

Estrogeny przy NTM: pomagają czy szkodzą?

Prof. zw. dr hab. med. Tomasz Rechberger
Kierownik II Katedry i Kliniki Ginekologii UM w Lublinie



For: Photogenics Sp. z o.o.

W ostatnim numerze Kwartalnika NTM ukazały się dwa bardzo ciekawe artykuły dotyczące problematyki nietrzymania moczu u kobiet. Specjaliści urolodzy z Oddziału Urologicznego Szpitala Bielańskiego w Warszawie, lek. med. Łukasz Kupis oraz dr n. med. Piotr Dobroński, wnikliwie przedstawili aktualnie obowiązujący stan wiedzy dotyczący problemów ewentualnego stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzy w aspekcie nietrzymania moczu. Autorzy, w oparciu o analizę badania HERS i WHI konkludują, że nie należy stosować HTZ w celu leczenia NTM u kobiet, ponieważ pozostaje ona bez wpływu na NTM lub może wręcz nasilać każdy jego rodzaj. Autorzy stwierdzają również - cytując, że: *estrogeny mogą prowadzić do zmniejszenia liczby włókien kolagenu, a z drugiej strony do wzrostu liczby włókien mięśni gładkich w ścianie cewki i pęcherza, co wiąże się ze zwiększeniem kurczliwości pęcherza i napięcia spoczynkowego.* U małp i szczurów zaobserwowano wzrost ilości naczyń okołocewkowych pod wpływem terapii hormonalnej. Chociaż początkowo uważano to za pozytywny czynnik, to obecnie sądzi się, że nowo tworzące się naczynia wraz z luźną tkanką łączną zastępują kolagen powodując osłabienie podparcia dla cewki moczowej. Połączenie zwiększonego ciśnienia w pęcherzu z osłabieniem wydolności cewki moczowej może prowadzić do NTM. W drugim artykule, napisanym przez wybitnych uroginetologów - dr med. Edytę Właźlak i dr med. Grzegorza Surkonta, możemy przeczytać - cytując: *Skuteczność estrogenoterapii w zakresie wysiłkowego nietrzymania moczu budzi kontrowersje. Słabsze ukrwienie cewki moczowej jest przyczyną zmniejszenia ciśnienia śródcewkowego i wpływa na pogorszenie funkcjonowania aparatu zwieraczowego. Stosowanie estrogenów przywraca prawidłowe ukrwienie w obrębie cewki moczowej i powoduje wzrost ciśnienia cewkowego. Utrata elastyczności mięśni przepony moczowo-płciowej po porodzie może doprowadzić do obniżenia ścian pochwy, szyi pęcherza moczowego i macicy. Miejscowa ETZ (miejscowa estrogenoterapia zastępcza) korzystnie modyfikuje metabolizm tkanki łącznej struktur dna miednicy mniejszej. Dla-*

tego wielu specjalistów stosuje estrogeny dopochwowo także jako leczenie wysiłkowego NTM. U niektórych kobiet z parciami nagłącymi podawanie dopochwowo ETZ pozwala na zlikwidowanie objawów lub znaczną poprawę komfortu życia. Pełny efekt obserwuje się po upływie 1-3 miesięcy terapii preparatami dopochwowymi.

Te tak odmienne poglądy prezentowane na łamach tego samego numeru Kwartalnika NTM mogą i muszą powodować zamęt u czytelników. Mamy tutaj bowiem do czynienia z oczywistym konfliktem pomiędzy Evidenced Based Medicine z jednej strony (analiza badań HERS i WHI), a Experienced Based Medicine (wcześniejsze badania obserwacyjno-kontrolne i powszechnie stosowana praktyka lekarska). Pomiedzy układem moczowym i rozrodczym kobiety istnieją ściśle powiązania wynikające z ich wspólnego pochodzenia w rozwoju embriologicznym i związanych z tym faktem zależności anatomicznych oraz czynnościowych. Niedobór estrogenów z jakim mamy do czynienia w okresie menopauzy, kojarzony był przez wiele lat, z częstszym występowaniem dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego: wysiłkowym nietrzymaniem moczu, parciami nagłącymi, nawracającymi infekcjami, zaburzeniami statyki narządu płciowego oraz dyskomfortem na tle zmian zanikowych w obrębie sromu i pochwy. Estrogeny wpływają bowiem w ewidentnie pozytywny sposób na szereg parametrów odpowiedzialnych za prawidłową kontrolę nad mikcją:

- podwyższają ciśnienie zamykające cewkę moczową,
- zwiększają przepływ krwi przez cewkę moczową,
- zwiększają gęstość receptorów α -adrenergicznych,
- przywracają prawidłową morfologię zarówno nabłonka pochwy jak też cewki moczowej.

Ponadto wpływ sterydów jajnikowych na komórki tkanki łącznej może dotyczyć ich roli w mechanizmach regulujących metabolizm kolagenu (tabela I).

Dlatego estrogeny (przede wszystkim stosowane miejscowo) od dawna wykorzystywane są do leczenia wymienionych powyżej stanów, jakkolwiek znikoma ilość dobrze zaprogramowanych badań nie pozwala obecnie na jednoznaczne potwierdzenie lub zanegowanie ich rze-

Tabela I. Wpływ estrogenów na metabolizm kolagenu

Hypoestrogenizm	Estrogenowa terapia zastępcza
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficyt kolagenu w aparacie więzadłowym przepony moczowo-płciowej i tkance łącznej okołocewkowej ▪ 40% redukcja zawartości hydroksyproliny u kobiet z wysiłkową formą nietrzymania moczu ▪ Ścisła korelacja pomiędzy zawartością kolagenu, a ciśnieniem zamykającym cewkę moczową 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktywacja ekspresji genu kolagenu ▪ Stymulacja produkcji kolagenu włóknikowego w elementach powięziowych miednicy mniejszej (powięź łonowo-cewkowa) ▪ Wzrost biosyntezy kolagenu w tkance łącznej okołocewkowej

czywistej użyteczności klinicznej (pamiętajmy, że zarówno badanie HERS jak i WHI nie były pierwotnie zaplanowane jako badania poświęcone problematyce uroginekologicznej, a informacje z nich uzyskane oparte są jedynie o wywiad, a nie o badania obiektywne). Z kolei prace eksperymentalne dotyczące wpływu sterydów jajnikowych na metabolizm komórek tkanki łącznej przepony moczowo-płciowej, uzyskanej głównie od zwierząt doświadczalnych lub ze struktur miednicy mniejszej kobiet, są nieliczne, a ich wyniki niejednoznaczne. Rezultaty tych badań, oceniających między innymi komórkową dystrybucję izoform receptora estrogenowego, aktywność enzymatyczną metaloproteinaz oraz ich inhibitorów, zawartość kolagenu włóknikowego i białek macierzy pozakomórkowej dowodzą wielokierunkowego efektu wywieranego przez estrogeny na komórki tkanki łącznej struktur dna miednicy mniejszej. W roku 2003 analiza bazy Cochrane dotycząca 28 badań z udziałem 2926 kobiet wykazała, że dla wszystkich rodzajów NTM subiektywne odczucia pacjentek były lepsze w grupach otrzymujących estrogeny (36/101, 36% vs 20/96, 21%; RR 1.61, 95% CI: 1.04 to 2.49). U pacjentek z nagłym NTM szansa poprawy była o 25% większa niż u kobiet cierpiących na wysiłkowe NTM. Z drugiej strony kombinacja estrogenów i gestagenów zmniejszała istotnie prawdopodobieństwo wystąpienia poprawy. Nie jest do końca jasne dlaczego stosowanie HTZ daje tak różne wyniki w aspekcie różnych form klinicznych NTM u kobiet. Receptory estrogenowe α i β zidentyfikowano zarówno w układzie moczowym (błona śluzowa pęcherza moczowego, trójkąt pęcherza, cewka moczowa) jak też niemal we wszystkich strukturach odpowiedzialnych za prawidłową statykę dna miednicy. Biorąc pod uwagę powyższe ogromną niespodzianką były doniesienia odnośnie spadku stężenia kolagenu, zmniejszenia ilości wiązań stabilizujących jego cząsteczki i wzrost markerów jego obrotu metabolicznego po zastosowaniu HTZ. Musimy jednak pamiętać, że ekspresja i gęstość obu podtypów receptora estrogenowego jest inna u kobiet przed i pomenopauzalnych. Może to mieć zasadnicze znaczenie dla wyjaśnienia wpływu HTZ na funkcje dna miednicy,

ponieważ przed menopauzą dominującym typem receptora w obrębie struktur dna miednicy jest receptor β , podczas gdy w późnej menopauzie stwierdza się jedynie receptor α . Pamiętajmy, że w badaniu HERS średni wiek pacjentek wynosił 66 lat, zaś w badaniu WHI 2/3 kobiet było w późnej menopauzie, co oczywiście implikuje fakt, że estrogeny nie mogły u tych kobiet działać optymalnie z powodu braku receptora β . Pamiętać należy również o tym, że u kobiet w wieku poniżej 60-tego roku życia biorących udział w badaniu WHI nie stwierdzono negatywnego wpływu estrogenoterapii na występowanie NTM, co pozwala przypuszczać, że rozpoczęcie takiego leczenia w tzw. „oknie terapeutycznym” może nie tylko nie pogarszać, ale wręcz zapobiegać występowaniu NTM u kobiet. Estrogeny stosowane w hormonalnej terapii zastępczej prowadzą do przywrócenia prawidłowego ekosystemu pochwy co jest teoretyczną podstawą ich stosowania w prewencji nawracających stanów zapalnych dróg moczowych w okresie menopauzy. Do dzisiaj w literaturze przedmiotu opublikowano pięć randomizowanych badań dotyczących tego problemu. Na podstawie ich wyników komitet nadzorujący badania nad stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej w leczeniu zaburzeń uroginekologicznych (HUT - Hormones and Urogenital Therapy Committee) podjął decyzję, że stosowanie dopochwowe estrogenów jako terapii uzupełniającej w leczeniu nawracających infekcji dróg moczowych w okresie menopauzy jest efektywne i w pełni uzasadnione naukowo.

Podsumowując, można stwierdzić, że w świetle aktualnych danych estrogeny nie są skuteczne, lub są wręcz szkodliwe u kobiet starszych w aspekcie wysiłkowego NTM, podczas gdy mogą działać synergistycznie z preparatami antycholinergicznymi u pacjentek cierpiących z powodu nagłej formy NTM. Również miejscowe stosowanie estrogenów jest w pełni uzasadnione w przypadku nasilonej atrofii nabłonka pochwy, przed zabiegami uroginekologicznymi jako przygotowanie przedoperacyjne oraz w przypadkach nawracających infekcji dróg moczowych u kobiet w okresie menopauzalnym.