17 beta-estradiol i konjugirani estrogene.

U transdermalnoj aplikaciji hormonskoga liječenja najčešće se koriste naljepci s estradiolom.¹³ Naljepak s 50 µgr 17 beta-estradiola odgovara peroralnoj dozi od 2 mg.

Nedostaci ovakvog sistemskog (peroralnog ili transdermalnog) hormonskoga liječenja su nepravilna krvarenja, slabija suradljivost u starijih osoba, medicinske kontraindikacije, kao i slabije ublažavanje simptoma UGA od lokalne terapije estrogenima.

Lokalno vaginalno liječenje UGA visoko je učinkovito i predstavlja metodu izbora. Lokalna dnevna doza vaginalnog estradiola je 7 – 10 puta manja od uobičajene dnevne doze transdermalnog estradiola. Idealno liječenje simptoma UGA sastoji se u primjeni estrona, koji ima dobar lokalni učinak, bez posljedičnoga porasta serumskoga estradiola. Stoga se u svrhu lokalne terapije UGA koriste estradiolske vaginalete u niskim dozama, estradiolski prsten (pesar), te estriolska mast. Lokalna primjena vaginaleta koje sadrže 25 µgr 17 beta-estradiola pokazala se optimalnom u liječenju UGA, budući da evidentno povećava maturacijski indeks vaginalnoga, ali i epitela uretre, te time u 80 – 95% smanjuje vaginalnu atrofiju, dok u 50 – 70% smanjuje simptome uretralne atrofije.¹⁴

Ženama koje koriste sistemsku hormonsku terapiju, a imaju znakove UGA, a takvih ima čak 40 – 50% u postmenopauzi, trebalo bi u terapiji dodati, u

prvih nekoliko tjedana, 2x tjedno vaginalete s 25 µgr 17 beta-estradiola, bez povisivanja systemske doze, a zatim reducirati na jednom tjedno, zbog mogućeg krvarenja iz uterusa.

Literatura

1. Walker-Bone K, Cooper C. Epidemiology of the menopause. U: Agnusdei D, Corupston J. SERMSs. London: M. Dunitz; 2000. str. 15-30.
2. Keller PJ. Menopause, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1995 Bern; Verlag Babler; 13.
3. Zavod za javno zdravstvo – Centar za gerontologiju, Državni zavod za statistiku, 2001.
4. Keil K. Urogenital atrophy: diagnosis, sequelae and management, Curr Womens Health Rep. 2002;2:305-11.
5. Leidenberger FA. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, Berlin Springer, 1992.
6. Iosif CS. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 1992;251: 115-20.
7. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women Scand J Prim Health Care. 1992;10:139-42.
8. Ostergard DR, Bent AE. Urogynecology and urodynamics. Williams & Wilkins, Baltimore: Williams & Wilkins, 1991.
9. Schwenzer T. Derzeitiger Stand der medikamentösen Beeinflussbarkeit des unteren Harntrakts. Gynaekologie 1992;25:247-57.
10. Walter S, Kjaegaard B, Lose G. et al. Stress urinary incontinence in postmenopausal women with oral estrogen (estriol) and alpha-adrenoceptor-stimulating agent (Phenylpropanolamine): A randomized double-blind placebo controlled study. Int Urogynecol J 1990;1:74.
11. Eberhard J, Schar G. Gynaekologische Urologie. Gynaekol Rundsch. 1991;31, Suppl. 1:1-52.
12. Olah KS, Bridges N, Farrar D. The conservative management of genuine stress incontinence. Int Urogynecol 1991;2:161.
13. Speroff L, Glass RH, Kase N. Postmenopausal hormone therapy. U: Speroff L, Glass RH, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999; str. 734-735.
14. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. Menopause 2000;7: 156-61.