

Problemy urologiczne kobiet okresu pomenopauzalnego

Urological problems in postmenopausal women

Barbara Darewicz, Marta Skrodzka, Jacek Kudelski

Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Barbara Darewicz

Przeгляд Menopausalny 2008; 4: 175–183

Streszczenie

Okres okołomenopauzalny u kobiet wiąże się z obniżeniem jakości życia. Spadek poziomu estrogenów prowadzi do dysfunkcji wielu narządów i układów. W pracy przedstawiono problemy urologiczne kobiet okresu pomenopauzalnego. Opisano wpływ poziomu estrogenów na fizjologię i patofizjologię układu moczowego. Scharakteryzowano czynniki ryzyka schorzeń urologicznych występujących w tym okresie (nietrzymanie moczu, nawracające infekcje, objawy podrażnieniowe pęcherza) oraz możliwości ich leczenia. Prawidłowa diagnostyka i leczenie pacjentek z chorobami układu moczowego w okresie klimakterium wymaga współpracy ginekologa i urologa, jak również poszerzenia wiedzy pacjentek i lekarzy pierwszego kontaktu w zakresie zaburzeń układu moczowego kobiet w procesie starzenia.

Summary

Menopausal transition in women is correlated with lower quality of life. Decreased oestrogen levels entail dysfunction of many organs and systems. This paper depicts urological problems in perimenopausal women. The authors delineate the influence of oestrogen levels on physiology and pathophysiology of the urinary tract. Risk factors and treatment options of urological dysfunctions (urinary incontinence, recurrent urinary tract infections, symptoms of urgency) in menopausal transition are characterized. Proper diagnostics and therapy of urogenital problems in climacteric women require cooperation between urologists and gynaecologists as well as broadened knowledge of patients and general practitioners.

Wiek XX przyniósł wydłużenie średniej długości życia. Według raportu WHO z niecałych 50 lat w roku 1995 wydłuży się ona szacunkowo do 73 lat w 2025 r. Czas menopauzy ocenia się niezmiennie na ok. 50. rok życia. Biorąc pod uwagę, iż kobiety żyją statystycznie dłużej, to ok. 1/3 ich życia przypada na okres pomenopauzalny. Starzenie się kobiet i będący tego naturalną konsekwencją spadek stężenia estrogenów oraz związane z nim objawy stają się więc istotnym wyzwaniem dla medycyny. Coraz więcej badań zajmuje się problemem jakości życia kobiet po menopauzie. Wiele z nich kładzie nacisk na profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego, osteoporozy czy leczenie zaburzeń naczynioruchowych. Nieliczne z prac natomiast zajmują się problematyką starzenia się układu moczowo-płciowego, mimo iż jego symptomy pojawiają się u ok. 50% kobiet [1].

Do związanych z nim objawów należą częstomocz, parcia naglące, nokturia, nietrzymanie moczu oraz nawracające infekcje układu moczowego. Dolne piętro układu moczowego i narządy płciowe żeńskie mają wspólne źródło pochodzenia w rozwoju embrionalnym – zatokę moczowo-płciową. Dlatego też dysfunkcji pomenopauzalnej układu moczowego często towarzyszą objawy ze strony układu płciowego – dyspareunia, uczucie suchości, pieczenia oraz świąd pochwy. Odczucia te związane są ze zmianami atroficznymi układu moczowo-płciowego wywołanymi niedoborem estrogenów okresu pomenopauzalnego.

Szacuje się, że ok. 30–40% kobiet po menopauzie ma problemy z kontrolą mikcji [2, 3], a częstość ich występowania zwiększa się wraz z wiekiem (ryc. 1) [4–6].

Ze względu na brak świadomości zarówno pacjentek, jak i lekarzy pierwszego kontaktu rozpoznaje się

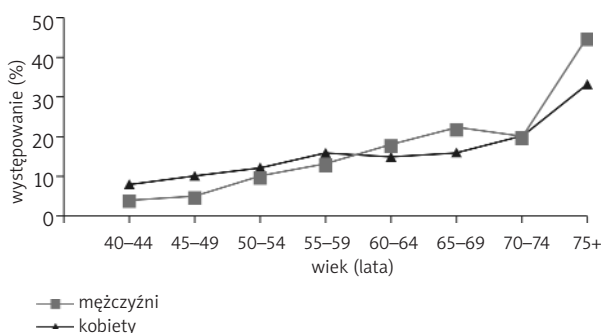
Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Barbara Darewicz**, Klinika Urologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok, e-mail: bdarewicz@op.pl

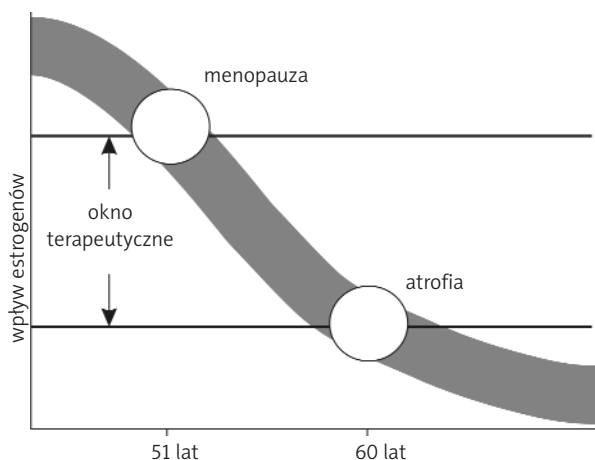
i leczy jedynie niewielki procent dolegliwości urologicznych. Pacjentki często krępują się poruszyć ten problem podczas wizyty u lekarza, a część uznaje objawy za nieuniknione konsekwencje starzenia się [1, 7].

Stężenie estrogenów a fizjologia i patofizjologia układu moczowego

Zmniejszenie stężenia estrogenów w okresie menopauzy wywołuje charakterystyczne objawy naczynioruchowe – uderzenia gorąca oraz poty nocne. Oznaki atrofii urogenitalnej pojawiają się zazwyczaj później, kilka lat po menopauzie. W tym okresie przejściowym stężenie estrogenów jest zbyt małe, aby stymulować rozrost endometrium, wydaje się natomiast na tyle wysokie, aby zapobiec dolegliwościom ze strony układu moczowo-płciowego (ryc. 2) [5, 6]. Dlatego też wysnuto wniosek, że zmniejszenie stężenia estrogenów jest odpowiedzialne za wystąpienie tych zaburzeń [5, 6, 8, 9]. Stwarza to potencjalne okno terapeutyczne – farmakologiczną możliwość utrzymania poziomu hormonalnego mogącego



Ryc. 1. Zależność występowania dolegliwości ze strony układu moczowego od wieku [4]



Ryc. 2. Zmniejszenie stężenia estrogenów a występowanie objawów ogólnych i atrofii układu moczowo-płciowego w okresie klimakterium [6]

zredukować objawy, a jednocześnie niepowodującego jeszcze rozrostu endometrium. Dodatkowym argumentem potwierdzającym wpływ żeńskich hormonów płciowych na funkcjonowanie układu moczowego jest obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych w obrębie takich struktur, jak pochwa, cewka moczowa, pęcherz moczowy oraz mięśnie dna miednicy [10–13]. Wpływ estrogenów na nabłonek pochwy udowodniono już w wielu badaniach [5, 6, 14–16]. Zarówno nawilżenie środowiska, jak i stan nabłonka pochwy są zależne od aktywności estrogenów. W okresie pomenopauzalnym suchość oraz atrofia nabłonka pochwy prowadzą do jego ścięnięcia, zwiększając podatność na infekcje i urazy mechaniczne. Estrogeny, będące czynnikiem ochronnym, stymulują produkcję glikogenu, który jest substratem dla naturalnej flory bakteryjnej pochwy (*Lactobacillus vaginalis* – pałeczki Döderleina) do tworzenia kwasu mlekowego, dzięki któremu utrzymane jest pH ~4. Brak tego naturalnego mechanizmu zabezpieczającego przed kolonizacją atypowymi drobnoustrojami zwiększa podatność na infekcje, szczególnie bakteriami migrującymi ze skóry sromu i okolicy odbytu (*Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*) [5, 6, 14–16]. Dodatkowo atrofia śluzówki cewki moczowej prowadzi do poszerzenia jej światła, powodując:

- ułatwienie migracji rezerwuaru bakteryjnego pochwy do pęcherza moczowego, co zwiększa ryzyko zakażenia układu moczowego;
- zmniejszenie oporu przepływu, co wymaga zwiększenia napięcia mięśniówki w celu kontroli mikcji [6, 8].

W okresie pomenopauzalnym zmniejsza się przepływ cewkowy, efektywność opróżniania pęcherza podczas mikcji oraz pojemność pęcherza, zwiększa się natomiast ciśnienie wypełnienia. Estrogeny mogą mieć wpływ na mechanizm trzymania moczu na drodze:

- zwiększenia progno pobudliwości skurczowej pęcherza moczowego [8],
- zwiększenia wrażliwości α receptorów mięśniówki gładkiej cewki [17],
- wspomaganie relaksacji mięśnia wypieracza pęcherza przez stymulację receptorów β_3 -adrenergicznych [18], działanie modyfikujące na receptory muskarynowe [19] oraz hamowanie wpływu jonów wapnia do komórek mięśniowych [20],
- zwiększenia oporu cewkowego – wspomagając regenerację nabłonka cewki oraz rozszerzając łożysko naczyń, co zwiększa ciśnienie zamknięcia [21].

Egzogenne estrogeny zwiększają liczbę komórek przejściowych i powierzchniowych nabłonka pochwy, pęcherza moczowego oraz cewki [22]. Stwierdzono również, że poprawiają one grubość oraz unaczynienie ściany pęcherza [23] i cewki moczowej, jak również przepływ w naczyniach podśluzówkowych cewki [8]. Potwierdzeniem zależności funkcji układu moczowego od stężenia hormonów płciowych

wych jest fakt, iż cykliczne zmiany hormonalne podczas cyklu miesięcznego wywołują związane z tym zmiany parametrów badania urodynamicznego oraz objawów ze strony układu moczowego. Przy tym ok. 37% kobiet manifestuje nasilenie dolegliwości w okresie przed krwawieniem miesięcznym, a więc wtedy, kiedy stężenie estrogenów się zmniejsza [24]. Potwierdzono również, iż metabolizm kolagenu tkanek układu moczowego jest zależny od stężenia estrogenów [25, 26]. Zmiany atroficzne układu moczowo-płciowego oraz zmniejszenie stężenia kolagenu w tkankach okołocewkowych, będące wynikiem zmniejszenia stężeń tych hormonów, mogą upośledzać mechanizm trzymania moczu [26, 27]. Istnieją jednak sprzeczne dane ujawniające, iż estrogeny pobudzają kolagenozę, powodując przyspieszony rozpad kolagenu, oraz modyfikują jego strukturę [25, 28].

Receptory estrogenowe zlokalizowano również w korze mózgowej, układzie limbicznym, hipokampie oraz mózdzku. Prawdopodobnie są one w pewnym stopniu odpowiedzialne za ośrodkową kontrolę mikcji, choć do-

kładne szlaki przekazywania nerwowego nie są jeszcze znane [29]. Przypuszcza się, iż funkcjonowanie nadrzędnych struktur kontroli mikcji w OUN może wraz z wiekiem tracić swoją wydolność, co może stanowić podstawy farmakoterapii z uwzględnieniem estrogenów [6].

Różnicowanie

Zmiany atroficzne układu moczowego są nieuniknioną konsekwencją procesu starzenia się i menopauzy, jednakże nie u wszystkich kobiet są one objawowe. Dolegliwości natomiast nie zawsze wynikają z niewydolności wewnątrzwydzielniczej jajników. Podczas diagnostyki pacjentek z objawami sugerującymi zmiany pomenopauzalne układu moczowego: nietrzymanie moczu, nawracające infekcje oraz objawy podrażnieniowe (częstomocz, parcia naglące, nokturia), należy wziąć pod uwagę możliwość odmiennej etiologii tych objawów (tab. I-III).

Tab. I. Częste przyczyny objawów podrażnieniowych [5]

1) Urologiczne	4) Schorzenia towarzyszące
UTI	diuretyki
nadreaktywność wypieracza	uszkodzenie neuronów ruchowych
mała pojemność pęcherza	niewydolność nerek
zapalenie śródmiąższowe	niewydolność serca (nykturia)
przewlekła retencja moczu	hipokaliemia
zmiany śluzówki pęcherza, np. brodawczaki	
kamica pęcherza	
uchyłek cewki	
zwężenie cewki	
2) Ginekologiczne	5) Endokrynologiczne
<i>cystocoele</i>	cukrzyca
zmiany rozrostowe miednicy, np. włókniaki	moczówka prosta
przebyte zabiegi chirurgiczne miednicy	niedoczynność gruczołu tarczowego
popromienne zapalenie lub zwłóknienie pęcherza	
3) Seksualne	6) Psychologiczne
po stosunku	nadmierne spożycie płynów
choroby przenoszone drogą płciową	nawyk
kapturek antykoncepcyjny	zaburzenia lękowe

Tab. II. Częste przyczyny zaburzeń w oddawaniu moczu [5]

1) Farmakologiczne	4) Endokrynologiczne
leki antycholinergiczne	diuretyki
leki stymulujące receptory α	uszkodzenie neuronów ruchowych
znieczulenie podpajęcznikowe i zewnątrzoponowe	niewydolność nerek
leki blokujące zwoje nerwowe	niewydolność serca (nykturia)
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	hipokaliemia
2) Ostre stany zapalne	5) Pooperacyjne
zapalenie cewki moczowej	nadmierne spożycie płynów
zapalenie pęcherza moczowego	nawyk
stan zapalny sromu i pochwy	zaburzenia lękowe
stan zapalny okolic odbytu i narządów płciowych	
3) Przeszkoda w odpływie moczu	6) Inne
zwężenie dystalnego odcinka cewki moczowej	psychogenne
obrzęk pooperacyjny	przerost zwieracza cewki moczowej
zwłóknienie cewki moczowej	miopatia wypieracza
ciało obce	jatrogenne
interwencja chirurgiczna	
wypadanie narządu rodnego	
guz miednicy	
ektopiczne <i>ureterocoele</i>	

Tab. III. Czynniki ryzyka nietrzymania moczu niezwiązane z układem moczowo-płciowym [30]

1) Schorzenia towarzyszące	3) Przyczyny neurologiczne/ psychiatryczne
cukrzyca	udar mózgu
niewydolność krążenia	choroba Parkinsona
choroba zwyrodnieniowa stawów	wodogłowie
zespół bezdechów sennych	demencja
zaparcia	depresja
2) Leki	4) Sprawność i warunki życia
α-adrenergiczne (blokery i agoniści)	zaburzenia funkcji poznawczych
cholinergiczne (blokery i agoniści)	obniżenie sprawności ruchowej
ACE-inhibitory	utrudniony dostęp do toalety
blokery kanału wapniowego	brak odpowiedniej opieki medycznej
diuretyki	
opioidy	
antydepresyjne i antypsychotyczne (z komponentą antycholinergiczną)	

Czynniki ryzyka

Trudno jest precyzyjnie stwierdzić, czy objawy są bezpośrednio konsekwencją procesu starzenia się układu moczowego, czy wynikają ze schorzeń towarzyszących i, co z tym związane, nieuniknionej w starszym wieku polipragmazji. Istotnym czynnikiem przyczynowym lub nasilającym objawy jest cukrzyca [30–33]. Ocenia się, że dotyczy ona ok. 20% populacji kobiet okresu pomenopauzalnego [30]; związane są z nią:

- diureza osmotyczna powodująca poliurię,
- zmiany neuropatyczne mogące odpowiadać za nadreaktywność wypieracza,
- dysfunkcje neurogenne pęcherza – w bardziej zaawansowanym stadium choroby.

Uwzględnić należy również stan ogólny pacjentek, włączając sprawność ruchową i manualną, warunki domowe, w tym dostęp do toalety oraz sprawność umysłową. Demencja starcza jest również domniemanym czynnikiem predysponującym do nietrzymania moczu (ang. *urinary incontinence* – UI) na skutek dysfunkcji kory mózgowej. Badania dowodzą, iż utrudniona mobilność jest w większym stopniu sprawcą UI niż obniżenie sprawności umysłowej [30].

Kolejnym czynnikiem predysponującym do pojawienia się objawów z dolnego odcinka układu moczowego

są zaparcia, które mogą upośledzać opróżnianie pęcherza oraz nasilać objawy podrażnieniowe [5, 30, 31].

Istotnym czynnikiem ryzyka jest również waga pacjentek. Otyłość i związany z nią wysoki wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia objawów [31–33].

Kolejnym czynnikiem obciążającym jest palenie papierosów, które stymuluje rozpad estrogenów [32, 33]. Niektóre źródła donoszą jednak, iż pacjentki palące rzadziej odczuwają dolegliwości atrofii urogenitalnej [6].

Sprzeczne dane dotyczą aktywności seksualnej. Regularne stosunki płciowe oraz masturbacja zwiększają przepływ krwi przez genitalne łożysko naczyniowe, utrzymując dobrą kondycję narządów układu moczowo-płciowego [34, 35], a aktywne seksualnie pacjentki rzadziej odczuwają objawy atrofii pochwy [36]. Inne natomiast podają współżycie płciowe jako czynnik ryzyka dolegliwości urogenitalnych [32].

Badania wskazują na nadciśnienie, astmę oraz częste UTI (ang. *urinary tract infections* – infekcje układu moczowego) jako czynniki zwiększające częstość nokturii oraz nietrzymania moczu [14, 31, 37].

Podkreśla się również rolę liczby przeżytych porodów [32] oraz porodów w warunkach domowych [31] w występowaniu tych objawów.

Problemem związanym ze starzeniem się i klimakterium jest także nokturia. Może ona wynikać zarówno ze schorzeń układu moczowego, jak i schorzeń towarzyszących. U starszych osób czas od spożycia płynu do wydalenia moczu jest wydłużony, dlatego większa ilość moczu oddawana jest po południu i późnym wieczorem. Przyczyną może być zmieniona sekrecja wazopresyny oraz zwiększone nocne wydzielanie przedsiorkowego peptydu natriuretycznego [30]. Dlatego zaleca się ograniczenie wieczorem ilości przyjmowanych płynów. Innym czynnikiem sprawczym nokturii mogą być obrzęki podudzia w przebiegu niewydolności żyłnej lub krążenia i związana z tym większa resorpcja płynów do łożyska naczyniowego w godzinach nocnych [5, 30].

Zwraca się również uwagę na rolę pierwotnych zaburzeń snu. Pacjentka nie musi się budzić z powodu potrzeby mikcji, ale oddawać mocz dlatego, że się wybudziła. Zaburzenia snu mogą u starszych pacjentek być powodowane bólem, np. w przebiegu zapalenia stawów, zespołem niespokojnych nóg, zaburzeniami depresyjnymi, zespołem bezdechów sennych oraz lekami (niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciw cukrzycowymi z grupy tiazolinedionów) [30, 31]. Należy uwzględnić również, iż w starszym wieku metabolizm przyjmowanych leków jest – ze względu na obniżone zdolności glikozylacji wątrobowej oraz klirensu nerkowego – mniej wydolny.

Z zagadnieniem polipragmazji związana jest zależność – im większa jest liczba przyjmowanych leków, tym większa jest szansa interakcji pomiędzy nimi i wystąpienia działań niepożądanych. Leki antymusakrynowe, stosowane często przy objawach nadreaktywności pęcherza, mogą wywołać suchość w jamie ustnej, zaparcia, zaburze-

nia poznawcze czy widzenia [38, 39]. Zaparcia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia nietrzymania moczu. Z kolei długo utrzymująca się suchość ust powoduje próchnicę zębów, zwiększa możliwość ich utraty, co zmniejsza apetyt, masę ciała oraz komfort codziennego funkcjonowania. Pacjentki z chorobą Alzheimera przyjmujące leki przeciwmuskarynowe znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka zaburzeń poznawczych, ze względu na zmniejszone przekazywanie cholinergiczne w obrębie OUN.

Inhibitory wychwytu zwrotnego angiotensyny mogą wywoływać kaszel zwiększający ryzyko wysiłkowego nietrzymania moczu [30].

Estrogeny stosowane obecnie w leczeniu atrofi układu moczowo-płciowego nasilają działanie antagonistów receptorów α i β [6, 40], potęgują również działanie blokerów kanału wapniowego [6, 20].

W związku z obniżoną wydolnością metabolizmu leków i możliwością interakcji poszczególnych preparatów działania niepożądane mogą pojawić się przy przyjmowaniu mniejszych dawek niż u młodszych kobiet.

Nie wykazano różnicy w częstości objawów w przebiegu naturalnej i chirurgicznej menopauzy [32]. Występują natomiast różnice rasowe – znacznie częściej dolegliwości pojawiały się u kobiet latynoskich oraz czarnoskórych [32, 33].

Objawy atrofi urogenitalnej wykazują silniejszą korelację z okresem okołomenopauzalnym niż z wiekiem pacjentek [33].

Ocena kliniczna

Prawidłowa ocena wymaga współpracy ginekologa oraz urologa. W wywiadzie należy uwzględnić leki przyjmowane przez pacjentki oraz schorzenia towarzyszące. Badanie podmiotowe ujawnić może również suchość pochwy, świąd, uczucie parcia, żółtawe upławy lub dyspareunię [16, 27]. Ocena ginekologiczna ujawnia skrócenie, zwężenie, wygładzenie fałdów pochwowych oraz obniżenie elastyczności pochwy [16, 27]. W okresie niedoboru estrogenów nabłonek pochwy staje się bladoróżowy, cienki, mniej odporny na uszkodzenia mechaniczne, mogą pojawić się podśluzówkowe wybroczyny oraz płytkie owrzodzenia, a ujście cewki moczowej cofa się w kierunku ujścia pochwy. Obserwuje się rozluźnienie przepony moczowo-płciowej oraz wypadanie narządów rodnych. Podobnie do nabłonka pochwy, błona śluzowa cewki i pęcherza moczowego, szczególnie w obrębie trójkąta, reaguje na zmiany stężenia estrogenów i w obrazie cystoskopowym okazuje się blada i ścieńcząca.

W badaniach laboratoryjnych można zaobserwować:

- zaburzenia pH pochwy >5 ,
- zmiany wskaźnika dojrzewania komórek nabłonka w kierunku komórek warstwy podstawnej [41],
- w przypadku mikrobiologii pochwy – wzrost mikroorganizmów nietypowych dla okresu przedmenopauzalnego – ziarniaki Gram-dodatnie, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis* czy *Escherichia coli* [16].

Staphylococcus agalactiae, *Enterococcus faecalis* czy *Escherichia coli* [16].

Diagnostyka nietrzymania moczu powinna wstępnie obejmować [27, 30]:

- test kaszlowy – przy wypętnionym pęcherzu (aby uniknąć wyników fałszywie negatywnych),
- posiew moczu,
- pomiar moczu zalegającego po mikcji – USG pomikcyjne.

W przypadku objawów podrażnieniowych, nawracających infekcji i przewlekłego krwimoczku [5, 27] zaleca się wykonanie:

- cystoskopii,
- cytologii moczu.

Badanie urodynamiczne wskazane jest:

- w przypadku objawów nietrzymania moczu mieszanym – wysiłkowego i naglącego,
- po operacjach w obrębie szyi pęcherza,
- w przypadku objawów neurologicznych,
- przed zabiegami chirurgicznymi wysiłkowego nietrzymania moczu celem potwierdzenia diagnozy.

Leczenie

Zmiany atroficzne sromu i pochwy

Dolne piętro układu moczowego oraz narządy płciowe żeńskie mają wspólne pochodzenie. Uwzględniając również bliskie ich sąsiedztwo, pomenopauzalna atrofia jednego układu wpływa na stan drugiego. Z patofizjologicznego punktu widzenia leczenie objawów związanych z układem moczowym wymaga uwzględnienia stanu narządów rodnych. Zmiany atroficzne sromu i pochwy mają tu szczególne znaczenie, ponieważ objawy podrażnieniowe i dyzuryczne układu moczowego występują zdecydowanie częściej u kobiet z atroficznym zapaleniem pochwy [6, 42].

We wstępnym etapie leczenia wskazana jest modyfikacja stylu życia. Zaleca się porzucenie palenia papierosów [27, 33]. Regularne współżycie płciowe poprzez zwiększenie napływu krwi do narządów miednicy uznawane jest za czynnik protekcyjny [27, 34, 35], choć, jak już wspomniano, istnieją źródła kwestionujące ten pogląd [32, 36]. Zaleca się również stosowanie preparatów nawilżających oraz poślizgowych. Nie wykazano natomiast skuteczności suplementów diety i fitoestrogenów [43, 44].

Terapia hormonalna systemowa powinna być stosowana u kobiet, u których występują objawy ogólne, tj. uderzenia gorąca, poty nocne czy bezsenność. Jeśli leczenie doustne nie znosi objawów urogenitalnych, wskazane jest dołączenie terapii miejscowej [45].

Terapia hormonalna miejscowa przy braku działań ogólnoustrojowych poprawia miejscowo stan atroficzny tkanek, przywraca prawidłowe pH, przez co zmniejsza do-

legliwości, zapobiega infekcjom i zmniejsza podatność na uszkodzenia. Skuteczność miejscowo stosowanych estrogenów w leczeniu objawów atrofi pochwy potwierdza wiele badań [5, 6, 27, 45, 46]. Różne formy leku wykazują skuteczność – krążki dopochwowe, kremy, jak również tabletki o powolnym uwalnianiu [46]. W terapii miejscowej dawki stosowanych estrogenów są niższe niż podczas stosowania ogólnego, niższe są również ich stężenia we krwi. Wiąże się to z większym bezpieczeństwem stosowania – mniejszym ryzykiem proliferacji endometrium, krwawień pomenopauzalnych, jak również tkliwości piersi [5, 15, 45]. Istnieje możliwość wchłaniania estrogenów stosowanych miejscowo, szczególnie w początkowym etapie, kiedy nabłonek pochwy jest cienki [47]. Brak jest jednak jakichkolwiek doniesień na temat występowania raka piersi w przebiegu leczenia miejscowego niskimi dawkami estrogenów. Wiadomo natomiast, że podczas ich stosowania nabłonek pochwy ulega zgrubieniu, a systemowa absorpcja zmniejsza się [48].

Nietrzymanie moczu

W Polsce problem nietrzymania moczu dotyczy ok. 34% kobiet w okresie pomenopauzalnym [49]. Najczęstszą postacią nietrzymania moczu u kobiet wg danych polskich jest postać wysiłkowa, dotycząca ok. 73,8% badanej populacji. Charakteryzuje się ona niekontrolowanym oddawaniem moczu podczas kaszlu, kichania czy aktywności fizycznej. Postać nagląca nietrzymania moczu cechująca się niekontrolowanym oddawaniem moczu z towarzyszącym uczuciem parcia dotyczy tylko 9,1%. Postać mieszaną odnotowano u 17,1% pacjentek [50]. Częstość występowania nietrzymania moczu zwiększa się wraz z wiekiem [14, 15], zauważono jednak inną dynamikę zmian w przypadku naglącego i wysiłkowego nietrzymania moczu.

Częstość występowania naglącego nietrzymania moczu zwiększa się po menopauzie, przy czym wzrasta tym bardziej, im dłuższy jest okres obniżonego poziomu estrogenów [8, 51]. W przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu nie wykazano takiej korelacji, występuje ono najczęściej w okresie okołomenopauzalnym [51].

Wysiłkowe nietrzymanie moczu

Leczenie obejmuje zmianę stylu życia – zapobieganie i leczenie otyłości, ograniczenie ilości przyjmowanych płynów i kofeiny (szczególnie w godzinach nocnych i wieczornych), leczenie przewlekłego kaszlu i zaparć, zmianę nawyków mikcyjnych – unikanie zbyt rzadkiego opróżniania pęcherza, czyli tzw. trening pęcherza [16, 27, 52].

Leczenie zachowawcze

Fizjoterapia – ćwiczenia mięśni Kegla, z zastosowaniem metody *biofeedback* [16, 52, 53], stożki dopochwowe, elektrostymulacja. Według doniesień z marca 2008 r. ćwiczenia mięśni dna miednicy oraz trening pęcherza są skutecznymi metodami leczenia nietrzymania moczu

u kobiet [52]. Kompleksowy trening (pęcherza, mięśni dna miednicy i przezpochwowa elektrostymulacja) stosowany w ciągu 3 mies., uwzględniający konsultacje specjalistów, przywraca trzymanie moczu u 50–60% kobiet [27, 52]. Motywacja pacjentek oraz zaangażowanie personelu medycznego włączonego w proces leczenia są kluczem do sukcesu.

Urządzenia mechaniczne – krążki wspierające, zatyczki do cewki moczowej – są przeznaczone dla wyselekcjonowanych grup pacjentek, a długie obserwacje nie są zachęcające [52, 54]. Należy zawsze podjąć próbę ich stosowania przed zakwalifikowaniem do leczenia chirurgicznego.

Leczenie farmakologiczne

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – duloksetyna. Poprzez zwiększenie pojemności pęcherza moczowego oraz aktywności skurczowej zwieraczy lek zmniejsza częstość epizodów nietrzymania o 50% [55, 56].

Estrogenoterapia – dane co do skuteczności są sprzeczne. Wnioski płynące z kolejnych badań są trudne w interpretacji, ze względu na różne sposoby ich weryfikacji, kryteriów włączenia, różne preparaty, dawki oraz drogi podawania leku. Jedna z większych metaanaliz ujawnia znaczącą statystycznie przewagę stosowania estrogenów nad *placebo*. W ocenie pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu potwierdzonym badaniem urodynamicznym kuracja przynosi poprawę [57]. Subiektywne zmniejszenie dolegliwości na skutek zwiększenia maksymalnego ciśnienia cewkowego po zastosowaniu tego wariantu leczenia zostały potwierdzone w kolejnych badaniach [58–60]. Skuteczność stosowanych doustnych estrogenów [61] oraz kombinacji estrogenów i α -mimetyków potwierdzono badaniami urodynamicznymi [40]. O zaletach połączenia α -agonisty i preparatu estrogenowego donoszą kolejne prace [62, 63]. Stosowanie agonistów receptorów α jest jednak ograniczone ze względu na możliwe działania niepożądane, tj. nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca.

Raport z 2008 r. przytacza badania potwierdzające skuteczność estrogenoterapii przezskórnej i dopochwowej [52]. Sugeruje się, że estrogeny poprawiają funkcje trzymanie moczu, jeżeli nietrzymanie wynika z atrofi układu moczowo-płciowego [64]. Obecnie na rynku jest wiele preparatów estrogenów dopochwowych pozbawionych wielu ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jest to szczególnie istotne u pacjentek z grupy ryzyka chorób nowotworowych oraz układu krążenia. Skuteczność terapii hormonalnej nie znajduje potwierdzenia w innych doniesieniach. Jedno z większych badań z randomizacją nie wykazuje nawet subiektywnej poprawy po 6-miesięcznej kuracji hormonalnej [65]. Wiele kolejnych publikacji również nie potwierdza skuteczności terapii hormonalnej, sugeruje jednak jej zastosowanie w leczeniu objawów podrażnieniowych, tj. zwiększonej częstości

i nagłej potrzeby oddawania moczu [66–70]. Argumentem dla przeciwników leczenia hormonalnego są doniesienia o zaostrzeniu objawów po zastosowaniu estrogenoterapii [71] oraz estrogenoterapii łączonej z podawaniem progestagenów [52, 71–73].

Mimo sprzecznych danych, stosowanie estrogenów jest wg wytycznych jednym z wariantów leczenia nietrzymania moczu [27, 74–76].

Leczenie chirurgiczne

W przypadku braku skuteczności leczenia zachowawczego i farmakologicznego należy rozważyć leczenie chirurgiczne.

Obecnie stosowanych jest wiele metod chirurgicznych [77]:

- plastyka przedniej ściany pochwy z aplikacją powięzi metodą Hellego,
- operacje podwieszające przypochwia załonowe – operacja Marshall-Marchetti-Krantz, operacja Burcha i ich laparoskopowe modyfikacje, kolposuspensja igłowa – operacja Pereyry,
- operacje pętłowe z zastosowaniem własnych tkanek pacjentki oraz materiałów heterologicznych i syntetycznych. w tym taśm TVT (ang. *tension free vaginal tape*), TOT (ang. *trans obturator tape*) oraz IVS (ang. *intravaginal slingplasty*),
- okołocewkowe iniekcje autologicznej tkanki tłuszczowej, teflonu, kolagenu,
- implantacja sztucznych zwieraczy.

Jedne z najlepszych wyników przynoszą metody Burcha, TVT oraz IVS [77–79].

Naglące nietrzymanie moczu

W pierwszym etapie leczenia zaleca się zmianę stylu życia – analogicznie jak w przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu – trening pęcherza (czasowe opróżnianie), unikanie czynników ryzyka oraz ograniczenie ilości przyjmowanych płynów i kofeiny [80].

Leczenie zachowawcze

PrzePOCHWOWA elektrostymulacja jest skuteczna u 85% badanych pacjentek z nagłym nietrzymaniem moczu [81]. Zaleca się również czynnościową stymulację magnetyczną [82]. Obserwacje są jednak krótkoterminowe i zdaniem ekspertów wymagają dalszych badań [52].

Farmakoterapia

Leki antymuskarynowe

Charakteryzują się wysoką skutecznością leczenia naglącego nietrzymania moczu [83, 84], przy czym skuteczność tolterodyny i oksybutyniny jest porównywalna [85–87]. Należy uwzględnić możliwe działania niepożądane tej grupy leków – suchość w ustach oraz stany dezorientacji (szczególnie istotne u starszych pacjentek). W tej grupie zalecane są leki długo działające oraz prepa-

raty w postaci plastrów przezskórnie uwalniających substancję czynną. Oksybutynina w postaci plastrów charakteryzuje się podobną skutecznością do preparatów doustnych oraz lepszym profilem bezpieczeństwa stosowania [88].

Imipramina – lek należący do grupy trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych – ze względu na działanie antycholinergiczne oraz stymulujące receptory α (α -adrenergiczne) zwiększa napięcie zwieracza cewki moczowej. Dzięki tym właściwościom może mieć zastosowanie w nietrzymaniu moczu o typie mieszanym, potrzebne są jednak rozszerzone badania [89].

Terapia hormonalna

Tak jak w przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu, skuteczność estrogenów pozostaje w sferze badań. Wiele z nich wykazuje, iż hormonoterapia jest efektywną metodą leczenia naglącego nietrzymania moczu, przy czym miejscowo stosowana postać leku jest skuteczniejsza [5, 22, 57, 62, 68, 74]. Jedna z większych metaanaliz również potwierdza ich skuteczność [59], choć kolejne doniesienia kwestionują zasadność stosowania estrogenów [67, 71–73, 90]. Prawdopodobnie estrogenoterapia jest skuteczna w pewnych podgrupach pacjentek, przy zastosowaniu określonej dawki i sposobu podawania – dotychczas jednak brak jest ostatecznych wyników.

Nawracające infekcje układu moczowego

Są nieodłącznym problemem kobiet w okresie pomenopauzalnym. Uciążliwe objawy, tj. dysuria, ból podbrzusza, zwiększona częstość oddawania moczu w dzień i w nocy, obniżają komfort życia. W przypadku starszych pacjentek mogą manifestować się nietypowo, jako splątanie, dezorientacja oraz prowadzić do zaburzeń równowagi i utraty przytomności [5].

Zmiana stylu życia

W ramach profilaktyki zaleca się picie soku z żurawin oraz borówki czerwonej – jako środka antybakteryjnego zmniejszającego adhezję mikroorganizmów do ścian pęcherza [5, 91]. Istotne jest również unikanie ww. czynników ryzyka – w tym utrzymywanie optymalnego poziomu glikemii u pacjentek cukrzycowych. W przypadku pojawienia się pierwszych objawów należy zalecić zwiększenie ilości przyjmowanych płynów oraz częstości mikcji celem rozcieńczenia i wypłukania mikroorganizmów [5].

Antybiotykoterapia

Profilaktycznie może być stosowana w niskich dawkach raz dziennie przez 3–6 mies. lub jako dawka pojedyncza po stosunku płciowym [5, 27]. Zalecane są nitrofurantoina, trimetoprim-sulfometaksazol oraz norfloksacyna [5, 27]. Kuracja profilaktyczna zmniejsza liczbę nawrotów o ok. 95%. W przypadku wystąpienia objawów zaleca się 3-dniową kurację z zastosowaniem trimetoprimu, kotrimoksazolu oraz fluorochinolonów, tj. ciprofloksacyny czy norfloksacyny [5].

Leczenie hormonalne

Dopochwowe zastosowanie estrogenów przywraca prawidłową mikroflorę pochwy oraz obniża pH, przez co zabezpiecza układ moczowy przed infekcjami i stanem zapalnym. Z tego względu estrogenoterapia stanowi ważny element profilaktyki nawrotowych infekcji układu moczowego kobiet w okresie pomenopauzalnym [6, 42, 62, 67, 68, 93].

Miejscowo stosowane estrogeny wydłużają czas pomiędzy infekcją i nawrotem, zmniejszają liczbę infekcji nawrotowych [94] oraz zmniejszają prawdopodobieństwo infekcji ponad 2-krotnie [95]. Leczenie doustne okazuje się nie przynosić pożądaných efektów [96], być może ze względu na zbyt małe stężenie leku osiągnięte w błonie śluzowej pochwy, aby zapobiegać kolonizacji uropatogenów i zwiększyć lubrykację [45].

Piśmiennictwo

1. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59 Suppl 1: S35-9.
2. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, et al. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996; 24: 31-6.
3. Barlow D, Samsioe G, van Geelen H, et al. Prevalence of urinary problems in European countries. *Maturitas* 1997; 27: 239-48.
4. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001 Jun; 87: 760-6.
5. Cardozo L, Robinson D. Special considerations in premenopausal and postmenopausal women with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2002; 60 (5 Suppl 1): 64-71.
6. Samsioe G. Urogenital aging – a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: S245-9.
7. Dören M. Urogenital aging – creation of improved awareness. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: S254-6.
8. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62 (4 Suppl 1): 45-51.
9. Hextall A, Cardozo L. The role of estrogen supplementation in lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 258-61.
10. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 817-20.
11. Smith P, Heimer G, Norgren A, et al. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 50: 83-5.
12. Batra SC, Iosif CS. Progesterone receptors in the female lower urinary tract. *J Urol* 1987; 138: 1301-4.
13. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Oestrogen and progesterone receptor expression in the female lower urinary tract, with reference to oestrogen status. *BJU Int* 2000; 86: 32-8.
14. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U. The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 22 Suppl: S17-S20.
15. Van Voorhis BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B: 47-53.
16. Stachowiak G. Estrogen a nietrzymanie moczu u kobiet w okresie menopauzy. *Urologia Polska* 2005; 58: 4.
17. Kinn AC, Lindskog M. Estrogens and phenylpropanolamine in combination for stress urinary incontinence in postmenopausal women. *Urology* 1988; 32: 273-80.
18. Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, et al. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. *Urology* 2002; 59: 621-5.
19. Batra S, Andersson KE. Oestrogen-induced changes in muscarinic receptor density and contractile responses in the female rabbit urinary bladder. *Acta Physiol Scand* 1989; 137: 135-41.
20. Elliott RA, Castleden CM, Miodrag A, Kirwan P. The direct effects of diethylstilboestrol and nifedipine on the contractile responses of isolated human and rat detrusor muscles. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 149-55.
21. Jackson S, Vyas S. A double-blind, placebo controlled study of postmenopausal oestrogen replacement therapy and carotid artery pulsatility index. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 408-12.
22. Samsioe G, Jansson I, Mellström D, et al. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335-42.
23. Battaglia C, Salvatori M, Giuliani S, et al. Hormonal replacement therapy and urinary problems as evaluated by ultrasound and color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 420-4.
24. Hormonal influences on the human female lower urinary tract: a prospective evaluation of the effects of the menstrual cycle on symptomatology and the results of urodynamics investigation. *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 282-3.
25. Falconer C, Ekman-Ordeberg G, Blomgren B, et al. Paraurethral connective tissue in stress-incontinent women after menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 95-100.
26. Jackson S, Afery N, Shepherd A. The effect of oestradiol on vaginal collagen in postmenopausal women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 327-8.
27. Canadian Consensus Conference on Menopause. *JOGC FERVIER* February 2006; 33-43.
28. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002; 109: 339-44.
29. Maggi A, Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: clinical and experimental aspects. *Life Sci* 1985; 37: 893-906.
30. Dubeau CE. The aging lower urinary tract. *J Urol* 2006; 175 (3 Pt 2): S11-5.
31. Oskay UY, Beji NK, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 72-8.
32. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004; 49: 292-303.
33. Sampselle CM, Harlow SD, Skurnick J, et al. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1230-8.
34. Leiblum S, Bachmann G, Kemann E, et al. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; 249: 2195-8.
35. Laan E, van Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18: 126-33.
36. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991; 14: 23-31.
37. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, et al. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 66-70.
38. Staskin DR. Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. *Drugs Aging* 2005; 22: 1013-28.
39. Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 127-38.
40. Hilton P, Tweddell AL, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha-adrenergic stimulation in genuine stress incontinence. *International Urogynaecology Journal* 1990; 80-6.
41. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause – cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995; 21: 51-6.
42. Rozenberg S, Pastijn A, Gevers R, et al. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 71-4.
43. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
44. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, et al. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83: 137-42.
45. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal

- women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (4 Pt 2): 722-7.
46. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001500.
 47. Johnston A. Estrogens: pharmacokinetics and pharmacodynamics with special reference to vaginal administration and the new estradiol formulation – Estring. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1996; 163: 16-25.
 48. Pschera H, Hjerpe A, Carlström K. Influence of the maturity of the vaginal epithelium upon the absorption of vaginally administered estradiol-17 beta and progesterone in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 204-7.
 49. Płachta Z, Mazur P, Walaszek P i wsp. Nietrzymanie moczu u kobiet, epidemiologia i czynniki ryzyka. *Prz Menopauz* 2002; 1: 28-32.
 50. Prajsner A. Ocena czynnościowa dolnych dróg moczowych w różnych postaciach nietrzymania moczu u kobiet. *Wiad Lek* 2001; 54: 164-70.
 51. Drutz H, Bachmann G, Bouchard C, et al. Towards a better recognition of urogenital aging. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996; 18: 1017-31
 52. Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008; 148: 459-73.
 53. B? K. Pelvic floor muscle strength and response to pelvic floor muscle training for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 654-8.
 54. Donnelly MJ, Powell-Morgan S, Olsen AL, Nygaard IE. Vaginal pessaries for the management of stress and mixed urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15: 302-7.
 55. van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, et al. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004; 111: 249-57.
 56. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, et al. Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003; 170 (4 Pt 1): 1259-63.
 57. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12-8.
 58. Rud T. The effects of estrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 265-70.
 59. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001405.
 60. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 49-56.
 61. Góes VR, Sartori MG, Baracat EC, et al. Urodynamic and clinical evaluation of postmenopausal women with stress urinary incontinence before and after cyclic estrogen therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 103-6.
 62. Cardozo LD, Kelleher CJ. Sex hormones, the menopause and urinary problems. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9: 75-84.
 63. Ahlström K, Sandahl B, Sjöberg B, et al. Effect of combined treatment with phenylpropanolamine and estriol, compared with estriol treatment alone, in postmenopausal women with stress urinary incontinence. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30: 37-43.
 64. Davila GW, Guerette N. Current treatment options for female urinary incontinence- a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 102-12.
 65. 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.
 66. Wilson PD, Faragher B, Butler B, et al. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 568-74.
 67. Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Semin Reprod Med* 2005; 23: 126-40.
 68. Milsom I. Rational prescribing for postmenopausal urogenital complaints. *Drugs Aging* 1996; 9: 78-86.
 69. Al-Badr A, Ross S, Soroka D, Drutz HP. What is the available evidence for hormone replacement therapy in women with stress urinary incontinence? *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 567-74.
 70. Sultana CJ, Walters MD. Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas* 1994; 20: 129-38.
 71. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-48.
 72. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol* 2005; 106 (5 Pt 1): 940-5.
 73. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 116-20.
 74. Enzelsberger H. Gyneco-urologic problems in climacteric. *Wien Med Wochenschr* 1992; 142: 115-9.
 75. Sarkar PK, Ritch AE. Management of urinary incontinence. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 251-63.
 76. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999; 84: 923-47.
 77. Rogoszewski M, Grodź M, Skrobarczyk J. Wyniki leczenia operacyjnego kobiet chorych na wysiłkowe nietrzymanie moczu. *Urol Pol* 2007; 60: 3.
 78. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. *BJOG* 2008; 115: 226-33.
 79. Blewniewski M, Różański W, Markowski M. Ocena metody IVS (intravaginal slingplasty) stosowanej w przypadkach nietrzymania moczu (NM) u kobiet. Czteroletnie obserwacje. *Urol Pol* 2007; 60: 3.
 80. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16 (10 Suppl): 4-7.
 81. Amaro JL, Gameiro MO, Kawano PR, Padovani CR. Intravaginal electrical stimulation: a randomized, double-blind study on the treatment of mixed urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 619-22.
 82. But I. Conservative treatment of female urinary incontinence with functional magnetic stimulation. *Urology* 2003; 61: 558-61.
 83. Nabi G, Cody JD, Ellis G, et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003781.
 84. Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs* 2004; 64: 1643-56.
 85. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. OPERA Study Group. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 687-95.
 86. Khullar V, Hill S, Laval KU, et al. Treatment of urge-predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 64: 269-74.
 87. Anderson RU, Mobley D, Blank B, et al. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin chloride for urge urinary incontinence. OROS Oxybutynin Study Group. *J Urol* 1999; 161: 1809-12.
 88. Sahai A, Mallina R, Dowson C, et al. Evolution of transdermal oxybutynin in the treatment of overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 167-70.
 89. Zinner NR, Koke SC, Viktrup L. Pharmacotherapy for stress urinary incontinence: present and future options. *Drugs* 2004; 64: 1503-16.
 90. Cardozo L, Rekers H, Tapp A, et al. Oestriol in the treatment of postmenopausal urgency: a multicentre study. *Maturitas* 1993; 18: 47-53.
 91. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322: 1571.
 92. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1: 793-806.
 93. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6.
 94. Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-9.
 95. Kirkengen AL, Andersen P, Gjers? e E, et al. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139-42.
 96. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045-52.