Kliniczne aspekty atrofii urogenitalnej u kobiet

Clinical aspects of urogenital atrophy in women

Grzegorz Stachowiak, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przegląd Menopauzalny 2011; 1: 1–4

Streszczenie

Proces kobiecej atrofii urogenitalnej nasila się wraz z czasem, jaki upłynął od ostatniej miesiączki. Jest też podatny na różnego typu leczenie hormonalne – m.in. systemową terapię hormonalną okresu menopauzy oraz hormonoterapię dopochwową. Tibolon, syntetyczny steroid o powinowactwie do wszystkich trzech podstawowych typów receptorów steroidowych – estrogenowego, progesteronowego i androgenowego – jest dobrą (tj. skuteczną i bezpieczną) alternatywą dla innych typów terapii w leczeniu objawów atrofii dolnych dróg moczowo-płciowych kobiet.

Słowa kluczowe: menopauza, atrofia urogenitalna, terapia hormonalna, tibolon.

Summary

Female urogenital atrophy increases with the menopausal age. It is also susceptible to various types of hormonal therapy, e.g. systemic menopausal hormonal therapy and vaginal hormone therapy. Tibolone, a synthetic steroid with the affinity to all the basic types of steroid receptors – oestrogen, progesterone and androgen, is a good (i.e. effective and safe) alternative option to other therapies of atrophic lesions of the lower urogenital tract in women.

Key words: menopause, urogenital atrophy, hormonal therapy, tibolone.

Zmiany atroficzne w narządach płciowych i dolnym odcinku układu moczowego oraz dolegliwości z tym związane to, oprócz objawów wazomotorycznych, głównie pochodne pomenopauzalnych, małych stężeń hormonów płciowych pochodzenia jajnikowego, przede wszystkim estrogenów [1]. Pomenopauzalnej atrofii ulega całość narządów płciowych oraz dolny odcinek dróg moczowych.

W jajnikach ustaje folikulogeneza, a ich objętość i masa znacząco się zmniejszają. Powierzchnia jajników staje się pomarszczona i matowa, a masa narządów spada poniżej 10 g. Ścieńczeniu ulega kora, która nie zawiera już (zwykle) pęcherzyków jajnikowych, choć w przezpochwowym badaniu ultrasonograficznym (*transvaginal ultrasonography* – TVU) mogą być one widoczne do 5 lat po menopauzie. W jajnikach zaczyna dominować warstwa rdzenna (główna część wnękowa ze sklerotycznymi naczyniami krwionośnymi). Dochodzi niekiedy do przerostu podścieliska, co nie jest stanem patologicznym. Hormonalna czynność jajników jest zredukowana – po menopauzie synteza estrogenów *in situ* jest minimalna, a jajniki stają się w tym czasie głównym źródłem testosteronu w organizmie, produkując ok. 50% całej puli tego hormonu [2, 3].

W jajowodach dochodzi do spłaszczenia nabłonka wyścielającego i zaniku rzęsek. Zmniejszają się wydzielina i perystaltyka jajowodów, a ich światło dość często ulega zarośnięciu.

W macicy typowe zmiany to znaczne skrócenie części pochwowej szyjki macicy, ze zwężeniem, a nawet zarośnięciem kanału szyjki. Punkcikowate ujście zewnętrzne oraz stenoza *ostium internum* mogą utrudniać wykonanie procedur zabiegowych – histeroskopii, łyżeczkowania jamy macicy (*dilation and curettage* – D & C), biopsji z użyciem pipelle, *saline intrauterine sonography* (SIS). Po menopauzie granica pomiędzy nabłonkiem wielowar-

Adres do korespondencji:
Grzegorz Stachowiak, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

stwowym płaskim a nabłonkiem cylindrycznym na szyjce macicy przebiega w kanale, a nie w okolicy ujścia zewnętrznego, co powoduje, że tam właśnie należy szukać strefy metaplazji pośredniej, zmian dysplastycznych oraz początkowych stadiów raka szyjki macicy (*Carcinomi colli uteri*). Pomenopauzalne endometrium staje się cienkie – nabłonek walcowaty przekształca się w sześcienny, zanika warstwa podstawna komórek wraz z podścieliskiem, a gruczoły śluzowe ulegają zanikowi, stając się wąskie, krótkie, z małą ilością wydzieliny. Cały narząd ulega znacznemu zmniejszeniu, co jest widoczne w TVU – typowe wymiary trzonu macicy nie przekraczają wartości 40 × 25 × 30 mm, a linijne, cienkie endometrium (*double layer*) ma grubość do 4 mm [4].

W pochwie dochodzi do ścieńczenia nabłonka wyściełającego, a cały narząd staje się krótszy, węższy, mniej ruchomy i elastyczny. W okresie rozrodczym nabłonek wielowarstwowy płaski pochwy, za sprawą estrogenów i gestagenów, jest gruby i wytrzymały (złożony z licznych warstw komórkowych, wśród których można wyróżnić komórki podstawne i przypodstawne, komórki warstwy pośredniej oraz komórki powierzchniowe), natomiast po menopauzie staje się cienki – tworzy go tylko kilka warstw komórek podstawnych [5]. W tym czasie dochodzi również do zaburzenia swoistego mechanizmu samooczyszczania pochwy, zabezpieczającego ją przed kolonizacją atypowymi drobnoustrojami. Na ten mechanizm składają się: stały przepływ wydzieliny w kierunku od szyjki macicy do przedsionka pochwy oraz produkcja kwasu mlekowego (fizjologicznego środka odkażającego) przez pałeczki kwasu mlekowego. Atrofia nabłonka pochwy może prowadzić do wystąpienia tzw. starczego zapalenia pochwy (*colpitis vetullarum*) [6]. Typowe objawy atrofii pochwowej to: mniejsza średnica i długość narządu, wygładzenie sklepień, bladość śluzówki (często wybroczyny, płytkie owrzodzenia). Towarzyszy temu wzrost pH i zanik fizjologicznej flory bakteryjnej, co skutkuje zwiększoną podatnością na infekcje, spowodowane głównie bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu (m.in. *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp.). Z badań przeprowadzonych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi wynika, że po menopauzie w wymazach pochwowych częściej stwierdza się nasilone odczyny leukocytarne, słabo nasilone złuszczanie komórek nabłonka oraz patogenną mikroflorę [7]: 2,5-krotnie częściej (niż w okresie przedmenopauzalnym) występują ziarniaki Gram-dodatnie; 5 razy częściej hoduje się szczepy *Staphylococcus aureus*, 3 razy częściej *Corynobacterium* sp., 3 razy częściej *Streptococcus agalactiae* i *Enterococcus faecalis,* 2 razy częściej *Escherichia coli*; izolowano także szczepy *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* i *Citrobacter freundii*, których nie stwierdzano przed menopauzą. Rzadziej natomiast (w stosunku do okresu przed menopauzą) – z powodu braku glikogenu i wzrostu pH w drogach rodnych, co stanowi niekorzystne środowisko dla bytowania grzybów – stwierdzano obecność *Candida albicans.*

Na sromie w okresie pomenopauzalnym obserwuje się zmiany zanikowe w postaci spłaszczenia wzgórka łonowego, kurczenia się warg sromowych większych i mniejszych (m.in. zmniejszenie grubości skóry, zanik podściółki tłuszczowej podskórnej) oraz wypadania owłosienia łonowego. Zmniejszeniu ulega liczba i metabolizm melanocytów, co powoduje bladość warg sromowych. Hipoestrogenizm skutkuje również zmniejszeniem ukrwienia tkanek, co zapoczątkowuje zmiany wsteczne w obrębie skóry sromu. Na poziomie molekularnym obserwuje się w tkance łącznej skóry redukcję ilości kolagenu (typ I i III), pojawienie się zwiększonej ilości *cross-links* pomiędzy jego włóknami, co skutkuje zmniejszoną rozpuszczalnością. Suchość skóry powodowana jest także przez postępującą wraz z wiekiem utratę glikozaminoglikanów [8–10].

W cewce moczowej i pęcherzu moczowym częściej występują przewlekłe infekcje (będące konsekwencją utrzymywania się, opisanej powyżej, patologicznej mikroflory pochwowej). Hipoestrogenizm jest również jedną z przyczyn występowania zaburzeń trzymania moczu (m.in. zmniejszona elastyczność cewki moczowej z atrofią nabłonka, zmniejszone wypełnienie okołocewkowego splotu żylnego i czynnościowa niewydolność zwieracza cewki moczowej). Atrofia nabłonkowa cewki moczowej może doprowadzić do powstania tzw. zanikowego starczego zapalenia cewki moczowej (*atrophic senile urethritis*) [11].

Dodać należy, że po menopauzie zwiotczeniu ulega aparat zawieszający oraz podpierający macicę, w tym więzadła krzyżowo-maciczne oraz struktury mięśniowo-powięziowe dna miednicy mniejszej (co ma związek ze statyką narządów płciowych i mechanizmem trzymania moczu). Stan tych struktur zależy również od stężenia hormonów płciowych, gdyż receptory estrogenowe i progesteronowe są obecne w więzadle podstawowym macicy, więzadle odbytniczo-macicznym, powięzi łonowo-pęcherzowej, tkankach przypochwia, mięśniu dźwigaczu odbytu, a powięź łonowo-cewkowa zawiera receptory estrogenowe (przy braku receptora progesteronowego) [12]. Prawidłowa funkcja ww. struktur jest pochodną stanu elementów tkanki łącznej, które zapewniają odpowiednie właściwości biomechaniczne więzadłom i powięziom miednicy mniejszej, a kobiety z wysiłkowym nietrzymaniem moczu mają zmniejszoną ilość kolagenu w powięzi łonowo-cewkowej oraz mniej kolagenu okołocewkowego [13, 14].

Objawy kliniczne atrofii urogenitalnej

Częstym objawem atrofii urogenitalnej jest świąd sromu. W wyniku drapania może dojść do powstania drobnych urazów i wtórnych zapaleń sromu. Pochwa po menopauzie staje się wrażliwsza na urazy mechaniczne. Kobiety zgłaszają suchość pochwy, połączoną często ze świądem, uczuciem parcia, obecnością niezbyt obfi-

tych, żółtawych upławów. Bardzo typowa jest bolesność podczas stosunków płciowych. W 10 lat po menopauzie dyspareunia jest dolegliwością zgłaszaną przez ponad 80% aktywnych seksualnie kobiet. Dolegliwości bólowe występujące częściej w tym okresie podczas badania *per vaginam* powodują unikanie przez część kobiet regularnych kontroli ginekologicznych. Występują również zaburzenia mikcji (nietrzymanie moczu, częstomocz, parcia na cewkę moczową) oraz zaburzenia statyki narządów płciowych (obniżenie i wypadanie macicy i/lub pochwy).

Leczenie

Objawy kliniczne atrofii urogenitalnej nasilają się wraz z wiekiem menopauzalnym (latami upływającymi od ostatniej miesiączki), z tej to przyczyny dotyczą głównie starszej grupy kobiet menopauzalnych. Podstawowe sposoby leczenia obejmują stosowanie różnych form terapii hormonalnej omówionych poniżej.

Estrogenoterapia dopochwowa. Szybko i skutecznie znosi opisane powyżej zmiany atroficzne w obrębie narządów moczowo-płciowych. Miejscowe zastosowanie estrogenów odbudowuje nabłonek pochwowy, likwiduje objawy starczego zapalenia pochwy, przywraca prawidłową mikroflorę dróg rodnych, znosi suchość pochwy [15]. W terapii dostępnych jest szereg dopochwowych preparatów estriolu (Oekolp, Ovestin, Ortho-Gynest D) i estradiolu (Vagifem) w postaci kremów, globulek lub tabletek. Ponieważ dopochwowa estrogenoterapia jest pozbawiona ogólnoustrojowych objawów ubocznych związanych ze stosowaniem klasycznej menopauzalnej hormonalnej terapii (MHT), wydaje się być leczeniem pierwszego rzutu dla wielu menopauzalnych pacjentek z atrofią.

Systemowa menopauzalna hormonalna terapia. Stosując ją, można uzyskać podobny skutek terapeutyczny jak w estrogenoterapii dopochwowej. W tych przypadkach warto zastosować małe (lub bardzo małe) dawki hormonów, np. 25 µg estradiolu przezskórnie lub 1 mg doustnie. Niskodawkowa MHT ma bowiem tę zaletę, że jest terapią o wysokim stopniu bezpieczeństwa, rzadziej dając powikłania i objawy uboczne, co jest szczególnie istotne u kobiet z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Systemowa menopauzalna hormonalna terapia ma znaczenie w leczeniu zarówno wysiłkowego, jak i naglącego nietrzymania moczu, o czym świadczy m.in. przywrócenie prawidłowej pulsacji naczyń w splotach podśluzówkowych cewki moczowej i wzrost ciśnienia cewkowego podczas terapii estrogenami oraz zwiększenie liczby receptorów α-adrenergicznych w cewce moczowej podczas MHT [16, 17]. Pamiętać należy, że wstawka progestagenna w MHT (konieczna u wszystkich kobiet z zachowaną macicą) może jednak zmniejszać lub znosić beneficjalny wpływ estrogenów na układ moczowy.

Tibolon. Stanowi wartościową, ale niestety ciągle mało znaną i rzadko stosowaną opcję terapeutyczną leczenia atrofii urogenitalnej. Jest to specyficzny tkankowo, syntetyczny steroid mający powinowactwo do trzech typów receptorów – estrogenowego, progesteronowego i androgenowego. Jego działanie jest pochodną farmakologicznej aktywności powstających z niego w organizmie trzech metabolitów, mających w poszczególnych tkankach różne powinowactwo do trzech wymienionych uprzednio receptorów steroidowych. Tibolon jest tkankowo selektywnym regulatorem aktywności estrogenowej, co określa się akronimem STEAR (*selective tissue estrogen activity regulator*). Wpływa on zarówno na aktywację receptorów steroidowych, jak i działa drogą pozareceptorową (jako regulator określonych szlaków enzymatycznych oraz specyficznego metabolizmu tkankowego) [18]. W badaniu amerykańskim, gdzie u kobiet po menopauzie (n = 396) stosowano przez 12 tygodni tibolon (w dobowych dawkach 1,25 mg, 2,5 mg) lub placebo wykazano w kwestionariuszu (*menopausal atrophic symptom questionnaire* – MASQ), że tibolon w dawce 2,5 mg/dobę znacząco w porównaniu z placebo redukuje nykturię (p < 0,05) oraz przymus oddania moczu (4. tydzień). W porównaniu z placebo, obydwie dawki tibolonu zwiększały znacząco (p < 0,001) indeks dojrzewania komórek nabłonka pochwy. Tibolon okazał się skutecznym lekiem w zwalczaniu atrofii menopauzalnej [19]. Z ubiegłorocznych publikacji wynika, że część kobiet stosujących aktualnie systemową MHT ciągle ma zmiany atroficzne pochwy i zaburzenia seksualne. Atrofię pochwy stwierdzano na podstawie wywiadu (tj. zgłaszanych objawów), badania podmiotowego (ginekologicznego), pH pochwy i rozmazów cytologicznych (indeks dojrzałości) – odpowiednio u 44,3%, 15,5%, 21,6% i 8,8% pacjentek. Towarzyszące temu różnego rodzaju zaburzenia seksualne były (w zależności od ich rodzaju) zgłaszane przez 48,7–71,6% kobiet. Warto dodać, że wykazano słabą zależność pomiędzy subiektywnymi a obiektywnymi objawami atrofii. Ważnym jest, że tibolon wypada korzystnie na tle innych typów hormonalnego leczenia systemowego, gdyż pacjentki go stosujące zgłaszały najmniej objawów związanych z atrofią pochwy [20]. Ponieważ subiektywne objawy atrofii pochwowej w największym stopniu negatywnie oddziałują na jakość życia kobiet (*quality of life* – QoL), tibolon wydaje się przewyższać inne typy systemowej MHT w leczeniu atrofii urogenitalnej. W przeglądzie ostatnich badań z podwójnie ślepą próbą, dokonanym przez badaczy włoskich, tibolon wykazuje dodatkowe, korzystne działania, a mianowicie, oprócz likwidowania objawów klimakterycznych, poprawia nastrój i seksualny dobrostan kobiet [21]. Tibolon, w porównaniu z niskodawkową doustną MHT, wywołuje mniej krwawień macicznych w pierwszych 3 miesiącach terapii – odpowiednio u 18,3% i 33,1% pacjentek (p < 0,001). Ma to istotny wpływ na *compliance* i kontynuację (koniecznej) terapii hormonalnej [22]. Według zaleceń międzynarodowego wielodyscyplinarne-

go panelu ekspertów, który zebrał się w Amsterdamie w październiku 2004 r. na Sympozjum Menopauzalnym, tibolon wywiera pozytywny wpływ na objawy atrofii pochwy i objawy urogenitalne kobiet, poprawiając jednocześnie ich seksualny dobrostan i nastrój. Powinien też być preferowany (w stosunku do innych preparatów hormonalnych) u kobiet po histerektomii [23].

Skuteczność i wysoki stopień bezpieczeństwa terapii tibolonem (niskie ryzyko onkologiczne i zakrzepowo-zatorowe) przemawiają za jego szerokim stosowaniem w leczeniu atrofii urogenitalnej kobiet menopauzalnych [24].

Piśmiennictwo

1. Stachowiak G, Jędrzejczyk S, Połać I i wsp. Atrofia narządów moczowo-płciowych u kobiet po menopauzie. Przegląd Menopauzalny 2003; 5: 48-51.
2. Hammond CB. Climacteric. In: Danforth's Obstetrics and Gynecology. Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellancy Lippincott WN (eds.). Williams & Wilkins, Philadelphia 1999; 677-97.
3. Fournet N, Judd HL. Menopause overview. In: Reproductive Medicine and Surgery. Wallach EE, Zacur HA, Mosby St (eds.). Louis 1995; 961-81.
4. Pertyński T, Stachowiak G, Stetkiewicz T. Rola ginekologa w okresie pre- i okołomenopauzalnym. Przegląd Menopauzalny 2007; 2: 63-9.
5. Pschyrembel W, Strauss G, Petri E (red.). Ginekologia praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
6. Swartz DP. Human reproduction. B. The menopause. In: Practical points in gynaecology. Swartz DP (ed.). Medical Examination Publishing Co., Inc and Excerpta Medica Comp. New Hyde Park, New York 1984; 85-94.
7. Stachowiak G, Małafiej E, Szczypkowska M, Pertyński T. Flora dróg rodnych u kobiet w okresie menopauzy. Pol Przegl Gin 2000; 2: 79-82.
8. Snell RS, Bischitz PG. The melanocytes and melanin in human abdominal wall skin. A survey made at different ages in both sexes and pregnancy. J Anat 1963; 97: 361-76.
9. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 256-9.
10. Kohn RR, Schnider SL. Collagen changes in aging skin. In: Aging and the skin. Balin KA, Kligman AM (eds.). Ravel Press, New York 1989; 121-39.
11. DeLancey JO. Anatomy and physiology of urinary continence. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 298-307.
12. Everett HS. Urology in female. Am J Surg 1941; 52: 521-59.
13. Methfessel HD, Richter H, Seliger E, et al. [Estrogen and progesterone receptors in mesenchymal structures of the female urogenital tract]. Zentralbl Gynakol 1989; 111: 503-6.
14. Rechberger T, Postawski K, Jakowicki JA, et al. Role of fascial collagen in stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1511-4.
15. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, Bailey AJ. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 994-8.
16. Landers JP, Spelsberg TC. New concepts in steroid hormone action: transcription factors, proto-oncogenes, and the cascade model for steroid regulation of gene expression. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1992; 2: 19-63.
17. Versi E, Cardoso LD. Urethral vascular pulsations. Proc. 15th Annual Meeting of the ICS 1985: 503.
18. Wilson PD. Conservative management of urethral sphincter incompetence. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 330-45.
19. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. Endocr Rev 2004; 25: 45-71.
20. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Menopause 2006; 13: 917-25.
21. Indhavivadhana S, Leerasiri P, Rattanachaiyanont M, et al. Vaginal atrophy and sexual dysfunction in current users of systemic postmenopausal hormone therapy. J Med Assoc Thai 2010; 93: 667-75.
22. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 804-14.
23. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG 2007; 114: 1522-9.
24. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21-8.
25. Stachowiak G, Pertyński T. Rola tibolonu w leczeniu dolegliwości i schorzeń okresu menopauzy. Przegl Menopauz 2009; 3: 132-6.