

Leczenie miejscowe zaburzeń układu moczowo-płciowego – metaanaliza

Local treatment of disorders of the genitourinary system – meta-analysis

Katarzyna Orłowska, Piotr Sieroszewski

I Katedra Ginekologii i Położnictwa, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy łączy objawy w obrębie dolnych dróg moczowo-płciowych, które spowodowane są niedoborem estrogenów. Pacjentki zgłaszają objawy w postaci suchości, podrażnienia, pieczenia, świądu pochwy i sromu, dyspareunii, krwawienia i zmniejszenia nawilżenia pochwy podczas stosunku oraz, co się z tym wiąże, obniżenia satysfakcji seksualnej. Często objawom tym towarzyszą również ból, częste oddawanie moczu oraz parcie nagłe. Leczenie niehormonalne obejmuje stosowanie środków nawilżających pochwę i lubrykantów. Standardową metodą farmakoterapii GSM, zwłaszcza u kobiet bez ogólnoustrojowych objawów menopauzy, są estrogeny podawane dopochwowo. Do leków alternatywnych dla estrogenów należą selektywne modulatory receptorów estrogenowych (ospemifen lub lasofoksyfen) oraz dehydroepiandrosteron (DHEA), znany również pod nazwą prasteron. W leczeniu GSM wykazano również skuteczność tybolonu (selektywnego steroidu o działaniu estrogenowym, progestagenowym i słabo androgenowym) oraz witamin D i E. Leczeniem alternatywnym w stosunku do terapii farmakologicznej jest terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowęgłowym (CO₂), popularnie nazywana rewitalizacją pochwy.

Słowa kluczowe: menopauzalny zespół moczowo-płciowy; leczenie miejscowe; estriol; dehydroepiandrosteron; jakość życia; seksualność

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1

WSTĘP

Współczesne kobiety podejmują wszelkie starania, aby starzeć się wolniej. Nieubłagalne skutki upływu czasu próbują ukryć coraz liczniejszymi zabiegami medycyny estetycznej, stosowaniem leków i suplementacji witaminowych. Objawy starzenia obserwowane są również w obrębie narządu rodowego. Jest w tym trochę ironii, że kobieta dojrzała, która ma ustabilizowane życie osobiste, zawodowe, finansowe i może w pełni cieszyć się życiem (w tym również udanym pożyciem seksualnym), zgłasza się na wizytę ginekologiczną z problemem zespołu urogenitalnego, który przyczynia się do pogorszenia komfortu życia oraz satysfakcji seksualnej [1].

Menopauza jest naturalnym okresem w życiu kobiety od wystąpienia objawów wygasania aktywności jajników aż do całkowitego zaniku ich czynności hormonalnej. Naturalne klimakterium definiuje się jako trwałe zatrzymanie cyklu miesięczkowego, gdzie w trakcie kolejnych 12 miesięcy nie występuje menstruacja i nie stwierdza się żadnych innych patologicznych ani fizjologicznych przyczyn tego stanu. Okres ten charakteryzuje się wygasaniem czynności jajników, a w konsekwencji obniżeniem wydzielania estrogenów [2].

Zespół objawów towarzyszących menopauzie w zakresie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka układu moczowego do 2014 roku nazywany był w literaturze atrofią urogenitalną (UGA, *urogenital*

atrophy) lub atrofią pochwy i sromu (VVA, *vulvovaginal atrophy*). W 2014 roku zespół ekspertów dwóch stowarzyszeń naukowych: *The North American Menopause Society* (NAMS) oraz *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) wprowadził pojęcie: zespół urogenitalny okresu menopauzy (GSM, *genitourinary syndrome of menopause*). Głównym powodem zmiany było przekonanie, że ów zespół wymaga holistycznego podejścia terapeutycznego wykraczającego poza zakres zainteresowania wyłącznie ginekologów i urologów.

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy łączy objawy w obrębie dolnych dróg moczowo-płciowych, które spowodowane są niedoborem estrogenów. Opisuje się przewlekłe zmiany w dolnym odcinku dróg moczowo-płciowych w postaci ścięć nabłonka pochwy i dróg moczowych, zwiększenia pH w pochwie, zmniejszenia zawartości kolagenu i elastyczności tkanek oraz liczby naczyń krwionośnych. Zmiany nie ulegają poprawie bez leczenia, a są skutkiem zmniejszenia stężenia estrogenów w krwiobiegu po menopauzie [3, 4]. W różnych badaniach kohortowych wykazano, że częstość występowania GSM u kobiet w wieku pomenopauzalnym wynosi 27–55% i oszacowano, że takie objawy utrzymują się u 10–25% kobiet nawet po zastosowaniu terapii hormonalnej [2, 5, 6].

Rozpoznanie GSM można postawić na podstawie wywiadu lekarskiego i badania przedmiotowego, którego podstawą jest badanie z użyciem wziernika ginekologicznego. Za wyniki badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie GSM uważa się: pH treści pochwową > 5, wzrost liczby komórek przypodstawnych, zmniejszenie liczby komórek powierzchniowych w MI (*maturation index*). Na wymienione objawy nakłada się zależne od wieku zmniejszenie obwodowego oraz miejscowego stężenia steroidów płciowych, szczególnie estrogenów i androgenów [7–10].

Przed menopauzą estrogeny stymulują złuszczenie komórek pochwy, które, obumierając, uwalniają duże ilości glikogenu. Glikogen jest hydrolizowany do glukozy dzięki bakteriom *Lactobacillus* przekształcanej w kwas mlekowy. Pomaga to utrzymać pH pochwy między 3,5 a 4,5. Przy wyższych pH przeżycie bakterii *Lactobacillus* jest utrudnione, a kolonizacja pochwy przez inne gatunki bakterii predysponuje kobiety do objawowego zakażenia pochwy lub zakażenia dróg moczowych [3, 11]. Obniżone stężenie estrogenów ma również bezpośredni wpływ na dolne drogi moczowe, ponieważ receptory estrogenów znajdują się w nabłonku cewki moczowej, pęcherzu moczowym i niektórych okolicznych mięśniach i więzadłach. Ścięć nabłonka moczowego i osłabienie otaczających tkanek może sprzyjać zmniejszeniu ciśnienia zamykającego cewkę moczową, obniżeniu progu czuciowego w pęcherzu, a w niektórych przypadkach nawracającemu zakażeniu dróg moczowych [12, 13]. Wpływ androgenów dotyczy głównie unerwienia oraz kurczliwości ścian pochwy. Wspólny androgenowy i estrogenowy obszar działania dotyczy budowy

i funkcji blaszki właściwej i mięśniówki ścian pochwy, a także jej perfuzji naczyniowej.

Pacjentki zgłaszają objawy w postaci suchości, podrażnienia, pieczenia, świądu pochwy i sromu, dyspareunii, krwawienia i zmniejszenia nawilżenia pochwy podczas stosunku oraz, co się z tym wiąże, obniżenia satysfakcji seksualnej. Często objawom tym towarzyszą również ból, częste oddawanie moczu oraz parcie naglące. W trakcie lekarskiego badania przedmiotowego widoczny jest: zanik marszczek, zblednięcie, ścięć, bledność oraz skłonność do pęknięcia i urazów tkanek sromu i pochwy. Szyjka macicy jest bleda, cofnięta. Obserwuje się również stenozę wejścia do pochwy, wypuklenie ujścia cewki moczowej, nawracające zakażenia dróg moczowych oraz pęcherz nadreaktywny (OAB, *overactive bladder*).

Objawy GSM nie ustępują samoistnie, dlatego tak istotne jest jego rozpoznanie i właściwe leczenie. Opiera się ono na łagodzeniu objawów, skupia zaś na modyfikacji stylu życia oraz stosowania metod niehormonalnych i hormonalnych, które mogą być użyte miejscowo i systemowo.

Modyfikacja stylu życia

Palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka wystąpienia menopauzy w młodszym wieku, a tym samym szybszego pojawienia się objawów atrofi pochwy. Rezygnacja z nałogu stanowi sposób zapobiegania opisywanemu zjawisku.

Ponadto jako metodę zapobiegania GSM *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* zaleca regularne współżycie. Większa aktywność seksualna wiąże się z mniejszymi zmianami zanikowymi i rzadszym występowaniem objawów zaburzeń moczowo-płciowych, chociaż nasuwa się pytanie, czy to stosunki płciowe zmniejszają ryzyko, czy też pacjentki z mniej nasilonymi objawami częściej je odbywają. To drugie wytłumaczenie wydaje się bardziej prawdopodobne. Regularna aktywność seksualna pomaga utrzymać aktywny dopływ krwi do pochwy i pomaga w jej nawilżeniu.

Znaczenie ma też odpowiednia higiena sromu, który powinien być suchy i nienarażony na działanie substancji drażniących. Zalecana jest bawełniana bielizna, unikanie produktów perfumowanych, alergizujących.

Leczenie niehormonalne

Leczenie niehormonalne obejmuje stosowanie środków nawilżających pochwę i lubrykantów. Środki nawilżające zastępują naturalną wydzielinę pochwową, natomiast lubrykanty zmniejszają tarcie podczas stosunku płciowego. Środki nawilżające zatrzymują duże ilości wody, a następnie powoli ją uwalniają. Zwiększają wilgotność pochwy, poprawiając jej elastyczność i jednocześnie obniżając pH. Zalicza się do nich kwas hialuronowy

i żel polikarbofilowy. Niektóre środki dzięki niskiemu pH ułatwiają przywrócenie fizjologicznej kwaśności pochwy. Nie zaleca się jednak tych, których pH jest zbyt niskie (< 3). Lubrykanty są środkami na bazie wody, ale dodatkowo zawierają olej, glicerynę lub silikon. Ważna jest ich osmolarność. Jeśli są hiperosmolarne, mogą teoretycznie prowadzić do odwodnienia nabłonka pochwy i wywoływać podrażnienie.

Metody niehormonalne przynoszą czasową ulgę i są zarezerwowane dla pacjentek z mało nasilonymi objawami. Nie wykazano jednak, aby środki roślinne, jak pluskwica groniasta (*black cohosh*) lub soja, zmniejszały objawy i nie zaleca się ich stosowania w leczeniu zaburzeń układu moczowo-płciowego.

Leczenie hormonalne

Estrogeny dopochwowe

Standardową metodą farmakoterapii GSM, zwłaszcza u kobiet bez ogólnoustrojowych objawów menopauzy, są estrogeny podawane dopochwowo. Już w małej dawce skutecznie działają miejscowo-objawowo i są bezpieczne, ponieważ powodują jedynie minimalne i przemijające zwiększenie stężenia estradiolu we krwi. Dopochwowa terapia małymi dawkami ogranicza ryzyko związane z długotrwałą ogólnoustrojową ekspozycją na estrogeny i jest efektywna oraz dobrze tolerowana przez większość kobiet. Są dostępne i równie skuteczne w różnych postaciach, w tym kremów, globulek, tabletek zawierających małe dawki estradiolu. Nowy dopochwowy preparat estrogenowy w postaci miękkiego żelu zawierającego estradiol, niewymagający aplikatora do wprowadzania i rozpuszczający się szybciej, z mniejszą ilością wydzieliny pochwowej niż w przypadku innych preparatów, jest obecnie oceniany w badaniach klinicznych III fazy. Doboru preparatu estrogenowego powinno się dokonywać indywidualnie w zależności od kosztów, wygody stosowania i preferencji danej kobiety. Pacjentki typowo instruuje się, aby w początkowej fazie leczenia stosowały preparat codziennie, a potem zmniejszały częstość do 2 razy na tydzień. W przypadku przerwania leczenia można oczekiwać nawrotu objawów. Bezpieczeństwo dopochwowego podawania estrogenów wykazano w różnych badaniach. W tych z małą dawką estrogenu następuje bardzo małe zwiększenie stężenia estradiolu w surowicy, które mieści się w zakresie wartości obserwowanych normalnie w okresie pomenopauzalnym. W badaniu *Women's Health Initiative*, w którym obserwowano ponad 45 000 kobiet stosujących dopochwowo krem lub tabletki z estrogenami wykazano ich bezpieczeństwo. W ciągu okresu 7 lat obserwacji stosowały one estrogeny dopochwowo przeciętnie przez 2 lata. Stwierdzono u nich podobną częstość występowania raka endome-

trium, inwazyjnego raka piersi oraz zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich, jak u kobiet nieużywających tych środków. Ryzyko choroby wieńcowej, złamań oraz umieralność ogólna były mniejsze wśród kobiet stosujących estrogeny dopochwowo [14]. Są one bezpieczne, więc nie ma konieczności dodatkowego przyjmowania progestagenu w celu ochrony endometrium [15, 16]. Przeciwwskazania do dopochwowego podawania estrogenów obejmują: krwawienia z macicy o niewyjaśnionej etiologii, hiperplazję lub raka endometrium oraz stosowanie inhibitorów aromatazy. Ostrzeżenia umieszczane w ulotce leku obejmują zwiększone ryzyko: raka endometrium, chorób układu krążenia, raka piersi oraz prawdopodobnie ośłupienia. Wszystkie te dane pochodzą jednak z badań klinicznych, w których oceniano systemową ekspozycję na estrogeny w znacznie wyższych dawkach. Wydają się nieuzasadnione w przypadku preparatów stosowanych miejscowo, w związku z czym trwają prace nad usunięciem tego ostrzeżenia z preparatów do podawania dopochwowego [17].

W leczeniu atrofii pochwy należy stosować minimalną skuteczną dawkę estrogenu dopochwowo, aby zapewnić ulgę przy jednoczesnym zmniejszeniu ogólnoustrojowej ekspozycji na estrogen [18]. Po 12 tygodniach leczenia zaobserwowano znaczną poprawę stanu błony śluzowej, pH pochwy i najbardziej uciążliwych objawów. Utrzymała się ona przez 52 tygodnie [19].

Alternatywne preparaty farmakologiczne

Do leków alternatywnych dla estrogenów należą selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM, *selective estrogen receptor modulators*). Ich działanie polega na stymulowaniu receptorów estrogenowych w niektórych tkankach i blokowaniu ich w innych. Najlepiej znane leki tej grupy stworzono dla potrzeb leczenia raka piersi. Od 2013 roku stosowany jest ospemifen, zarejestrowany do leczenia dyspareunii spowodowanej GSM, w postaci tabletek do codziennego podawania doustnego [20]. Ospemifen jest agonistą działającym wybiórczo na nabłonek pochwy, niedziałającym zaś na tkanki endometrium ani tkanki piersi. Działaniem niepożądanym ospemifenu może być zwiększenie częstości występowania uderzeń gorąca. Istnieje konieczność codziennego przyjmowania leku oraz może wystąpić opóźniony efekt terapeutyczny [21]. Korzyści widoczne są po mniej więcej 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. W przypadku wszystkich SERM zwiększone jest ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Innym SERM jest lasofoksyfen. Wykazano, że łagodzi objawy GSM, zwiększając jednocześnie gęstość mineralną kości i zmniejszając ryzyko raka piersi w populacji kobiet w okresie pomenopauzalnym [22, 23]. Zwiększa częstość występowania polipów nosa, chociaż nie odnotowano takiego działania w odniesieniu do hiperplazji lub nowotworów. Lasofoksyfen daje obiecujące możliwości leczenia pa-

centek z GSM w badaniach klinicznych III fazy u chorych na raka piersi w wywiadzie.

Najnowszy lek alternatywny wobec estrogenów podawanych dopochwowo to dehydroepiandrosteron (DHEA), znany również pod nazwą prasteron. Został zarejestrowany w 2016 roku do stosowania w leczeniu dyspareunii spowodowanej GSM o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Działa prawdopodobnie poprzez miejscową konwersję androstendionu i testosteronu do estronu i estradiolu. Wykazano, że zmniejsza dyspareunię w porównaniu z placebo [24]. Leczenie prasteronem prowadzi do zwiększenia stężenia DHEA, testosteronu i estronu we krwi. Dotychczas nie opublikowano badań na temat bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentek z nowotworem w wywiadzie, zwłaszcza z rakiem piersi. Prasteron jest dostępny w postaci globulek dopochwowych, które muszą być stosowane codziennie, najlepiej przed snem [10, 25].

W leczeniu GSM wykazano również skuteczność tybolonu (selektywnego steroidu o działaniu estrogenowym, progestagenowym i słabo androgenowym) oraz witamin D i E.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania dopochwowych estrogenów w porównaniu z alternatywnymi lekami została dokładnie zbadana. Dodatkowym plusem stosowania estrogenów jest brak konieczności ich codziennego stosowania. Z tych względów są lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii GSM.

Terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowogłowym (CO₂)

Leczeniem alternatywnym w stosunku do terapii farmakologicznej jest terapia laserem frakcyjnym dwutlenkowogłowym (CO₂), popularnie nazywana rewitalizacją pochwy (*vaginal rejuvenation*). W trakcie zabiegu stosuje się promieniowanie o długości fali CO₂ do ablacji i koagulacji tkanki błony śluzowej. Wywołuje to gojenie się rany i przebudowę tkanki ze zwiększoną produkcją kolagenu. Terapia polega na serii krótkich zabiegach wykonywanych w gabinecie w odstępach 6 tygodni. Mało jest badań oceniających skuteczność terapii. W jednym, w którym grupę badaną stanowiło 45 kobiet, porównano stosowanie lasera CO₂ z dopochwowym podawaniem estrogenów, wykazując, że w grupie leczenia skojarzonego osiągnięto większą poprawę objawową niż w grupie leczonej tylko estrogenami. Samo leczenie laserem wiązało się jednak z nasileniem dyspareunii [26, 27]. Zanim będzie to metoda godna rekomendacji, należałoby przeprowadzić badania oceniające odległe efekty leczenia oraz odpowiedzieć na pytanie, czy skutki leczenia są opłacalne w porównaniu z nakładem finansowym. W stanowisku *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) z maja 2016 roku na temat terapii laserowej podkreślono potrzebę dokładnego informowania pacjentek o braku rejestracji tego leczenia

przez *Food and Drug Administration* (FDA) [28]. Trzydziestego lipca 2018 roku opublikowano ostrzeżenie FDA dotyczące ryzyka poważnych powikłań związanych z wykonywaniem zabiegów odmładzania pochwy, procedur kosmetycznych, a także niechirurgicznego leczenia GSM, nietrzymania moczu lub dysfunkcji seksualnych na skutek stosowania urządzeń działających na zasadzie emisji energii (EBD, *energy-based devices*), ze wskazaniem na lasery i radiofrekwencję (RF). Lasery dopuszczono do stosowania ze wskazań ginekologicznych, między innymi w celu usuwania kłykców kończystych. Według ekspertów FDA używanie lasera w leczeniu GSM lub wysiłkowego nietrzymania moczu może powodować: oparzenia, blizny, dyspareunię oraz przewlekły lub nawracający ból. Ponadto w opublikowanych raportach FDA stwierdzono, że efektywność tych urządzeń w leczeniu GSM i ich bezpieczeństwo nie zostały jednoznacznie wykazane [29]. Nie ma dowodów z kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące tego leczenia.

Rak piersi a menopauzalny zespół moczowo-płciowy

Grupą pacjentek, którym należy szczególnie poświęcić uwagę w aspekcie GSM, są chore na raka sutka, często hormonozależnego, zwłaszcza te leczone inhibitorami aromatazy. Leczenie pierwszego rzutu opiera się na niehormonalnych środkach nawilżających pochwę i lubrykantach. Jeśli te okażą się nieskuteczne, można rozważyć zastosowanie preparatów estrogenów dopochwowych w niskich dawkach po konsultacji z lekarzem onkologiem i po podjęciu decyzji wspólnie z pacjentką, z którą przeprowadzimy wyczerpującą pod względem informacyjnym rozmowę. W badaniu wśród 69 kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, stosujących estrogeny dopochwowo, nie stwierdzono zwiększenia ryzyka nawrotu raka piersi [30]. Ograniczeniem tego badania była jednak mała liczebność ocenianej grupy i krótki czas obserwacji. Jeżeli leczenie GSM jest konieczne, zaleca się włączenie preparatów powodujących jak najmniejsze zwiększenie stężenia estradiolu w krążeniu systemowym i jak najkrótszy czas terapii [31].

PODSUMOWANIE

Menopauzalny zespół moczowo-płciowy jest niedostatecznie często rozpoznawany i leczony, mimo że stanowi problem, z którym boryka się wiele kobiet w okresie pomenopauzalnym. Dużo zależy od dokładnego wywiadu prowadzonego przez lekarza ginekologa, ponieważ kobiety często uważają, że jest to naturalny objaw związany z wiekiem i muszą go znosić na co dzień. Terapię należy rozpocząć od metod niefarmakologicznych [3].

Abstract

The menopausal urogenital syndrome combines symptoms in the lower urogenital tract caused by estrogen deficiency. Patients report symptoms such as dryness, irritation, burning, itching of the vagina and vulva, dyspareunia, bleeding and decreased vaginal lubrication during intercourse and, consequently, decreased sexual satisfaction. Often these symptoms are also accompanied by pain, frequent urination, and urgency. Non-hormonal treatment includes the use of vaginal lubricants. Vaginally administered estrogens are the standard method of pharmacotherapy for GSM, especially in women without systemic menopausal symptoms. Alternatives to estrogens include selective estrogen receptor modulators (ospemifene or lasofoxifene) and dehydroepiandrosterone (DHEA), also known as prasterone. The effectiveness of tibolone (a selective steroid with estrogenic, progestagenic and weakly androgenic effects) and vitamins D and E has also been demonstrated in the GSM treatment.

Key words: menopausal urogenital syndrome; local treatment; estriol; dehydroepiandrosterone; quality of life; sexuality

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1

Jeśli byłyby one niewystarczające, na kolejnym etapie leczenia powinny zostać zastosowane estrogeny dopochwowe proponowane w różnych postaciach. Dostępne są różne dawki i czas podawania, a także potencjalnie możliwe skojarzenia z metodami niefarmakologicznymi, choć konieczne może być bardziej wystandaryzowane podejście do leczenia. Przydatne mogłoby być także porównanie (z randomizacją) skuteczności stosowania miejscowego estriolu z DHEA oraz określenie grupy kobiet, które mogą odnieść największe korzyści przy zastosowaniu każdego z tych preparatów [2]. Pacjentka sama powinna zdecydować, która postać leku jest dla niej najlepsza, dostępna i akceptowalna. Systemowe podawanie estrogenów powinno być zarezerwowane do leczenia ogólnoustrojowych wypadowych objawów menopauzy, przy czym, jeśli pomimo tego wciąż występuje GSM, należy dodatkowo dołączyć leczenie miejscowe, dopochwowe. Alternatywnym lekiem jest ospemifene, zwłaszcza u pacjentek z rakiem piersi w wywiadzie, a także tych, które nie mogą przyjmować estrogenów. Ma on jednak wady w postaci konieczności codziennego stosowania i działania niepożądanego – nasilenia uderzeń gorąca. Kolejnym obiecującym preparatem w leczeniu zespołu urogenitalnego jest prasteron, ale optymalnie wymaga on obserwacji z randomizacją, dotyczących działania.

Piśmiennictwo:

1. Panay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. EVES Study investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019; 124: 55–61, doi: [10.1016/j.maturitas.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.013), indexed in Pubmed: [31097180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31097180/).
2. Leczenie menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego: potencjalny wpływ dopochwowego podawania estriolu w ultraniskich dawkach i dopochwowego podawania dehydroepiandrosteronu na jakość życia i funkcje seksualną. *Menopause Rev*. 2019; 18(2): 116–122.
3. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20(9): 888–902; quiz 903, doi: [10.1097/GME.0b013e-3182a122c2](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e-3182a122c2), indexed in Pubmed: [23985562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985562/).
4. Portman DJ, Gass MLS. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *J Sex Med*. 2014; 11(12): 2865–2872, doi: [10.1111/jsm.12686](https://doi.org/10.1111/jsm.12686), indexed in Pubmed: [25155380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25155380/).
5. van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50–75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2000; 11(1): 9–14, doi: [10.1007/pl00004023](https://doi.org/10.1007/pl00004023), indexed in Pubmed: [10738928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738928/).
6. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, et al. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas*. 1996; 24(1-2): 31–36, doi: [10.1016/0378-5122\(95\)00996-5](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00996-5), indexed in Pubmed: [8794431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8794431/).
7. Heo YA. Prasterone: a review in vulvovaginal atrophy. *Drugs Aging*. 2019; 36(8): 781–788, doi: [10.1007/s40266-019-00693-6](https://doi.org/10.1007/s40266-019-00693-6), indexed in Pubmed: [31290076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290076/).
8. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause*. 2017; 24(4): 452–461, doi: [10.1097/GME.0000000000000768](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000768), indexed in Pubmed: [27875388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875388/).
9. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Dębski R. Pomenopauzalna atrofia urogenitalna – nowe spojrzenie na stary problem. *Menop Rev*. 2015; 14: 1–4.
10. Bińkowska M, Paszkowski T, Violetta SP, et al. Position statement by experts of the Polish menopause and andropause society, and the Polish Society of Aesthetic and Reconstructive Gynaecology on the medicinal product Intrarosa. *Prz Menopauzalny*. 2019; 18(3):

- 127–132, doi: [10.5114/pm.2019.90113](https://doi.org/10.5114/pm.2019.90113), indexed in Pubmed: [31975978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31975978/).
11. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. *J Sex Med.* 2011; 8(3): 666–674, doi: [10.1111/j.1743-6109.2010.02114.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.02114.x), indexed in Pubmed: [21091878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091878/).
 12. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30(5): 754–757, doi: [10.1002/nau.21106](https://doi.org/10.1002/nau.21106), indexed in Pubmed: [21661025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21661025/).
 13. Hillard T. The postmenopausal bladder. *Menopause Int.* 2010; 16(2): 74–80, doi: [10.1258/mi.2010.010020](https://doi.org/10.1258/mi.2010.010020), indexed in Pubmed: [20729499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20729499/).
 14. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018; 25(1): 11–20, doi: [10.1097/GME.0000000000000956](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000956), indexed in Pubmed: [28816933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816933/).
 15. Ulrich LSG, Naessen T, Elia D, et al. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010; 13(3): 228–237, doi: [10.3109/13697137.2010.481058](https://doi.org/10.3109/13697137.2010.481058), indexed in Pubmed: [20423243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20423243/).
 16. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(4): 876–883, doi: [10.1097/AOG.0b013e3181f386bb](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f386bb), indexed in Pubmed: [20859151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859151/).
 17. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4): CD001500, doi: [10.1002/14651858.CD001500.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub2), indexed in Pubmed: [17054136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054136/).
 18. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013; 20(9): 888–902; quiz 903, doi: [10.1097/GME.0b013e-3182a122c2](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e-3182a122c2), indexed in Pubmed: [23985562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23985562/).
 19. Simon J, Nachtigall L, Gut R, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(5): 1053–1060, doi: [10.1097/AOG.0b013e31818aa7c3](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818aa7c3), indexed in Pubmed: [18978105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18978105/).
 20. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, et al. Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2013; 20(6): 623–630, doi: [10.1097/gme.0b013e318279ba64](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318279ba64), indexed in Pubmed: [23361170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361170/).
 21. Avis NE, McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J Am Med Womens Assoc* (1972). 1995; 50(2): 45–9, 63, indexed in Pubmed: [7722206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722206/).
 22. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, et al. PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2010; 362(8): 686–696, doi: [10.1056/NEJMoa0808692](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808692), indexed in Pubmed: [20181970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181970/).
 23. LaCroix AZ, Powles T, Osborne CK, et al. PEARL Investigators. Breast cancer incidence in the randomized PEARL trial of lasofoxifene in postmenopausal osteoporotic women. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(22): 1706–1715, doi: [10.1093/jnci/djq415](https://doi.org/10.1093/jnci/djq415), indexed in Pubmed: [21051656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21051656/).
 24. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. members of the VVA Prasterone Research Group, VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016; 23(3): 243–256, doi: [10.1097/GME.0000000000000571](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571), indexed in Pubmed: [26731686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731686/).
 25. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016; 23(3): 243–256, doi: [10.1097/GME.0000000000000571](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571), indexed in Pubmed: [26731686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26731686/).
 26. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014; 17(4): 363–369, doi: [10.3109/13697137.2014.899347](https://doi.org/10.3109/13697137.2014.899347), indexed in Pubmed: [24605832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605832/).
 27. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause.* 2018; 25(1): 21–28, doi: [10.1097/GME.0000000000000955](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000955), indexed in Pubmed: [28763401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763401/).
 28. Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and U.S. Food and Drug Administration Clearance [press release]. The American College of Obstetricians and Gynecologists, May 2016.
 29. US Food and Drug Administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication. 30.07.2018.
 30. Dew JE, Wren BG, Eden JA, et al. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric.* 2003; 6(1): 45–52.
 31. Santoro N, Lin I. Menopauzalny zespół moczowo-płciowy – zbyt rzadko rozpoznawany i leczony. *Ginekologia po Dyplomie.* 2019: 28–35.