

Estrogenoterapia dopochwowa – czy tylko dla kobiet po menopauzie?

Transvaginal oestrogen therapy – only for postmenopausal women?

Jacek Tomaszewski

II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie;
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger

Przeгляд Menopauzalny 2008; 3: 158–167

Streszczenie

Dolegliwości na tle hipostrogenizmu są w odczuciu większości kobiet przyczyną najbardziej uciążliwych dolegliwości uroginekologicznych. Miejscowe zastosowanie estrogenów u młodych kobiet poprawia funkcję tkanek układu moczowo-płciowego w zakresie mechanizmów warunkujących obronę przed infekcjami, odtwarza prawidłową biocenozę pochwy, zapobiega atrofii urogenitalnej w okresie laktacji, po leczeniu onkologicznym i immunosupresyjnym, zapewnia optymalne przygotowanie struktur anatomicznych do procedur zabiegowych, gojenia rany, integracji materiałów chirurgicznych z otaczającymi tkankami oraz zapobiega zjawisku odrzucenia implantu.

Słowa kluczowe: miejscowa estrogenoterapia, kobiety w wieku przedmenopauzalnym, uroginekologia

Summary

Many women suffer considerably from urogynaecological symptoms caused by hypoestrogenism. Application of topical oestrogens in young women improves the function of the urogenital tissues, facilitating the restoration of a normal vaginal environment and augmenting the antimicrobial defence. Topical oestrogens prevent the development of urogenital atrophy during breastfeeding and after oncological and immunosuppressive treatment; they also enable optimal preparation of anatomical structures before surgery and promote wound healing and integration of surgical materials with host tissues, which decrease the risk of implant rejection.

Key words: local oestrogen therapy, premenopausal women, vagina, urogynaecology

Hipostrogenizm jest uznanym czynnikiem etiopatologicznym uciążliwych dolegliwości na tle atrofii urogenitalnej zgłaszanych przez kobiety w okresie menopauzy [1, 2]. Estrogeny, podawane miejscowo lub systemowo, w monoterapii lub wspomagane lekami adjuwantowymi, są od dawna wykorzystywane w leczeniu niektórych z tych stanów.

Dolegliwości na tle niedoboru estrogenów mogą również zgłaszać pacjentki młodsze, które nie weszły jeszcze w okres naturalnej menopauzy z zaburzeniami endokrynologicznymi (I, III, V, VI i VII grupa wg klasyfikacji WHO), długo karmiące piersią, stosujące antykoncepcję hormonalną lub leczone z powodu endometriozy (leki antygonadotropowe, depozyty gestagenów, analogi GnRH), jak również młode kobiety z nowotworami złośliwymi narzą-

du płciowego, gruczołu piersiowego czy po przeszczepie szpiku kostnego na tle rozrostowych chorób hematologicznych, leczone chirurgicznie, energią promienistą, chemioterapią lub hormonalnie (selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego – ang. *selective estrogen receptor modulators* – SERM, selektywnymi modulatorami enzymów metabolizmu estrogenów – ang. *selective estrogen enzyme modulators* – SEEM, agonistami/antagonistami GnRH, inhibitorami aromatazy) [3, 4].

Także pewien odsetek zdrowych, miesiączkujących regularnie kobiet będzie wymagał miejscowego podania estrogenów, pomimo zachowanej aktywności hormonalnej jajnika. Które pacjentki znajdujące się poza okresem menopauzy mogą wynieść szczególną korzyść z miejscowej terapii estrogenami?

Adres do korespondencji:

dr med. Jacek Tomaszewski, II Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 42 68

Są to zazwyczaj aktywne seksualne, miesiączkujące kobiety lub dziewczęta w okresie pokwitania, u których zachodzi potrzeba przywrócenia, odtworzenia i utrzymania prawidłowej funkcji urogenitalnej czy to przez normalizację cytologicznych wykładników dobrostanu błony śluzowej pochwy i skóry sromu, czy też odtworzenie fizjologicznej biocenozy pochwy i profilaktykę nawrotów infekcji w obrębie układu moczowo-płciowego. Dotyczy to również kobiet współżyjących, a operowanych wcześniej z powodu wad rozwojowych narządu płciowego, cierpiących na dysfunkcje seksualne na tle dyspareunii, jak też zgłaszając odczuwanie dyskomfortu w miejscach intymnych ze względu na stosowaną formę antykoncepcji hormonalnej.

Miejscowa estrogenoterapia w uroginologii operacyjnej oraz chirurgii rekonstrukcyjnej wad rozwojowych narządu płciowego

Miejscowa estrogenoterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku pacjentek zakwalifikowanych do procedur operacyjnych na tle zaburzeń uroginologicznych, a także po operacyjnym leczeniu wad rozwojowych narządu płciowego [5, 6].

Z punktu widzenia uroginologii operacyjnej ewidentną korzyścią z miejscowej terapii estrogenami w okresie przedoperacyjnym i pooperacyjnym u pacjentek w każdym przedziale wiekowym jest poprawa indeksów cytomorfologicznych nabłonka pochwy, cewki i pęcherza moczowego, 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 stanom infekcyjnym w obrębie układu moczowo-płciowego oraz lepsza waskularyzacja struktur miednicy mniejszej optymalizują proces gojenia rany pooperacyjnej i poprawiają krótkoterminowe oraz długoterminowe wyniki leczenia uroginologicznego [7–11].

Wytyczne towarzystw ICS (*International Continence Society*), ICI (*International Consultation on Incontinence*) oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego rekomendują miejscowe zastosowanie estrogenów u kobiet jako postępowanie obligatoryjne zarówno w okresie przed zabiegiem chirurgicznym, jak i po nim, szczególnie w przypadku użycia syntetycznych materiałów chirurgicznych [12].

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, równocześnie z oceną stopnia zaburzeń statyki narządu płciowego. Po potwierdzeniu cytologicznych wykładników atrofii i/lub związanych z nią dolegliwości zaleca się rozpoczęcie miejscowej terapii estrogenowej oraz ponowną ocenę statusu cytohormonalnego pochwy

po upływie 6 tyg. W przypadku konieczności szybkiej estrogenizacji (przygotowanie do zabiegu operacyjnego) należy zastosować miejscową hormonoterapię opartą na estradiolu przez co najmniej 14 dni [6].

Rola estrogenów w mechanizmach warunkujących odpowiedź organizmu na uraz i gojenie się rany w okresie pooperacyjnym nie została do końca jednoznacznie wyjaśniona. Wpływ estrogenów na procesy gojenia rany pooperacyjnej dotyczy prawdopodobnie także ich roli na poziomie metabolizmu kolagenu w komórkach tkanki łącznej [13–19].

Hormony te prawdopodobnie odgrywają rolę immunomodulatorów optymalizujących zjawiska naprawy tkankowej [20].

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 i włóknienia wokół rany [21]. Miejscowa aplikacja estrogenów prowadziła do intensyfikacji procesów regeneracyjnych i poprawy dobrostanu rany pooperacyjnej [22].

Schlaff i wsp. [23] odnotowali zwiększenie wytrzymałości biomechanicznej rany u szczuryc po aplikacji estrogenów. Estrogeny zwiększały wytrzymałość rany na rozciąganie i rozerwanie w okresie pierwszych 14 dni po zabiegu operacyjnym. Efektu tego nie obserwowano jednak po 21 i 28 dniach trwania eksperymentu.

Miejscowe podawanie estrogenów w okresie okołoperacyjnym ma fundamentalne znaczenie pod kątem profilaktyki odrzucenia implantu we wczesnym lub odległym okresie pooperacyjnym. Ryzyko infekcji, uznanego czynnika odrzutu protezy, zależy od wielu czynników, m.in. mikroorganizmów biocenozy pochwy, przestrzegania zasad aseptyki okołozabiegowej, profilaktyki antybiotykowej, czasu trwania zabiegu operacyjnego, wyboru odpowiedniego materiału chirurgicznego pod kątem właściwości biofizycznych, biochemicznych czy utkania siatki oraz stopnia estrogenizacji nabłonka pochwy i odczynu wydzieliny pochwowej. Jak wykazały badania Perssona i wsp. [24] głównym czynnikiem prowadzącym do powikłań erozyjnych jest infekcja pola operacyjnego i infiltracja taśmy polipropylenowej patogenami bakteryjnymi.

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 [25].

W przypadku wystąpienia erozji postępowanie zależy od wielkości i umiejscowienia uszkodzenia, rodzaju

zastosowanej siatki oraz obecności lub braku wykładników infekcji. Najczęściej dotyczy usunięcia wystającej do światła pochwy siatki i/lub zastosowaniu antybiotyku o szerokim zakresie działania oraz estrogenów podawanych lokalnie [26–28]. W przypadku erozji pochwy na powierzchni nieprzekraczającej 0,5 cm² estrogenoterapia miejscowa pozwala uzyskać całkowite wyleczenie pacjentki bez konieczności interwencji chirurgicznej. Efekt terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu trzech miesięcy leczenia zachowawczego [29].

Nawracające infekcje dolnego odcinka dróg wyprowadzających mocz

Jeszcze stosunkowo niedawno przeważał pogląd, że zakażenia pochwy i dróg moczowych u młodych kobiet są uciążliwą, ale raczej błahą przypadłością i nie pociągają za sobą poważniejszych implikacji zdrowotnych. Obecnie wiadomo, że konsekwencje mogą być poważne – od pogorszenia jakości życia, czasowej niedyspozycji, poprzez powikłania infekcyjne po operacjach ginekologicznych i urologicznych, a nawet stany zagrożenia życia w przypadku sepsy u pacjentek hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Stany dróg wyprowadzających mocz są najczęstszym powodem zgłoszenia się kobiet do specjalisty urologa. Szacunkowe dane amerykańskie wskazują, że rocznie są one powodem ponad 10 mln wizyt kobiet w placówkach służby zdrowia USA, ponad 500 mln porad globalnie, a co druga z kobiet w okresie rozrodczym będzie wymagała leczenia. Nawrót schorzenia dotyczy nawet 12–27% pacjentek, a prawie połowa z nich będzie z tego powodu leczona wielokrotnie [30].

Infekcja w obrębie układu moczowego związana jest z inwazją, namnażaniem i uszkodzeniem jego tkanek przez drobnoustroje chorobotwórcze oraz niesie za sobą możliwość powikłań ogólnoustrojowych. Ze względu na anatomię, zakażenie dolnego odcinka dróg moczowych występuje 14-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Etiopatogeneza ma zazwyczaj charakter wieloczynnikowy. Często związana jest z aktywnością seksualną. Blisko 75% infekcji zostało udokumentowanych w ciągu 24 godz. od odbycia stosunku płciowego. W 90% przypadków objawowego i bezobjawowego zakażenia dróg moczowych odpowiadają za nie bakterie *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, streptokoki grupy B, enterokoki oraz *Proteus mirabilis*. Pozostałe 10% to streptokoki z grupy B i *Staphylococcus saprofiticus*. Ponad 95% infekcji jest monoetiologiczna. Biofilmy kolonii bakteryjnych przywierają do powierzchni zainfekowanego narządu, tworząc skupiska patogenów o wysokiej odporności na czynniki środowiskowe i chemioterapeutyki. Nieaktywne ogniska bakterii mogą pozostawać w stanie uśpienia nawet przez wiele miesięcy po leczeniu, by w sytuacji pogorszenia stanu zdrowia ponownie wywo-

łać zakażenie. Z tego powodu co czwarta kobieta zgłosi się w ciągu roku po poradę z powodu nawrotu infekcji układu moczowo-płciowego. U osób cewnikowanych odsetek reinfekcji jest wyższy, a okresy pomiędzy kolejnymi epizodami schorzenia są krótsze. Innymi czynnikami sprawczymi mogącymi prowadzić do nawrotów zakażenia są osobnicza odległość cewki moczowej od odbytu, przepuklina pęcherza moczowego (*cystocele*), wysokie objętości moczu zalegającego po mikcji, stosunki płciowe, czynniki genetyczne oraz leczenie antybiotykami. Estrogeny stosowane miejscowo prowadzą do przywrócenia prawidłowego stanu cytohormonalnego nabłonka pochwy, trójkąta pęcherza i cewki moczowej oraz optymalizują mechanizmy ułatwiające odtworzenie fizjologicznej biocenozy przedsiönka pochwy i cewki moczowej, co jest teoretyczną podstawą ich stosowania w prewencji nawracających stanów zapalnych dróg moczowych, pochwy i sromu. Już po 14 dniach leczenia estriolem odnotowano znaczący wzrost kolonizacji pochwy przez fałkultatywne szczepy *Lactobacillus acidophilus* [31, 32].

W grupie pacjentek otrzymującej estriol odsetek nawrotowych infekcji układu moczowego był 10-krotnie niższy niż w grupie otrzymującej placebo (0,5 vs 5,9 epizodów infekcji na pacjentkę w skali roku, $p < 0,001$). Dodatkowo u 61% pacjentek leczonych estriolem doszło do odtworzenia prawidłowej flory pochwy z dominacją pałeczek *Lactobacillus acidophilus*, czemu towarzyszyło obniżenie pH z wartości 5,5 do 3,8 ($p < 0,001$). Tych korzystnych zmian nie zaobserwowano u żadnej pacjentki otrzymującej placebo. Odnotowano istotne zmniejszenie epizodów nawrotu infekcji układu moczowego. Częstość stosowania antybiotyków w grupie otrzymującej estriol była 16-krotnie mniejsza w porównaniu z pacjentkami nieotrzymującymi steroidu [12, 33–35].

U młodych kobiet stosujących przez długi czas złożoną antykoncepcję hormonalną, częściej obserwuje się nawrotowe infekcje dolnego odcinka dróg moczowych. Nawrót dolegliwości, często zgłaszany po współżyciu, wymaga stałego przyjmowania antybiotyków lub chemioterapeutyków, co często prowadzi do lekooporności i braku poprawy po zastosowanym leczeniu. Obrazy cystoskopowe cewki i pęcherza moczowego są zbliżone do obserwowanych u kobiet po menopauzie zgłaszających dolegliwości dyzuryczne. Potwierdzono korzystny efekt adjuwantowej terapii miejscowej opartej na estriolu na zmniejszenie częstości nawrotów infekcji dróg moczowych, poprawę ukrwienia szyi pęcherza moczowego i obrazów cystoskopowych okolicy trójkąta pęcherza moczowego u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną. Aż 80% kobiet leczonych miejscowo estriolem zostało wyleczonych, u 17% odnotowano jeden, a u 3% dwa epizody nawrotu infekcji dróg moczowych przez 11 mies. od zakończenia terapii [30]. Korzystny efekt terapeutyczny miejscowej estrogenoterapii może być potencjalizowany zastosowaniem drobnoustrojów probiotycznych (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1) dedykowanych cewce moczowej [36].

Nawracające infekcje pochwy i sromu

Pacjentki z objawowym, nawracającym zapaleniem sromu i pochwy, niezależnie od czynnika etiopatogenetycznego, zgłaszają wiele uciążliwych dolegliwości klinicznych, głównie o charakterze dyskomfortu, podrażnienia, świądu, pieczenia, bolesności, upławów, powierzchownej dyspareunii czy objawów dyzurycznych. W badaniu klinicznym stwierdza się rumień, pęknięcia i mikroowrzodzenia śluzówki i przedsionka pochwy, grudkowatą wysypkę okolicy sromu, upławy wodniste, homogenne lub serowate, o kwaśnym lub neutralnym zapachu, wykwyty satelitarne i niekiedy obrzęk sromu. Żaden z powyższych objawów przedmiotowych i podmiotowych nie jest swoisty dla konkretnego czynnika etiologicznego.

W profilaktyce schorzeń ginekologicznych właściwa diagnostyka i leczenie tych stanów odgrywa istotną rolę, zwłaszcza w przygotowaniu pacjentek do inwazyjnych działań operacyjnych zarówno zabiegów diagnostycznych (pipelle, abrazje, histerosalpingografia, inseminacje), jak i planowych zabiegów z dostępu pochwowego lub brzuszego, zwłaszcza uroginekologicznych, gdzie z założenia pole operacyjne uznawane jest za *brudne*. Szczególną grupę stanowią pacjentki z powikłaną lub nawrotową postacią drożdżakowego zapalenia pochwy i sromu (ang. *vulvo-vaginal candidiasis* – VVC), waginozy bakteryjnej, zwłaszcza stosujące antykoncepcję hormonalną. Pacjentki z wywiadem w kierunku ciężkiej i nawrotowej postaci VVC źle odpowiadają na standardowe schematy lecznicze z użyciem miejscowych lub doustnych preparatów z grupy azoli. W ciężkiej postaci VVC przy rozległym stanie zapalnym sromu i pochwy, miejscowo podawane azole mogą nie przynieść poprawy, a wręcz nasilić dolegliwości związane z pieczeniem w okolicy zewnętrznych narządów płciowych. Podobnie preparaty doustne mogą okazać się niewystarczające do złagodzenia/zniesienia objawów pieczenia, świądu i podrażnienia sromu i krocza. Takie pacjentki będą prawdopodobnie wymagały leczenia wspomagającego opartego na miejscowym stosowaniu słabych glikokortykosteroidów, estrogenów oraz probiotyków. W leczeniu nawracających zakażeń drożdżakowych pochwy i sromu schematy terapeutyczne dobierane są empirycznie. Nie opracowano dotychczas schematów leczniczych opartych na wynikach badań klinicznych z randomizacją. Zaleca się wdrożenie leczenia wstępnego przez 14 dni (miejscowego i/lub systemowego), a po uzyskaniu remisji mikologicznej zastosowanie 6-miesięcznej, a w przypadku wielokrotnych nawrotów schorzenia, nawet 12-miesięcznej systemowej terapii podtrzymującej, opartej na codziennych lub tygodniowych pulsach terapeutycznych pochodnych triazolowych. W leczeniu miejscowym zaleca się stosowanie klotrimazolu w postaci globulek dopochwowych oraz słabe estrogeny z probiotykami. W okresie stosowania terapii podtrzymującej aż 90% kobiet zgłasza

brak dolegliwości związanych z nawrotową postacią VVC. Przerwanie terapii podtrzymującej może doprowadzić do nawrotu choroby nawet u 40–50% pacjentek. U wielu kobiet ze wstępnym rozpoznaniem nawrotowej postaci VVC przyczyną ich dolegliwości nie jest etiologicznie związana z inwazją drożdżakami. Nadmierna miejscowa reakcja tkankowa (ang. *topical contact dermatitis*) związana z kontaktowym chemicznym lub alergicznym podrażnieniem śluzówki pochwy lub skóry sromu indukuje często niepotrzebne i nasilające jeszcze dolegliwości leczenie przeciwgrzybicze. Z tego powodu kładzie się nacisk na przeprowadzenie u opornych na terapię kobiet wysokospecjalistycznego postępowania diagnostycznego w ośrodkach referencyjnych zajmujących się problematyką zakażeń pochwy i sromu. W takich wypadkach celowane leczenie specjalistyczne jest często uzupełniane lokalną terapią estrogenami [37–44].

Nie ma wiarygodnych danych dotyczących wpływu złożonej antykoncepcji hormonalnej na nabłonek pochwy, biocenozę pochwy oraz ryzyko wystąpienia lub nawrotu infekcji w jej obrębie. Informacje są nieliczne, a często sprzeczne rezultaty tych badań nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków. Wydaje się, że u kobiet stosujących antykoncepcję złożoną, rzadko stwierdza się wykładniki nasilonej atrofii urogenitalnej, często obserwowane u stosujących przedłużoną terapię depozytami gestagenów. W tym ostatnim przypadku systemowa koncentracja estrogenów mieści się zazwyczaj w granicach typowych dla okresu menopauzy [42].

Przeważa opinia o zwiększonym ryzyku infekcji narządu płciowego u kobiet stosujących doustne tabletki antykoncepcyjne (DTA), zwłaszcza zawierające wysoką dawkę estrogenów. Doustne tabletki antykoncepcyjne o wysokiej zawartości etynyloestradolu miałyby powodować wzrost zawartości glikogenu w nabłonku pochwy, kwaśny odczyn pH i lepszą adherencję i receptywność nabłonka dla patogenów. Preparaty niskodawkowe miałyby nie zwiększać ryzyka lub miałyby być one mniejsze w porównaniu z DTA o wysokiej zawartości hormonów. Długotrwałe stosowanie DTA może być przyczyną infekcji o charakterze nawrotowym. Ryzyko to wynosi nawet 11–12%. Istotną rolę w rozwoju infekcji narządu płciowego u kobiet stosujących DTA odgrywa zwiększona liczba stosunków płciowych, nawyki lub ryzykowane zachowania seksualne oraz większa liczba partnerów. Dyspareunia, brak odpowiedniego nawilżenia pochwy oraz dyskomfort na tle mechanicznego uszkodzenia śluzówek przedsionka pochwy i pochwy w trakcie współżycia jest przez kobiety stosujące DTA często rozpoznawany jako infekcja. W przypadku braku poprawy po leczeniu empirycznym należy rozważyć lokalną estrogenoterapię oraz zastosowanie probiotyków. Tego typu postępowanie często poprawia komfort współżycia seksualnego i zapobiega infekcyjnym schorzeniom pochwy, sromu i dróg moczowych.

Tab. I. Czynniki predysponujące do rozwoju infekcji pochwy, sromu oraz dolnego odcinka dróg wyrowadzających mocz

<ul style="list-style-type: none"> • zmiany statusu hormonalnego organizmu (okres rozrodczy, cykl płciowy, ciąża, połóg, hormonalna terapia zastępcza, złożona antykoncepcja hormonalna, glikokortykosteroidoterapia, schorzenia endokrynologiczne, np. niekontrolowana lub źle prowadzona cukrzyca, choroba Cushinga)
<ul style="list-style-type: none"> • błędy dietetyczne – nadmiar cukrów rafinowanych (słodzicy, soków, jogurtów)
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia odporności (AIDS, steroidoterapia, leczenie immunosupresyjne, przeciwnowotworowe)
<ul style="list-style-type: none"> • zabiegi chirurgiczne w obrębie narządu rodowego (stan po wycięciu macicy)
<ul style="list-style-type: none"> • nawyki higieniczne (irygacje, przesadna dbałość o higienę sromu, dobrze dopasowana nieprzewiewna bielizna z włókien syntetycznych)
<ul style="list-style-type: none"> • aktywność seksualna (wczesne rozpoczęcie współżycia, częste współżycie, ryzykowne zachowania seksualne, nowy partner seksualny w ciągu ostatnich 6 mies., współżycie w okresie miesiączki, seks oralno-genitalny, seks analny, antykoncepcja hormonalna, wkładki wewnątrzmaciczne, diafragmy, spermicydy, lubrykanty)
<ul style="list-style-type: none"> • nieracjonalne stosowanie antybiotyków zwłaszcza u bezobjawowych nosicieli (zmniejszenie/wyparcie fakultatywnych pateczek kwasu mlekowego z pochwy, brak ochronnego działania nadtlenu wodoru, bakteriocyn, promocja wzrostu <i>C. albicans</i> oraz <i>C. glabrata</i> w przewodzie pokarmowym i pochwie)
<ul style="list-style-type: none"> • wiek <40. roku życia
<ul style="list-style-type: none"> • czynniki genetyczne (rasa czarna, grupy krwi ABO-Lewis o fenotypie niewydzielającym niektórych klas immunoglobulin)
<ul style="list-style-type: none"> • inne czynniki – niedobór żelaza, podrażnienia chemiczne, atopia, odczyny alergiczne i uczulenia na środki higieny osobistej, papier toaletowy, tampony i podpaski higieniczne

Laktacyjne zanikowe zapalenie pochwy i sromu

Hipoestrogenizm w okresie połogu jest fizjologicznym stanem związanym z brakiem aktywności hormonalnej gonady żeńskiej. Gwałtowny spadek biosyntezy estrogenów łożyskowych oraz antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie prolaktyny mogą prowadzić do laktacyjnego zanikowego zapalenia pochwy i sromu, zwłaszcza u matek długo karmiących piersią. Dolegliwości kliniczne i wykładniki morfologiczne schorzenia są zbliżone do obserwowanych u kobiet po menopauzie z silnie zaznaczoną atrofią urogenitalną [43, 44]. Nabłonek pokrywający pochwę oraz 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. Zmniejsza się produkcja wydzieliny pochwowej i śluzu szyjkowego. Może to być przyczyną krwawień podczas współżycia płciowego czy próby wprowadzenia wzierników podczas badania ginekologicznego [44–48].

Suchość pochwy, wzrost odczynu pH wydzieliny pochwowej, zmiany jakościowe i ilościowe dotyczące flory zasiedlającej pochwę odpowiadają za zwiększoną podatność tego narządu na infekcję [32, 49].

Ze względu na bliskie sąsiedztwo dróg wyrowadzających mocz, przewlekłym infekcjom w pochwie towarzyszą zwykle stany zapalne cewki i pęcherza moczowego [47].

Zmiany w obrębie układu moczowego mogą odpowiadać za dysfunkcję związaną z zaburzeniami percepcji czuciowej przy oddawaniu moczu, zwiększeniem częstotliwości mikcji, dyzurią, nokturią oraz zaburzeniami trzymania moczu na tle parć naglających, wysiłkowej lub mieszanej postaci tej choroby [1, 2, 50].

W nabłonku pochwy pojawiają się mikroszczeliny, a u pacjentek aktywnych seksualnie drobne uszkodzenia mechaniczne. Są one przyczyną podrażnienia i/lub dyskomfortu bólowego. Ubytki śluzówki są bezpośrednią przyczyną zanikowego zarostowego zapalenia pochwy. Stan ten doprowadza do zarastania przedsionka pochwy i warg sromowych, przewężeń, a nawet całkowitej obliteracji pochwy, głównie u niewspółżyjących płciowo matek, u których doszło do urazu okołoporodowego krocza niezaopatrzonego chirurgicznie lub zaopatrzonego w sposób nieprawidłowy [51–54]. Pacjentki te 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 [55–57].

Atrofia pochwy i sromu po leczeniu onkologicznym, immunosupresyjnym oraz antygonadotropowym

Zbliżony obraz kliniczny, związany z morfologicznymi wykładnikami i subiektywnymi dolegliwościami na tle atrofii urogenitalnej, zgłaszany jest przez młode kobiety

po leczeniu onkologicznym (chemioterapia, radioterapia i brachyterapia, adjuwantowa terapia antygonadotropowa), immunosupresyjnym (przeszczepy narządowe/tkanekowe) oraz długotrwale stosujące leki antygonadotropowe z powodu endometriozy, mięśniaków macicy, rozrostów endometrium, nieprawidłowego profilu krwawień z dróg rodnych, a nawet przez dziewczynki leczone z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego [3, 58, 59].

Wśród innych wskazań do miejscowego zastosowania estrogenów są rzadkie powikłania schorzeń infekcyjnych narządu płciowego u dziewczynek i nastolatek (zlepianie warg sromowych, zarastanie pochwy i *hematokolpos*), próba Meigsa w diagnostyce cytoonkologicznej szyjki macicy, dermatozy przedstonka pochwy i sromy o charakterze zapalenia wrzodziejącego (liszaj płaski), liszaj twardzinowy i zanikowy sromu, leukoplakia oraz zaburzenia funkcji seksualnych na tle nieprawidłowego przewodnictwa czuciowego bodźców z okolicy sromu [10, 55, 56, 60–66].

Estrogenoterapia miejscowa u kobiet przed okresem menopauzy

Skuteczna miejscowa terapia estrogenami układu moczowo-płciowego to – z klinicznego punktu widzenia – uzyskanie właściwej równowagi pomiędzy redukcją dokuczliwych objawów, stopniem nasilenia działań niepożądanych generowanych przez leki a szansą na całkowite wyleczenie lub jak najdłuższy okres braku nawrotu schorzenia. Z tego względu konieczne jest ciągłe poszukiwanie nowych, bezpiecznych leków i schematów leczenia zakażeń układu moczowo-płciowego, które charakteryzowałyby się wysokim potencjałem terapeutycznym, dającym jak najdłuższy okres remisji uciążliwych dolegliwości miejscowych. Idealny schemat terapeutyczny powinien być łatwy w użyciu, efektywny w jak najkrótszym okresie stosowania, trwale znosić uciążliwe dolegliwości, wykazywać działanie bakterioobójcze i grzybobójcze, nie powodować działań niepożądanych zarówno miejscowych, jak i systemowych, o wysokim profilu bezpieczeństwa w laktacji, efektywnie zapobiegać nawrotom schorzenia, nie powodować zmian w ekosystemie pochwy oraz być tani. Oczywiście, takiego schematu jak do tej pory nie znamy.

Ponieważ atrofia urogenitalna, niezależnie od wieku i przyczyny, związana jest ze względnym lub bezwzględnym niedoborem estrogenów, postępowaniem z wyboru jest miejscowe leczenie substytucyjne (tab. II i III) [66].

Lipofilność estrogenów powoduje, że są one łatwo wchłaniane przez śluzówkę pochwy i skórę sromu [67, 68].

Już niewielkie dawki estrogenów podawanych do pochwy lub na srom w ciągu kilkunastu dni przynoszą ewidentną poprawę statusu cytohormonalnego, nawilżania i elastyczności tkanek, co poprawia komfort podczas aktywności seksualnej, np. kobiet długo karmiących piersią. Jakkolwiek estrogeny nie wykazują działania antyadhe-

zyjnego, ich codzienne stosowanie na srom ułatwia zabiegową separację zrośniętych warg sromowych czy napletka łechtaczki u położnic. Zazwyczaj 4–8-tygodniowa terapia estrogenami prowadzi do szybkiej epitelializacji uszkodzonych powierzchni warg sromowych mniejszych i uruchomienia napletka łechtaczki [20, 45, 51, 68, 69]. Pacjentki po zabiegach rekonstrukcyjnych z powodu wad rozwojowych narządu moczowo-płciowego powinny stosować lokalną estrogenoterapię (ET) w schemacie przedłużonym. U kobiety operowanych z powodu defektów statyki czy wysiłkowej lub mieszanej postaci nietrzymania moczu zaleca się miejscową ET przez 4–8 tyg. po zabiegu uroginekologicznym [6, 20, 54].

W przypadku nawrotowych infekcji dróg moczowych, pochwy i sromu czas trwania miejscowego leczenia estrogenami jest zazwyczaj indywidualizowany. Efekt terapeutyczny polegający na kolonizacji pochwy przez pałeczki kwasu mlekowego i odtworzeniu prawidłowej biocenozy pochwy obserwowany jest już po 6–7 dniach terapii miejscowej estriolem i szczepami probiotycznymi *Lactobacillus* spp. [66, 70, 71].

Preparaty estrogenowe stosowane miejscowo powinny być dawki indywidualnie, w zależności od stopnia nasilenia dolegliwości, a leczenie wspomagające (miejscowe analgetyki, lubrykanty, probiotyki) pozwala na uzyskanie szybkiego efektu terapeutycznego. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii opartej jedynie na miejscowo podawanych estrogenach są skąpe i niejednoznaczne [68, 72, 73]. Z tego powodu należy dążyć do ustalenia możliwie najniższej dawki lub podawać tylko słaby estrogen, tak by zminimalizować ekspozycję systemową hormonu. W przypadku kobiet zgłaszających nieprawidłowe krwawienie z dróg rodnych zawsze należy wykluczyć rozrost endometrium. Pacjentki stosujące barierowe metody antykoncepcji powinny być poinformowane o możliwości uszkodzenia/przerwania prezerwatywy, diafragmy czy kapturka naszyjkowego przez preparaty estrogenów oparte na bazie lipidowej (kremy, maści).

W przypadku kobiet leczonych uprzednio z powodu nowotworów estrogenozależnych decyzja o zastosowaniu miejscowej estrogenoterapii powinna być podejmowana indywidualnie, po wyczerpującym omówieniu z pacjentką wszystkich aspektów dotyczących zarówno korzyści, jak i ryzyka wynikających z takiego leczenia. U młodych kobiet z dyspareunią, obciążonych wywiadem w kierunku nowotworów estrogenozależnych, terapią pierwszego rzutu jest zastosowanie środków nawilżających i poprawiających uwodnienie tkanek. Minimalna absorpcja systemowa niskich dawek estrogenów podawanych miejscowo pozwala na rozważenie w tej grupie kobiet lokalnej terapii hormonalnej. Wybór postaci farmakologicznej leku (estradiol, estriol, skoniugowane estrogeny), formy aplikacji dopochwowej (tabletki, globulki, insert, krem), zależy od indywidualnych preferencji pacjentki, nasilenia i typu dolegliwości urogenitalnych, szybkości ich ustępowania w trakcie leczenia, czasu trwa-

Tab. II. Schemat diagnostyczno-terapeutyczny leczenia zaburzeń ginekologicznych związanych z niedoborem estrogenów

pochwa	
<ul style="list-style-type: none"> dyspareunia, niewystarczające nawilżanie przedsionka i pochwy, utrata elastyczności, suchość, świąd, pieczenie, napięcie i ból, wybroczyny w warstwie nabłonkowej, podatność na uszkodzenia mechaniczne, zanikanie marszczek śluzówki pochwy, skrócenie, włóknienie, zarastanie pochwy i/lub zwężenie wejścia do pochwy 	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny żele i kremy nawilżające kwasy hialuronowy dylatory pochwy (zwężenia po radioterapii) analgetyki miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> zmiany troficzne (odleżyny) kikutu pochwy lub szyjki macicy – wypadanie pochwy i/lub macicy 	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny (opatrunki na bazie kremu z estriolem + leczenie adjuwantowe po repozycji defektu przy tamponu pochwowego)
<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia ukrwienia, niekorzystny wpływ na procesy gojenia obrażeń mechanicznych i ran pooperacyjnych, przygotowanie przedoperacyjne i rehabilitacja pooperacyjna w uroginekologii i chirurgii nawracające stany zapalne pochwy na tle hipoeestrogenizmu (wzrost pH pochwy powyżej wartości 5,0, leukorrhoea i/lub złowonna wydzielina) zlepianie warg sromowych, hematokolpos 	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny (estradiol zalecany z wyboru w przypadku potrzeby wdrożenia szybkiej estrogenizacji przedoperacyjnej)
srom	
<ul style="list-style-type: none"> dermatozy podatność na podrażnienia/uszkodzenia chemiczne, mechaniczne oraz infekcje zlepianie warg sromowych 	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny polycarbofil chemioterapeutyki probiotyki leczenie chirurgiczne dylatory
pęcherz moczowy i cewka moczowa	
<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie ukrwienia spłotów żylnych okołocewkowych cytologia eksfoliatywna cewki moczowej – pogorszenie indeksów kariopiknozy (EI) i dojrzewania (MI) zaburzenia biosyntezy kolagenu w tkance łącznej okołocewkowej nietrzymanie moczu zespół cewkowy objawy dyzuryczne nawracające infekcje dróg moczowych 	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny (opatrunki na bazie estriolu + leczenie adjuwantowe) leczenie chirurgiczne estrogeny
nieprawidłowe rozmazy cytoonkologiczne bez widocznych zmian makroskopowych (próba Meigsa)	
	<ul style="list-style-type: none"> estrogeny/leki antymuskarynowe chemioterapeutyki/leki przeciwgrzybicze/antybiotyki probiotyki estrogeny chemioterapeutyki

nia miejscowej estrogenoterapii oraz wiedzy i doświadczenia klinicznego lekarza. Jedynie w przypadku zmian zarostowych w pochwie preferowana jest w pierwszym etapie estrogenoterapia w postaci kremu. Nie opublikowano wiarygodnych danych dotyczących ograniczeń czasowych stosowania lokalnej ET. Korzystny efekt terapeutyczny miej-

scowego podawania estrogenów zgłaszany jest przez 80–90% kobiet już po 4–6 tyg. leczenia. Roczna terapia miejscowo podawanymi estrogenami uznawana jest za bezpieczną. Brak efektu stymulującego na endometrium w przypadku miejscowo zastosowanego estriolu jest spowodowany bardzo krótkim okresem związania ligandu

Tab. III. Preparaty estrogenowe oraz adjuwantowe do miejscowego zastosowania u kobiet z zaburzeniami uroginekologicznymi pochwa

<ul style="list-style-type: none"> dyspareunia, niewystarczające nawilżanie przedsionka i pochwy, utrata elastyczności, suchość, świąd, pieczenie, napięcie i ból, wybroczyny w warstwie nabłonkowej, podatność na uszkodzenia mechaniczne, zanikanie marszczek śluzówki pochwy, skrócenie, włóknienie, zarastanie pochwy i/lub zwężenie wejścia do pochwy 				<ul style="list-style-type: none"> estrogeny żele i kremy nawilżające kwasy hialuronowe dylatory pochwy (zwężenia po radioterapii) analgetyki miejscowe
1. PREPARATY ESTRADIOLU				
Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	
Vagifem	tabletki dopochwowe	0,025 mg	15 tabl.	
2. PREPARATY ESTRIOLU				
Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	
Ovestin	globulki dopochwowe	0,5 mg	15 globulek	
Ovestin	krem	0,001 g/g	15 g + aplikator	
Ovestin	tabletki	0,002 g	30 tabletek	
Oekolp	krem dopochwowy	0,001 g/g (0,1%)	25 g	
Oekolp forte	globulki dopochwowe	0,5 mg	10 globulek	
Ortho-Gynest	krem dopochwowy	0,1 mg/g (0,01%)	80 g + aplikator	
Ortho-Gynest D	globulki dopochwowe	0,0035 g	6 globulek	
3. PREPARATY ESTRIOLU W POŁĄCZENIU Z PAŁECZKAMI KWASU MLEKOWEGO				
Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	
Gynoflor	tabletki dopochwowe	0,03 g E ₃ /10 mln pałeczek kwasu mlekowego	6 i 12 tabletek	
żele i kremy nawilżające				
np. Replens, K-Y Jelly, Feminum, Astroglid, Gyne-moistrin, Intimel, Seximel, Durex, Lubrin, Subrin, Ortho Personal Lubricant				
kwasy hialuronowe				
np. Cicatridine				
chemioterapeutyki/leki przeciwgrzybicze/antybiotyki do stosowania miejscowego				
np. Gynalgin, Sterovag, Klotrimazol, Metronidazol, Nystatyna, Natamycyna, Nifuratel, Klindamycyna, Mikonazol, Ekonazol, Izoconazol, Fentikonazol, Butokonazol, Calendulin, Azucalen/Azulan, Polikrezulen, Povidon, Cyclopiroks, Vagical				
probiotyki i inne preparaty zawierające pałeczki kwasu mlekowego i/lub estrogeny				
np. LAcBioS Femina, ProVag, Quatrum, Lactovaginal, Floragyn, Gyntima, Gynoflor				

z receptorem, co zapobiega proliferacji i różnicowaniu się komórek i nie stymuluje wytwarzania receptorów progesteronowych [72, 73]. Ponadto, jak wykazali Bergink i wsp. [74], estriol wykazuje preferencyjne wiązanie do receptorów estrogenowych pochwy i to ze specyficznością porównywalną do 17 β -estradiolu i 17 α -estradiolu.

Wykazano, że podanie estriolu w dobowej dawce 0,03 mg przez 12 dni wywołuje zbliżony efekt cytomorfologiczny w stosunku do nabłonka pochwy do obserwowanego po podaniu standardowej dawki 0,5 mg, a koncentracja estriolu w surowicy pod koniec leczenia nie różni się od notowanej przed rozpoczęciem podawania leku [70].

Obecnie brak wystarczających dowodów potwierdzających korzyści wynikające z systematycznego nadzoru ultrasonograficznego dotyczącego pomiaru wysokości błony śluzowej macicy u asymptomatycznych kobiet stosujących lokalnie estrogeny. Jedynie pacjentkom otyłym, z nadciśnieniem, długotrwale stosującym miejscową ET w wysokich dawkach, z plamieniami/brudzeniami w wywiadzie, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych testów weryfikujących bezpieczeństwo terapii (test progestagenowy, USG dopochwowe, biopsja endometrium). Brak wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa lokalnej ET u pacjentek z obciążonym wywiadem w kierunku chorób zakrzepowo-zatorowych [4, 59, 69, 74].

Reasumując, miejscowe podawanie estrogenów u miesięczkujących kobiet jest interesującą opcją terapeutyczną u kobiet z dolegliwościami na tle schorzeń uroginekologicznych, zwłaszcza w przypadkach nawrotowych schorzeń infekcyjnych układu moczowo-płciowego, przygotowania do zabiegowych procedur uroginekologicznych oraz stanów chorobowych lub jatrogennych prowadzących do wystąpienia dolegliwości na tle atrofii urogenitalnej. U pacjentek poddanych operacyjnej korekcji narządu płciowego na tle wad rozwojowych miejscowo podawany estrogen optymalizuje efekt rekonstrukcyjny uzyskany po leczeniu zabiegowym.

Piśmiennictwo

- Hextall A, Cardozo L. The role of estrogen supplementation in lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 258-61.
- Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas* 2000; 36: 83-92.
- Hayes EC, Rock JA. Treatment of vaginal agglutination associated with chronic graft-versus-host disease. *Fertil Steril* 2002; 78: 1125-1126.
- 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: 357-369.
- Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: S35-S39.
- Spaczyński M, Radowski S, Rechberger T et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie diagnostyki i leczenia nietrzymania moczu u kobiet. W: *Uroginekologia praktyczna*. Pod red. Tomasza Rechbergera, Lublin 2007, BiFolium, s. 345-350.
- Galhardo CL, Soares JM Jr, Simoes RS, 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: 85-9.
- Gorodeski GI, Hopfer U, Liu CC, Margles F. Estrogens acidifies vaginal pH by up-regulation of proton secretion via apical membrane. *Gorodeski GI. Aging and estrogen effects on transcervical-transvaginal epithelial permeability. J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 345-50.
- Gorodeski GI. Aging and estrogen effects on transcervical-transvaginal epithelial permeability. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 345-50.
- Long CY, Liu CM, Hsu SC, 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: 721-3.
- Mikkelsen AL, Felding C, Clausen HV. Clinical effects of preoperative estradiol treatment before vaginal repair operations. A double-blind randomized trial. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 125-8.
- Burgio KL, Matthews KA, Engel B. Prevalence, incidence and correlates of urinary incontinence in healthy, middle aged women. *J Urol* 1991; 146: 1255-9.
- Falconer C, Ekman G, Malmstrom A, Ulmsten U. Decreased collagen synthesis in stress-incontinent women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 583-6.
- Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 711-8.
- Moalli P, Klingensmith WL, Meyn LE, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression by estrogen in fibroblasts that are derived from the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 72-9.
- Rechberger T, Adamiak A, Skorupski P, et al. Collagen metabolism in women suffering from stress urinary incontinence. *Polish J Gynecol Invest* 1999; 2: 21-4.
- Rechberger T, Donica H, Baranowski W, et al. Female urinary stressincontinence in terms of connective tissue biochemistry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 187-91.
- Rechberger T, Postawski K, Jakowicki J, et al. The role of fascial collagen in stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1511-4.
- Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstrom A. Differential biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 455-9.
- Shackelford DP, Lalikos JF. Estrogen replacement therapy and the surgeon. *Am J Surg* 2000; 179: 333-6.
- Josefsson E, Tarkowski A, Carsten 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.
- Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, et al. Estrogens accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta 1 levels. *Nature Med* 1997; 3: 1209-15.
- Schlaff WD, Cooley BC, When W, et al. A rat uterine horn model of genital tract wound healing. *Fertil Steril* 1987; 48: 866-72.
- 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: 629-34.
- Tomaszewski J, Rechberger T. *Materiały chirurgiczne w uroginekologii – co nowego? W: Uroginekologia praktyczna*. Tomasz Rechberger (red.). Lublin 2007, Bifolium, s. 245-55.
- Amundsen CL, Flynn BJ, Webster GD. Urethral erosion after synthetic and nonsynthetic pubovaginal slings: differences in management and continence outcome. *J Urol* 2003; 170: 134-7.
- Hammad FT, Kennedy-Smith A, Robinson RG. Erosions and Urinary Retention Following Polypropylene Synthetic Sling: Australasian Survey. *Europ Urol* 2005; 47: 641-7.
- Rechberger T, Tomaszewski J. Powikłania po operacjach uroginekologicznych z użyciem materiałów protezujących. W: *Uroginekologia praktyczna*. Tomasz Rechberger (red.). Lublin 2007, Bifolium, s. 299-307.
- Kobashi KC, Govier FE. Management of vaginal erosion of polypropylene mesh slings. *J Urol* 2003; 169: 2242-3.
- Pinggera GM, Feuchtnr G, Frauscher F, et al. Effects of local estrogen therapy on recurrent urinary tract infections in young females under oral contraceptives. *Europ Urol* 2005; 47: 243-9.
- Kirkengen AL, 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: 139-42.
- Yoshimura T, Okamura H. Short term oral estriol treatment restores normal premenopausal vaginal flora to elderly women. *Maturitas* 2001; 39: 253-7.
- Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral estriol treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; Suppl 140: 33-8.
- Raz R, Stam WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *New Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
- Reid G. Dlaczego wybrane szczepy *Lactobacillus* mogą okazać się dobroczynne dla zdrowia kobiet. W: *Uroginekologia praktyczna*. Tomasz Rechberger (red.). Bifolium, Lublin 2007.
- Cha R, Sobel JD. Fluconazole for the treatment of candidiasis: 15 years experience. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2 (3): 357-66.
- Daniels D, Forster G. AGUM/MSSVD national guideline on the management of vulvovaginal candidiasis. Clinical Effectiveness Group (Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases): K. Radcliffe, I. Ahmed, J. Welch, M. Fitzgerald, J. Wilson, <http://www.agum.org.uk/guidelines.htm>.

38. Say PJ, Jacyntho C. Difficult-to-manage vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 753-68.
39. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC Recommendations and Report. *MMWR* 2006; 55 (36): 1-100, <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>.
40. Sobel JD, Faro S, Force RW, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostics, and therapeutic considerations. *AJOG* 1998; 178: 203-11.
41. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007; 369: 1961-71.
42. Eschenbach DA, Patton DL, Meier A, et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium. *Contraception* 2000; 62: 107-12.
43. Palmer AR, Likis FE. Lactational atrophic vaginitis. *J Midwifery Women Health's* 2003; 48: 282-4.
44. Wisniewski PM, Wilkinson EJ. Postpartum vaginal atrophy. *AJOG* 1991; 165: 1249-54.
45. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1275-7.
46. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1272-7.
47. Samsioe G. Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: S245-249.
48. Wilson JD, Lee RA, Balen AH, Rutheford AJ. Bacterial vagina flora in relation to changing estrogen levels. *Int J STD AIDS* 2007; 18: 308-11.
49. Simunic V, Banovic L, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gyn Obstet* 2003; 82: 187-97.
50. Arkin AE, Chern-Hughes B. Case report. Labial fusion postpartum and clinical management of labial lacerations. *J Midwifery Women's Health* 2001; 47: 290-2.
51. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997; 314: 228-31.
52. Robinson D. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol*.
53. Vasallo BJ, Karram MM. Management of iatrogenic vaginal construction. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 512-20.
54. Foster D, Palmer M, Marks J. Effect of vulvovaginal estrogen on sensimotor response of the lower genital tract: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 232-7.
55. Goetsch MF. Postpartum dyspareunia. An unexplored problem. *J Reprod Med* 1999; 44: 963-8.
56. Salonia A, Briganti A, Deho F, et al. Women's Sexual Dysfunction: A Review of the "Surgical Landscape". *Europ Urol* 2006; 50: 44-52. *Dan Med Bull* 2006; 53: 349-353
57. Lancaster L. Preventing vaginal stenosis after brachytherapy for gynecological cancer: an overview of Australian practices. *Europ J Oncol Nursing* 2004; 8: 30-9.
58. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, et al. Vaginal estrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Europ J Cancer* 2005; 41: 2673-81.
59. Lotery HE, Galask RP. Erosive lichen planus of the vulva and vagina. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1121-5.
60. McLennan MT, McLennan CE. Hormonal patterns in vaginal smears from puerperal women. *Acta Cytol* 1975; 19: 431-3.
61. Quint EH. Labial agglutination in a teenager. *J Pediatr Adolescent Gynecol* 2003; 16: 61-2.
62. Raina R, Pahlajani G, Khan S, et al. Female sexual dysfunction: classification, pathophysiology, and management. *Fertil Steril* 2007; 88: 1273-84.
63. Scott SM, Schlaff W. Hematocolpos associated with a remote history of chronic vaginitis and a diagnostic vaginal biopsy: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 347-349.
64. Schober J, Dulabon L, Martin-Alguacil N, et al. Significant of topical estrogens to labial fusion and vaginal introital integrity. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006; 19: 337-9.
65. Wachter I. Therapieerfolg mit der lokalen applikation von ostriolsalbe bei behandlung der kindlichen vulvovaginitis. *Monatschr Kinderheilkd* 1997; 145: 266-268
66. Sickling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD 001500.
67. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med* 1978; 298: 195-7.
68. Stumpf PG. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (Suppl): 9S-17S.
69. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1: S46-S52.
70. Ozkinay E, Cosan M, Yayci M, et al. The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 2005; 112: 234-40.
71. Parent D, Bossens M, Bayot D. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied lactobacilli acidophili and low dose of estriol. *Arzneim Forsch Drug Res* 1996; 46: 68-73.
72. Esposito G. Estriol: a weak estrogen or a different hormone? *Gynecol Endocrinol* 1991; 5: 131-53.
73. Kaiser RR, Micheal-Hepp J, Weber W, et al. Absorption of estriol from vaginal tablets after single and repeated application in health, postmenopausal women. *Therapie Woche* 2000; 16: 1-8.
74. Bergink EW, Kloosterboer HK, Velden WH, et al. Specificity of an estrogen Binding Protein in the Human Vagina Compared with that of Estrogen Receptors in Different Tissues from Different Species. In: Jasonni, et al. (eds.). *Steroids and endometrial cancer*. New York: Raven Press. 1983: 77-84.