

# Genitalna atrofija nakon menopauze i urinarna inkontinencija

## *Genital Atrophy after Menopause and Urinary Incontinence*

**INES KRISTOFIĆ**

Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Glavni uzrok urogenitalne atrofije kod žena u menopauzi je gubitak estrogena. Genitourinarni sindrom menopauze uključuje vulvovaginalnu atrofiju i postmenopausalne promjene donjega urinarnog trakta kao što su učestalost mokrenja, nikturija, žurnost, urinarna inkontinencija i infekcije mokraćnog sustava. Genitourinarni sindrom je kronično stanje sa simptomima koji se s vremenom pogoršavaju kod neliječenih žena. Atrofične promjene vulve, vagine i donjega urinarnog trakta mogu imati veliki utjecaj na kvalitetu života žena u postmenopauzi, a kliničari bi trebali ispravno identificirati obrazac promjena u genitourinarnom sindromu menopauze i liječiti ih na odgovarajući način.

**KLJUČNE RIJEČI:** urogenitalna atrofija, menopauza, estrogeni, liječenje, urinarna inkontinencija

**SUMMARY** \_\_\_\_ The major cause of urogenital atrophy in menopausal women is estrogen loss. The genitourinary syndrome of menopause includes vulvovaginal atrophy and postmenopausal changes of the lower urinary tract such as frequency, nocturia, urgency, urinary incontinence and urinary tract infections. Genitourinary syndrome is a chronic condition with symptoms deteriorating over time in untreated women. Atrophic changes of the vulva, vagina and lower urinary tract can have a large impact on quality of life in postmenopausal women, and clinicians should correctly identify the pattern of changes in genitourinary syndrome of menopause and manage them appropriately.

**KEY WORDS:** urogenital atrophy, menopause, estrogens, treatment, urinary incontinence



Menopauza je neizbježna fiziološka pojava i dio reproductivnog života svake žene. Prema definiciji, menopauza je razdoblje koje nastupa nakon 12 mjeseci amenoreje i predstavlja kraj reproductivnog života žene. Obilježena je gubitkom hormonske funkcije jajnika uz smanjenje estrogenske sekrecije i gubitka progesteronske sekrecije. U žena diljem svijeta nastupa najčešće između 45. i 52. godine života, a s porastom očekivanoga životnog vijeka žena na 81 godinu prosječna žena provede gotovo trećinu života u postmenopauzi (1).

Fiziološki menopauzu karakterizira porast razine folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH), uz snižene vrijednosti razine estradiola. Značajno smanjenje cirkulirajućeg estrogena ima dalekosežne učinke u cijelom tijelu, uključujući mozak, kožu, kosu, zglobove i genitourinarni sustav. Vulvovaginalna atrofija (VVA) odnosi se na promjene na genitalijama povezane s hipostrogenizmom, ali ne uključuje promjene koje se sinkrono događaju u mokraćnom sustavu. Iz navedenog razloga 2014. International Society for the Study of Women's Sexual Health i North American Menopause Society preimenovali su simptome menopauze koji utječu na genitourinarni trakt u genitourinarni sindrom menopauze (GSM) (2).

GSM je kronično, progresivno stanje ženskoga genitala i do-

njega mokraćnog sustava izazvano hipostrogenizmom koje zahtijeva ranu detekciju i odgovarajuće liječenje kako bi se očuvalo urogenitalno zdravlje žena. Osim prirodne menopauze, više je drugih stanja i bolesti povezanih s hipostrogenizmom koji vode ka GSM-u poput obostrane ooforektomije, hipotalamičke amenoreje, hiperprolaktinemije, stanja po radijaciji zdjelice, antiestrogenske terapije u liječenju tumora dojke, puerperalnog doba s intenzivnom laktacijom, prijevremenoga ovarijskog zatajenja i drugih induciranih hipostrogenskih stanja koja nisu povezana uz menopauzu. Unatoč važnosti ranog otkrivanja i liječenja GSM se nedovoljno dijagnosticira i liječi. Procjenjuje se da simptome GSM-a ima 27 – 84 % žena u postmenopauzi, a adekvatno liječenje propisano od strane liječnika rabi oko 7 % žena s tegobama (3). Poražavajući je podatak da do 70 % žena sa simptomima GSM-a ne razgovara o svojim tegobama s liječnicima jer smatraju da su navedene tegobe neizbježna posljedica starenja za koju ne postoje primjerene terapijske opcije, te zbog nesklonosti da o intimnim tegobama raspravljaju sa zdravstvenim djelatnicima (4). Istovjetnu nesklonost da prvi postavite pitanje o simptomima GSM-a, poglavito o onima vezanim uz seksualnu disfunkciju, imaju i zdravstveni djelatnici što pravovremenu dijagnostiku i liječenje čini još izazovnijom (5). Prvi i najčešći simptom GSM-a je suhoća rodnice, a pre-

ma organskim sustavima koje GSM zahvaća, simptome dijelimo na genitalne, urinarne i seksualne. Prema rezultatima multicentrične REVIVE (*Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes*) studije, 30 – 40 % žena navodi dva ili više simptoma (4).

## Patofiziologija genitourinarnog sindroma menopauze

GSM je posljedica nedostatka estrogena izazvanog menopauzom ili primarnom ovarijskom insuficijencijom. Donji genitalni i mokraćni sustav u žena proizlaze iz primitivnoga urogenitalnog sinusa koji tijekom razvoja eksplicira estrogenske receptore, a koji su zadržani i u adultnom tkivu vagine, uretre, mokraćnog mjehura i okolnoga zdjelice i mišićnog tkiva (6). Estrogen se veže za jedan od dvaju glavnih tipova estrogenskih receptora (ER) prisutnih u različitim tkivima. Prvi tip uključuje nuklearne transkripcijske faktore ER $\alpha$  i ER $\beta$  koji su u ljudi kodirani genima ESR1 i ESR2. Studije provedene na ljudima s izravnim uzorkovanjem tkiva demonstriraju prisutnost obje izoforme nuklearnih estrogenskih receptora u dijelovima genitourinarnog trakta koji sadrže pločasti epitel, uključujući vaginu, trigonum mokraćnog mjehura i proksimalnu uretru, dok prijelazni epitel donjega urinarnog trakta dominantno eksplicira ER $\beta$ , a ER $\alpha$  u mnogo manjoj mjeri (6).

Navedeno obilježje ER-a u urogenitalnom traktu implicira zašto za menopauzu prirodna redukcija endogenih estrogena može uzrokovati ili potencirati poremećaje dna zdjelice i ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava.

### Dijagnoza genitourinarnog sindroma menopauze

Dijagnoza GSM-a temelji se dominantno na kliničkoj procjeni, detaljnoj anamnezi, evaluaciji simptoma uz ginekološki pregled kojim se potvrđuju klinički znakovi. Rjeđe se rabe testovi za određivanje vaginalnog pH, indeks vaginalnog zdravlja (engl. *vaginal health index*, VHI) te vaginalni

**TABLICA 1.** Klinički znakovi i simptomi genitourinarnog sindroma menopauze

<b>GENITALNI</b>	vaginalna suhoća iritacija genitala svrbež osjećaj pečenja prolaps genitalnih organa
<b>URINARNI</b>	dizurija urgencija i frekvencija inkontinencije mokraće rekurentne infekcije mokraćnog sustava
<b>SEKSUALNI</b>	dispareunija smanjena lubrikacija postkoitalno krvarenje

maturacijski indeks (VMI). Vaginalni maturacijski indeks temelji se na vaginalnoj citologiji i otkriva nam stupanj tkivne maturacije mjereći postotak površnih, intermedijarnih i parabazalnih stanica. Pod utjecajem hipoestrogenskoga stanja nezrele parabazalne stanice ne mogu maturirati u intermedijarne i superficijalne stanice, zato ako je postotak superficijalnih stanica manji od 5 %, to je citološki pokazatelj vaginalne atrofije (1). VHI uključuje pet kriterija: vaginalnu sekreciju, vaginalni pH, vaginalni elasticitet, postojanje vaginalnih petehija te suhoće. Najniži zbroj je 5, najveći 25, a vrijednost < 15 indikativna je za vaginalnu atrofiju (7).

## Liječenje genitourinarnog sindroma menopauze

GSM je kronično progresivno stanje čiji se simptomi pogoršavaju s vremenom, a glavni je cilj liječenja ublažavanje simptoma. Treba naglasiti da kod svih pacijentica treba poticati zdrave promjene životnog stila u vidu prestanka pušenja s obzirom na utjecaj pušenja na metabolizam estrogena i smanjenja njegove bioraspodivnosti, te redukcije tjelesne težine u pretilih pacijentica (8).

Liječenje GSM-a uključuje provođenje sljedećih terapijskih postupaka i medikamentozne terapije: lokalna nehormonalna terapija, estrogenska terapija, vaginalna aplikacija dehidroepiandrosterona (DHEA), selektivni modulator receptora estrogena ospemifen te korištenje lasera.

Lokalna nehormonska terapija uključuje vaginalne lubrikante, vaginalne ovlaživače te biljne pripravke.

Vaginalni lubrikanti široko su dostupni i mogu se bazirati na vodi, silikonu, mineralnim ili biljnim uljima i rabe se za lokalnu vaginalnu ili penilnu aplikaciju prije ili tijekom spolnog odnosa u svrhu olakšanja tegoba vaginalne suhoće i dispareunije. Najčešće su bazirani na vodi, dok lubrikanti na bazi ulja mogu poticati kolonizaciju *Candida spec.* i povezani su uz oštećenja kondoma te na taj način povećavaju rizik od spolno prenosivih infekcija, stoga bi ih trebalo izbjegavati. Osmolaritet i pH lubrikanta direktno korelira s iritacijom vaginalne mukoze te je preporukom Svjetske zdravstvene organizacije ograničen na 350 mOsm/kg i pH od 4,5 (9).

Vaginalni ovlaživači namijenjeni su svakodnevnoj uporabi u svrhu nehormonskog olakšanja tegoba vaginalne suhoće. Velika većina formulacija dostupnih na tržištu sadrži hijaluronsku kiselinu čije je poznato svojstvo da na sebe iznimno dobro veže molekule vode koje se onda sporo oslobađaju. Hijaluronska kiselina nadalje ima važnu ulogu u staničnoj obnovi i održanju staničnog integriteta. Vaginalni ovlaživači rehidriraju mukoza i adheriraju na površinu te na taj način oponašaju vaginalni sekret (9).

Estrogenska vaginalna terapija u svrhu liječenja GSM-a uključuje estrogensku terapiju u formi estradiola, estrona i konjugiranog estrogena.

Vaginalni preparati topičkih estrogena najčešće su u obliku kreme, gela, vaginalnog prstena, vaginaleta, tableta i pesara. U slučajevima umjerenoga do teškoga GSM-a i kada druge terapijske opcije nisu dale zadovoljavajući odgovor, nisko dozažni topički estrogenski preparati su terapija izbora. Topički estrogeni apsorbiraju se kroz vaginalnu mukozu s minimalnom sistemskom apsorpcijom i poboljšavaju lokalnu cirkulaciju, snižavaju pH, promoviraju zadebljanje vaginalnog epitela i poboljšavaju vaginalnu lubrikaciju (3, 10, 11). U sistematskome preglednom članku u kojem su analizirani rezultati 24 studije koje su evaluirale učinkovitost vaginalne estrogenske terapije i placeba na maturaciju vaginalnog epitela i pH, kao i na ublažavanje tegoba dispareunije, vaginalne suhoće te tegobe urgencije, učinak estrogenske terapije bio je superioran u odnosu na placebo (12).

Cochraneov pregledni članak i preporuke iz 2006. donose zaključak da su svi estrogenski preparati jednako učinkoviti u liječenju GSM-a (10). Neželjene moguće posljedice korištenja svih oblika topičkih estrogena su vaginalni svrbež, iritacija i pojačani vaginalni iscjedak. Mogućnost razvoja hiperplazije endometrija pri primjeni niskih doza nije zabilježena te nije potrebno provoditi citološki nadzor endometrija niti primjenjivati progesteronske preparate. Razvoj hiperplazije bilježi se samo pri primjeni visokih doza estrogena, poglavito većih od 25 µg estradiola.

Sistemska hormonska terapija estrogenskim preparatima primjenjuje se kod vazomotornih tegoba uz prisutne simptome GSM-a te se uobičajeno primjenjuje uz progesteronsku terapiju u svrhu smanjenja rizika razvoja hiperplazije endometrija, osim u histerektomiranih žena kod kojih se može primjenjivati estrogenska terapija samostalno. Ozbiljne nuspojave sistemske estrogenske terapije uključuju glavobolju, napetost i bol u dojka, nepravilna vaginalna krvarenja te iznimno rijetko moždani udar, srčani udar te tumor jajnika i dojke (11).

## Vaginalna primjena dehidroepiandrosterona (DHEA)

DHEA je steroidni prohormon u biosintetskom putu testosterona i estradiola. Vaginalni metabolizam DHEA u estrogene/testosteron vodi aktivaciji estrogenskih i androgenih receptora u tri sloja vaginalne stijenke, uključujući kolagena vlakna bazalne membrane i mišićne stijenke, ali odsutnost aromataze u normalnom endometriju ne dovodi do njegove stimulacije (13).

DHEA preparat prasterona u obliku vagitorija 6,5 mg dostupan je i kod nas te se rabi za srednje teške do teške oblike GSM-a i dispareunije.

Selektivni modulatori receptora estrogena (SERM) još su jedna od terapijskih opcija za pacijentice s GSM-om kod kojih je primjena estrogenskih preparata kontraindicirana. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *US Food and*

*Drug Administration*, FDA) je 2013. odobrila lijek ospemifen za oralnu primjenu. Ospemifen ima relativno slabi estrogenski i antiestrogenski učinak.

**LASER** (engl. *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) je minimalno invazivna tehnologija koja se rabi za terapiju više bolesti i simptoma od 1960-ih godina i prvih CO<sub>2</sub> lasera te potom Er:YAG (engl. *Erbium-doped Yttrium Aluminum Garnet*) i Nd:YAG (engl. *Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet*) LASER tehnologija (14).

LASER sustavi koji se rabe za vaginalnu i vulvarnu primjenu generiraju impulse koji se ciljano usmjeravaju i djeluju na mukozu navedenih tkiva te djeluju na način da povećavaju lokalno proliferaciju epitela i mijenjaju celularnost tkiva.

Prvi LASER sustavi koji su dobili odobrenje za korištenje u medicinske svrhe na mekim tkivima bili su 2010. Fotona LightWalker Laser System Family i 2014. DEKA SmartXide<sup>2</sup> Laser System, a više od 75 % studija koje se citiraju u recentnim preglednim člancima publicirano je u posljednjih 5 godina i pokazuju značajni utjecaj marketinga prije porasta broja studija koje istražuju učinak i sigurnost vaginalne i vulvarne uporabe LASER-a (14, 15). Ograničena uporaba kontrolnih skupina u trenutnoj literaturi o vaginalnom i vulvarnom LASER-u je problematična s obzirom na potencijalne pristranosti u liječenju i brzo prihvaćanje ovog tipa terapije među liječnicima. Ipak, treba napomenuti kako je zadnjih godina sve više randomiziranih kontroliranih studija vjerojatno posljedica FDA upozorenja o štetnim neželjenim događajima nakon terapije LASER-om iz 2018. (16).

Opservacijske studije u kojima je korišten LASER otkrile su pozitivnu promjenu u vezi sa simptomima GSM-a, vulvovaginalne atrofije, urinarne inkontinencije i *lichen* skleroze tijekom vremena, međutim, ta povezanost nije primijećena u randomiziranim kontroliranim studijama. Učinak LASER-a ne odstupa značajno od lokalne terapije steroidima i korištenja „lažnog“ LASER-a, stoga je LASER tehnologija i dalje vrlo kontroverzna jer nema konzistencije u postojećim dokazima. Korištenje LASER-a u ginekologiji zahtijeva standardizaciju u terapijskim protokolima, a za postizanje studijskih potvrda učinkovitosti ovog tipa liječenja potrebne su veće dugoročne i visokokvalitetne randomizirane kontrolirane studije prije nego što se LASER može smatrati rutinskom terapijom za GSM, vulvovaginalnu atrofiiju, inkontinenciju mokraće i *lichen* sklerozu (15) jer u trenutnoj literaturi prevladavaju kratkotrajne kohortne studije.

Uz LASER kao fizikalna terapijska metoda rabi se i radiofrekvencija. Radiofrekvencija se temelji na koagulaciji tkiva s pomoću visokofrekventne izmjenične struje koja trenutno podiže unutarstaničnu temperaturu do 100 °C uzrokujući širenje i pucanje stanične membrane. Učinci radiofrekvencije rezultiraju denaturacijom kolagena potičući trenutnu i učinkovitu kontrakciju njegovih vlakana, aktivirajući fibroblaste i dovodeći do neokolageneze, reorganizacije kola-

genih vlakana i naknadnog remodeliranja tkiva (14).

Na tržištu je više tipova uređaja koji rabe tehnologiju radiofrekvencije, a najčešće korišteni je TTRCF (engl. *Trenscutaneous Temperature Controlled Radiofrequency*). Trenutno dostupne studije i pregledni članci još su uvijek oskudni i kvaliteta dokaza je niska ili vrlo niska, a mogući placebo učinak liječenja još nije isključen ili jasno procijenjen jer postoje ograničeni podatci o primjeni radiofrekvencije u žena s GSM-om i inkontinencijom mokraće (14).

## Inkontinencija mokraće

Urinarna inkontinencija definira se kao pritužba na nehotični gubitak urina, prevalencija stanja raste s godinama i zabilježeno je da pogađa 58 – 84 % starijih žena, a prijavljena prevalencija urinarne inkontinencije toliko varira zbog korištenja različitih definicija (17, 18).

Inkontinencije mokraće možemo podijeliti na više načina – prema nastanku dijele se na prirodne ili stečene, prema uzroku na neurogene ili neneurogene, prema mjestu na uretralne ili ekstrauretralne, a prema načinu na apsolutne ili relativne.

Pojednostavljena klinička klasifikacija je na stresnu (statičku) inkontinenciju (SUI), urgentnu urinsku inkontinenciju (UUI) te mješovitu urinsku inkontinenciju.

**Stresna urinarna inkontinencija** definirana je kao neželjeno otjecanje mokraće kroz uretru istodobno s porastom intraabdominalnog tlaka zbog kojeg intravezikalni tlak nadvlada tlak u uretri, uz odsutnu aktivnost detruzora, kao što je to slučaj tijekom vježbanja, kihanja ili kašljanja. Glavna je etiologija slabo funkcioniranje mehanizma zatvaranja uretre i gubitak anatomske podrške uretre.

**Urgentnu urinarnu inkontinenciju** karakterizira iznenadna želja za mokrenjem koju je teško odgoditi. U neurološki zdravih žena urgentna urinarna inkontinencija (UUI) je idiopatsko stanje, međutim, česta je u žena sa sistemskim neurološkim poremećajima (primjerice, Parkinsonova bolest, multipla skleroza). Anamnestički pacijentice s UUI-om imaju jak nagon na mokrenje koje provociraju aktivnosti poput pranja ruku ili šuma vode. Važno je naglasiti da je količina mokraće koju bolesnica izmokri vrlo oskudna, nerijetko nekoliko kapi, ali je aktivnost detruzora snažna tako da ne mogu zadržati mokraću. Kod urgentne inkontinencije intrauretralni tlak je normalan, kapacitet mokraćnog mjehura je malen, a detruzor nije stabilan. Urgentnu inkontinenciju dodatno dijelimo na senzoričku i motoričku. Senzorička urgentna inkontinencija uzrokovana je podražajem sluznice mjehura zbog intravezikalnih tvorbi poput karcinoma, polipa, kamenca. Za potvrdu ovog tipa inkontinencije potrebno je učiniti cistoskopiju kojom se navedeni uzroci mogu adekvatno vizualizirati, a daljnje liječenje ovisi o uzroku (19). Motorička urgentna inkontinencija uzrokovana je oštećenjem neuromišićne komponente detruzora.

UUI je dio šireg entiteta poznatog kao **sindrom prekomjerno aktivnoga mokraćnog mjehura** (PAMM), koji je definiran kao hitnost mokrenja s urgentnom inkontinencijom ili bez urgentne inkontinencije, često povezan s povećanom dnevnom učestalošću mokrenja te noćnim mokrenjima, tj. nikturijom, u odsutnosti dokazane infekcije mokraćnog sustava ili druge bolesti (18).

Simptomi prekomjerno aktivnoga mokraćnog mjehura posljedica su nehotičnih kontrakcija detruzora tijekom faze punjenja i navedene nehotične kontrakcije označene su kao „detruzorska prekomjerna aktivnost“, a uzrokovane su acetilkolinom potaknutom stimulacijom muskarinskih receptora u mokraćnom mjehuru. Treba napomenuti da je prekomjerno aktivan mokraćni mjehur klinička dijagnoza, a prekomjerna aktivnost detruzora identificira se urodinamskom obradom pacijenta.

Mnoge žene s inkontinencijom mokraće imaju koegzistirajuće istovremene simptome stresne i urgentne inkontinencije te se navedeni entitet naziva **mješovita urinarna inkontinencija** (MUI) pri čemu je uobičajeno jedna od komponenti dominantnija u odnosu na drugu. Prema literaturnim podacima, učestalost stresne urinarne inkontinencije je 12,6 %, urgentne 5,3 %, a mješovite 9,1 %, dok se prevalencija prekomjerno aktivnoga mokraćnog mjehura povećava s porastom životne dobi i procjenjuje se da je 19,1 % za žene starije od 65 godina (18).

Dokazani rizični čimbenici za razvoj urinarne inkontinencije u žena srednje životne dobi su indeks tjelesne mase, životna dob, paritet, način dovršetka poroda. Dobro znana studija EPINCONT pokazuje jasni porast učestalosti inkontinencije mokraće u vrijeme menopauze, što upućuje na to da anatomske i funkcionalne promjene donjega genitourinarnog sustava povezane s menopauzom imaju izrazito važan doprinos razvoju svih oblika inkontinencije mokraće u žena (20).

## Dijagnoza urinarne inkontinencije

Dijagnoza inkontinencije postavlja se u gotovo 60 % pacijentica uzimanjem detaljne anamneze, posebno je važno posvetiti pozornost na opis vrste i trajanje tegobe te na prisutne komorbiditete poput šećerne bolesti, srčanih bolesti, glaukoma, astme, KOPB-a te prisutnih neuroloških bolesti. S obzirom na svojstva nekih lijekova da utječu na mokrenje, važno je znati koje lijekove pacijentica uzima, a s obzirom na sve veći broj pacijentica s polifarmacijom važno je znati svu postojeću medikamentoznu terapiju kako bi se izbjegle neželjene interakcije među lijekovima, poglavito u osoba starijih od 65 godina. Ginekološkim pregledom i transvaginalnim ultrazvukom možemo dobiti točan uvid u stanje potpornog i podržnog sustava organa male zdjelice te kliničku procjenu spuštenosti uretrovezikalnog segmenta (19). Uz navedeno, u svakodnevnoj kliničkoj praksi rabimo



Trening mišića dna zdjelice je fizioterapijski tretman koji uključuje ciljne vježbe, često kolokvijalno poznate kao „Kegelove vježbe“ namijenjene jačanju mišića dna zdjelice. Glavni cilj im je poboljšati funkciju mišića dna zdjelice u vidu snage i izdržljivosti. Kroz trening pacijentica može poboljšati mišićnu potporu vrata mokraćnog mjehura i proksimalne uretre prije i tijekom povećanja intraabdominalnog tlaka, čime se sprječava nevoljno otjecanje urina povezano sa stresom, a u kontekstu urgentne urinarne inkontinencije trening mišića može pružiti sposobnost inhibicije kontrakcija detruzora ponovljenim i svjesnim kontrakcijama mišića.

## Farmakoterapija

Estrogeni se rabe za liječenje inkontinencije u žena u postmenopauzi mnogo godina, samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima poput antimuskarinika. Postoje dokazi da se urinarna inkontinencija može poboljšati lokalnim liječenjem estrogenom, a navedeni dokazi o primjeni lokalne estrogenske terapije izrazito su značajni u slučaju postmenopausalnih žena s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom (22).

Metaanaliza učinka lokalnog liječenja estrogenom na urgentnu inkontinenciju i prekomjerno aktivni mokraćni mjehur pokazuje promjene u subjektivnim i urodinamičkim varijablama u korist primjene vaginalnih estrogena u usporedbi s placebom, te postoje čvrsti dokazi da se urinarna inkontinencija poboljšava liječenjem lokalnom estrogenskom terapijom nakon menopauze (23).

Iznenadujuće, čini se da uzimanje sistemskoga hormonskog nadomjesnog liječenja u menopauzi pogoršava urinarnu inkontinenciju, a navedeni zaključak posljedica je rezultata velikih epidemioloških studija kojima se prvenstveno istraživalo korištenje sistemske hormonske terapije u menopauzi u svrhu prevencije kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze, pri čemu se urinarna inkontinencija istraživala kao sekundarni ishod (18).

Zanimljiv je rezultat dobiven u studiji Women's Health Initiative (WHI) gdje su ispitanice bez urinarne inkontinencije koje su dobivale estrogen s progesteronom ili bez progesterona bile gotovo u duplom riziku od razvoja stresne urinarne inkontinencije nakon jedne godine u odnosu na ispitanice koje su uzimale placebo (24).

Vrlo je važno imati na umu da navedeni podatci o inkontinenciji predstavljaju podskupinu *post hoc* analiziranih podataka i instrumenti korišteni za dijagnosticiranje inkontinencije nisu bili namijenjeni procjeni vrste ili težine urinarne inkontinencije, stoga navedene podatke treba tumačiti s oprezom, ali usprkos svemu do danas ne postoji dokaz o učinkovitosti sistemske estrogenske terapije za liječenje bilo kojeg oblika inkontinencije (18).

## Farmakoterapija urgentne urinarne inkontinencije i prekomjerno aktivnoga mokraćnog mjehura

Osnovu farmakoterapije prekomjerno aktivnoga mokraćnog mjehura (PAMM) i urgentne urinarne inkontinencije čine lijekovi iz skupine antimuskarinika te agonisti  $\beta$ -3 adrenoreceptora. Trenutno je u SAD-u (FDA) odobreno šest antimuskarinika za liječenje UUI-a i PAMM-a: solifenacin, fesoterodin, trospij, tolterodin, darifenacin, oksibutin, te dva agonista  $\beta$ -3 adrenoreceptora: mirabegron i vibegron. U Hrvatskoj je uz fesoterodin dostupan i desfesoterodin koji je primarni djelatni metabolit fesoterodina. Antimuskarini selektivno blokiraju muskarinske receptore glatke muskulature mokraćnog mjehura i na taj način onemogućuju kontrakciju detruzora, povećavaju kapacitet mokraćnog mjehura i smanjuju osjećaj urgencije. Oni su kompetitivni antagonisti i ne dovode do retencije.

Međusobno se razlikuju prema formulacijama, afinitetu za muskarinske receptore i farmakokinetičkim svojstvima te posjeduju različit potencijal penetracije u središnji živčani sustav. Jedan od antimuskarinika s najnižim potencijalom penetracije u živčani sustav je fesoterodin, tj. desfesoterodin, te je jedini antimuskarinik s preporukom „beneficial“ prema FORTA klasifikaciji lijekova na temelju analiza podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima o svojstvima proizvoda, učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti kod osoba starijih od 65 godina (25, 26). Kontraindikacija za primjenu antimuskarinika je neliječeni glaukom uskoga kuta. Sustavni pregled antikolinergika otkrio je da su učinkoviti i sigurni za primjenu, ali s različitim profilima nuspojava te različitim potencijalom penetracije u središnji živčani sustav. Najčešće nuspojave antimuskarinika uključuju: suha usta, suhe oči, konstipaciju, zamagljen vid, dispepsiju te smanjenje kognitivnih performansi i moguće pojave smetenosti, dezorijentiranosti i amnezije (25).

Stimulacija  $\beta$ -3 adrenergičkih receptora potiče opuštanje glatkih mišića mokraćnog mjehura s posljedičnim povećanjem kapaciteta skladištenja urina u mokraćnom mjehuru. Prvi  $\beta$ -3 agonist adrenoreceptora je mirabegron, a jedini je lijek koji zbog tegoba UUI-a i PAMM-a možemo propisati bolesnicima s glaukomom. Najčešće nuspojave mirabegrona su hipertenzija, nazofaringitis i infekcija mokraćnog sustava. Općenito, kardiovaskularna sigurnost mirabegrona usporediva je s antimuskarinicima, uz napomenu da se mirabegron ne smije propisivati bolesnicima s nekontroliranom hipertenzijom.

Zajednička primjena antimuskarinika i mirabegrona može imati sinergijske učinke s obzirom na različite mehanizme djelovanja, te je treba uzeti u obzir u bolesnika koje nemaju zadovoljavajući odgovor na monoterapijsko liječenje.

Liječenje bolesnica s refraktornim UUI-om i PAMM-om je kompleksno i trenutno su tri terapijske opcije s FDA odo-

brenjem: intravezikalna aplikacija onabotulinum toksina A, sakralna neuromodulacija te perkutana tibijalna neurostimulacija.

**Onabotulinum toksin A** blokira presinaptičko oslobađanje acetilkolina, čime se smanjuje aktivacija muskarinskih receptora i kontrakcija detruzora. Lijek se aplicira cistoskopski, a u Europi je licenciran za liječenje preaktivnoga mokraćnog mjehura s perzistentnim ili refraktornim UUI-om od 2011. Ovaj je vid liječenja učinkovit u otprilike 65 % bolesnika i traje otprilike 6 – 12 mjeseci. Najznačajnija nuspojava ove terapije je retencija urina koja može zahtijevati privremenu intermitentnu samokateterizaciju (27).

**Sakralna neuromodulacija (SNM)** je minimalno invazivni kirurški postupak u kojem se stimulacija korijena sakralnog živca provodi putem elektroda postavljenih u S3 foramen. Mehanizam djelovanja još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, SNM modulira neuronske krugove u središnjim i perifernim putovima, utječući tako na mozak, dok je drugi potencijalni značajni učinak na iregularnu aktivnost stijenke mokraćnog mjehura inhibicijom aferentnih putova stimulacijom pudendalnog živca. Nakon implantacije otprilike 60 – 90 % žena izvještava poboljšanje, a 30 – 50 % izvještava o izlječenju. Za cjeloviti prikaz ovog vida liječenja upućujemo na sveobuhvatni članak grupe autora Klinike za urologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb koji su i uveli ovu naprednu tehniku u hrvatsko zdravstvo (28).

Kirurško liječenje stresne inkontinencije obuhvaća brojne korektivne kirurške zahvate, ali svima je cilj repozicija vrata mokraćnog mjehura na mjesto gdje se može postići normalni uretralni tlak zatvaranja, uz osiguranje kvalitetne uretralne podloge na koju će se pri napinjanju osloniti, uz omogućavanje mikcije bez napora i rezidualnog urina. Za cjeloviti prikaz svih tehnika upućujemo na pregledni članak autora Orešković i Pavić (19).

## Zaključak

Genitourinarni sindrom menopauze je vrlo često, kronično, progresivno stanje ženskoga genitala i donjega mokraćnog sustava izazvano hipoestrogenizmom koje značajno smanjuje kvalitetu života u postmenopauzi. Poput GSM-a i urinarna inkontinencija predstavlja veliki javnozdravstveni problem još uvijek bremenit stigmom i, nažalost, u nedovoljnom fokusu zdravstvenih djelatnika, ali i samih pacijenata koji navedene tegobe nerijetko doživljavaju normalnom posljedicom starenja.

Usprkos činjenici da se radi o tegobama koje ima iznimno veliki broj žena u postmenopauzi, navedena stanja često su nedovoljno dijagnosticirana i primjereno liječena.

Uz primjerenu pravovremenu dijagnostiku i adekvatno liječenje navedenih tegoba bilježi se značajno poboljšanje kvalitete života, stoga bi edukacija ciljanih skupina žena, kroz pokretanje primjerenih javnozdravstvenih aktivnosti, ali i dodatno senzibiliziranje zdravstvenih djelatnika, moglo biti ključ za rješenje ovih tegoba.

## LITERATURA

1. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol.* 2014 Oct;43(5):1542-62. doi: 10.1093/ije/dyu094.
2. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric.* 2014 Oct;17(5):557-63. doi: 10.3109/13697137.2014.946279.
3. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020 Sep;27(9):976-992. doi: 10.1097/GME.0000000000001609.
4. Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe: Country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas.* 2016 Sep;91:81-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.010.
5. Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy. *Climacteric.* 2019 Aug;22(4):348-351. doi: 10.1080/13697137.2019.1600499.
6. Alperin M, Burnett L, Lukacz E, Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps. *Menopause.* 2019 Jan;26(1):103-111. doi: 10.1097/GME.0000000000001209.
7. Henry-Okafor Q, DeBruyn E, Ott M, Moore G: Genitourinary syndrome of menopause: screening and treatment. *Adv Fam Pract Nurs.* 2021;3:111-9. doi: 10.1016/j.yfpn.2021.01.004
8. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015;18 Suppl 1:23-9. doi: 10.3109/13697137.2015.1079100.
9. Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric.* 2021 Feb;24(1):19-24. doi: 10.1080/13697137.2020.1820478.
10. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 31;(8):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
11. Wasnik VB, Acharya N, Mohammad S. Genitourinary Syndrome of Menopause: A Narrative Review Focusing on Its Effects on the Sexual Health and Quality of Life of Women. *Cureus.* 2023 Nov 2;15(11):e48143. doi: 10.7759/cureus.48143.
12. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2019 Apr;26(4):431-453. doi: 10.1097/GME.0000000000001221.
13. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G i sur; other participating members of VVA Prasterone Group. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause.* 2015 Dec;22(12):1289-95. doi: 10.1097/GME.0000000000000470.
14. Sarmento ACA, Lírío JF, Medeiros KS, Marconi C, Costa APF, Crispim JC i sur. Physical methods for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 May;153(2):200-219. doi: 10.1002/ijgo.13561.
15. Mortensen OE, Christensen SE, Løkkegaard E. The evidence behind the use of LASER for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence and lichen sclerosus: A state-of-the-art review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Jun;101(6):657-692. doi: 10.1111/aogs.14353.
16. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on efforts

- to safeguard women's health from deceptive health claims and significant risks related to devices marketed for use in medical procedures for "vaginal rejuvenation". 2018. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-efforts-safeguard-womens-health-deceptive-health-claims>. Datum pristupa: 17. 12. 2024.
17. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J i sur. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010 Jan;21(1):5-26. doi: 10.1007/s00192-009-0976-9.
  18. Russo E, Caretto M, Giannini A, Bitzer J, Cano A, Ceausu I i sur. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021 Jan;143:223-230. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.09.005.
  19. Orešković S, Pavić M. Urinarna inkontinencija kod žena i smjernice za liječenje. *Medicus* 2015;25(1):13-23. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/144612>. Datum pristupa: 17. 12. 2024.
  20. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S; Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol*. 2000 Nov;53(11):1150-7. doi: 10.1016/s0895-4356(00)00232-8.
  21. Abrams P, Avery K, Gardener N, Donovan J; ICIQ Advisory Board. The International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire: [www.iciq.net](http://www.iciq.net). *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):1063-6; discussion 1066. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00348-4.
  22. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10(10):CD001405. doi: 10.1002/14651858.CD001405.pub3.
  23. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015 Sep 18;10(9):e0136265. doi: 10.1371/journal.pone.0136265.
  24. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C i sur. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005 Feb 23;293(8):935-48. doi: 10.1001/jama.293.8.935.
  25. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008 Sep;54(3):543-62. doi: 10.1016/j.eururo.2008.06.047.
  26. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A i sur. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015 Sep;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077.
  27. Duthie JB, Vincent M, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD005493. doi: 10.1002/14651858.CD005493.pub3.
  28. Bakula M, Hauptman D, Hudolin T, Škegro SN, Tudor KI, Bakula B i sur. Sacral neuromodulation in treating overactive bladder patients - first-time application in Croatia. *Acta Clin Croat*. 2023 Jul;62(Suppl2):143-147. doi: 10.20471/acc.2023.62.s2.21.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

dr. sc. Ines Kristofić, dr. med.  
Klinika za ginekologiju i porodništvo KBC Rijeka  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: [ines.kristofic@uniri.hr](mailto:ines.kristofic@uniri.hr)

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

19. studenoga 2024./November 19, 2024

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

17. prosinca 2024./December 17, 2024

