

MOGUĆNOSTI FARMAKOLOŠKE TERAPIJE ABNORMALNIH MATERičNIH KRVARENJA

Srđan Pešić*, Milan Stefanović** i Valentina Nikolić*

Brojne alternative histerektomiji podrazumevaju tzv. «široki medicinski tretman», primenu levonorgestrel-oslobađajućeg intrauterinog uloška, različite tehnike ablacije endometrijuma i kada su fibrinoidi primarni poremećaji - primenu miomektomije i embolizacije arterije uterine. Svaka alternativa histerektomiji treba da ponovi njenu efikasnost u popravci kvaliteta života i rešenju menoragije. Takođe, ove alternativne metode u lečenju abdominalnih uterinih krvarenja treba da imaju bolji odnos cena/efikasnost, a nivo komplikacija i neželjenih efekata mora da bude niži nego posle histerektomije. Rezultati nedavno objavljenih istraživanja ukazuju da kod žena sa prolongiranim abnormalnim uterinim krvarenjem histerektomija je superiornija u poboljšanju kvaliteta života. Primena levonorgestrel-oslobađajućeg intrauterinog uloška daje slične rezultate uz nižu ukupnu cenu. Ablacija endometrijuma redukuje krvarenje ali vremenom zaostaje za histerektomijom. Potrebna su dalja istraživanja kojim bi se utvrdio značaj alternativnih metoda, manje u redukciji histerektomije a više u povećanju broja terapijskih mogućnosti za abdominalno intrauterino krvarenje. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(3):43-52.

Ključne reči: abnormalno materično krvarenje, menoragija, histerektomija, levonorgestrel-oslobađajući intrauterini ulošak

Institut za farmakologiju, Medicinskog fakulteta u Nišu *
Ginekološko akušerska klinika, Kliničkog centra u Nišu **

Kontakt: Srđan Pešić
Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta
Bulevar dr Zorana Đinđića 81
18000 Niš, Srbija
Tel.: +381 18 226712
E-mail: srdjan@medfak.ni.ac.yu

Uvod

Abnormalna materična krvarenja mogu da nastanu kao posledica organskih ili neorganskih poremećaja. Ona krvarenja za koja ne postoji organski uzrok, nazivaju se disfunkcionalna materična krvarenja i mogu biti kako anovulatorne, tako i ovulatorne prirode. Na njih otpada skoro polovina abnormalnih materičnih krvarenja. Najčešći organski uzroci nastanka abnormalnih materičnih krvarenja su: spontani ili nekompletni pobačaj, endometralni polipi, fibroidi, atrofija, endometritis i neoplazme. Primena polnih hormona kao oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucione terapije može, takođe, kod nekih žena, da dovede do krvarenja (1).

U velikom broju zemalja se abnormalna materična krvarenja, koja nastaju iz benignih razloga u toku reproduktivnog perioda žene, uglavnom rešavaju hirurški, histerektomijom. Postoje indicije da se ova metoda ipak preterano često primenjuje. Samo u Americi se, u proseku, godišnje izvede preko 60000 histerektomija.

Najveći broj histerektomija izvodi se iz potpuno benignih indikacija, a njihov cilj je pre da poprave kvalitet života, nego da spasi život bolesnice. Nema podataka na osnovu kojih bi moglo da se pretpostavi da li žene iz različitih zemalja u različitom procentu pate od menstrualnih poremećaja kao sto je, na primer, menoragija (osnovni simptom kod najvećeg broja žena koje su podvrgnute histerektomiji). Menoragija je čest problem kod žena i razlog zbog kojeg jedna od 20 žena, starosti 30-49 godina, dolazi u ordinaciju lekara opšte prakse. Kad se već javi ginekologu, hirurška intervencija se dešava u velikom broju slučajeva. Svaka druga histerektomija se u Velikoj Britaniji izvodi zbog menoragije i ona je razlog 12% poseta ginekologu (2).

Histerektomija, kao terapijsko rešenje menoragije, postaje ukoliko se dođe do zaključka da je medicinska ili konzervativna terapija bila neuspešna ili kada je lekar nezadovoljan njenim rezultatima. Studije koje su ispitivale kvalitet života posle histerektomije, pokazale su da je ova operacija visoko efikasna i da rezultira visokim nivoom zadovoljstva njenim rezultatima, popravljanjem kvaliteta života u onim segmentima koji su povezani sa zdravljem, popravljanjem seksualnog života i naravno, potpunim prestankom menstrualnih problema bez mogućnosti njihovog ponovnog javljanja. Uprkos tome, histerektomija je jedna od operacija koja dovodi do određenog diskomforta i nesposobnosti normalnog života

nedeljama posle operacije. Postoji mogućnost smrtnog ishoda u 0.38-1/1000, kao i ozbiljnih komplikacija u 3% operisanih žena, ali i blag morbiditet (uglavnom groznica i infekcija) u više od 30% operisanih žena. Veruje se da histerekтомija može biti udružena i sa urinarnom inkontinencijom mnogo godina posle operacije, da može da izazove ranu ovarijalnu insuficijenciju i da ima značajnu cenu.

Da bi alternative histerekтомiji uopšte bile prihvatljive one moraju da obezbede najmanje isti kvalitet života i nivo zadovoljstva svojim stanjem kao i posle histerekтомije. Osim toga, alternativni pristup mora imati bolji odnos cena/efikasnost, a nivo komplikacija i neželjenih efekata mora da bude niži nego posle histerekтомije. Upravo zbog toga je i cilj ovog rada bio da pokuša da razjasni moguće mesto alternativnih, a, pre svega, farmakoterapijskih pristupa u lečenju abnormalnih materičnih krvarenja u odnosu na histerekтомiju.

Naravno da u osnovi odluke o pristupu lečenja abnormalnih materičnih krvarenja (medikamentozna ili hirurška) leži postavljanje tačne i brze dijagnoze. U okviru benignih indikacija zbog kojih se preduzima histerekтомija najčešće su fibroidna bolest (miomi), disfunkcionalno materično krvarenje, endometrioza, benigna adneksalna masa, pelvična relaksacija/prolaps i hronična pelvična bol. Mogućnost da se umesto histerekтомije primeni neki alternativni pristup, bilo hirurški ili medikamentozni zavisi pre svega od toga koji od ovih poremećaja je u opticaju. Za svaku od ovih indikacija pokušaćemo da damo podatke u kojoj meri bi histerekтомija popravila kvalitet života kao i cena/efikasnost odnos za samu histerekтомiju, a sve uz navođenje mogućnosti da se primeni neki od alternativnih pristupa, sa ciljem da se materica sačuva.

Medicinske alternative histerekтомiji

Veoma je diskutabilno u kojim to slučajevima hormonska i nehormonska farmakološka terapija treba da bude primenjena kao alternativa histerekтомiji. Hormoni, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili antifibrinolitici, često su lekovi prve linije izbora i ukoliko njihova terapija da rezultat moguće je da se izbegne histerekтомija. Ali u obzir se mora uzeti i činjenica da primena ovih lekova kod nekih žena ne može da spreči histerekтомiju. Primena lekova često smanjuje incidencu histerekтомije, ali to nije uvek tako. Suprotno ovome, incidenca histerekтомije je visoka u sredinama gde se u pokušaju lečenja abnormalnih uterinih krvarenja farmakološka terapija malo koristi. Zbog toga ćemo u ovom tekstu o lekovima koji se mogu koristiti govoriti samo kao o mogućoj privremenoj ili stalnoj alternativni histerekтомiji. Neki istraživači su uveli koncept tzv. «širokog medicinskog tretmana» koji podrazumeva da se primena medroksiprogesterona, kao prve linije farmakološke terapije, zamenjuje proširenim tretmanom koji podrazumeva primenu estrogena i/ili progesterona, i/ili inhibitora sinteze prostaglandina. Savremena konvencionalna medicinska alternativa podrazumeva, međutim, pri-

menu levonorgestrel-oslobađajućeg intrauterinog uloška. Mora se, međutim, odmah na početku naglasiti da, gledajući generalno dostupne medicinske alternative, uključujući i intrauterinu primenu levonorgestrela, imaju ograničenu efikasnost kada je u osnovi abnormalnog materičnog krvarenja fibroidna bolest.

Nehormonski preparati: mefenaminska kiselina i traneksamična kiselina

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi kakva je i mefenaminska kiselina, i antifibrinolitici lekovi, kao što je traneksamična kiselina, koji inače deluju lokalno na endometrijum, smatraju se prvom linijom lekova u terapiji menoragije. Terapijska efikasnost je bila pokazana u mnogim randomiziranim kliničkim studijama.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kojima pripada mefenaminska kiselina, smanjuju koncentraciju prostaglandina koji su inače povišeni kod žena sa obilnim menstrualnim krvarenjem. Ovi lekovi inhibiraju više enzima bitnih za sintezu prostaglandina, leukotrijena i tromboksana (ciklooksigenaza, tromboksan sintetaza, prostaciklin sintetaza), što je osnova njihovog povoljnog dejstva u menoragiji. Sličnim mehanizmom deluju i analgetički i antiinflamatorni. Neosporno je dokazano da ovi lekovi smanjuju krvarenje kod žena sa menoragijom, u odnosu na placebo, ali je ovaj efekat slabiji od onog koji izaziva traneksamična kiselina. Prednost mefenaminske kiseline bi mogla da leži u manje neželjenim efektima do kojih ona dovodi. Nema mnogo podataka koji bi nam pokazali kakva je delotvornost različitih lekova unutar iste grupe. Ono što, međutim, sigurno znamo jeste da najbolje efekte ispoljava upravo mefenaminska kiselina (3).

U našoj zemlji, nažalost, nije registrovan nijedan preparat sa mefenaminskom kiselinom. Može se ponekad naći u prometu lek sa zaštićenim imenom Ponstel. Terapiju treba početi prvog dana krvarenja i ona treba da traje sledećih nekoliko dana. Inicijalno treba početi primenom doze od 500 mg, a terapiju treba nastaviti dozom od 250 mg na svakih 6 sati. Neki od terapijskih protokola (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, UK) (4) preporučuju u terapiji menoragije primenu mefenaminske kiseline u dozi od 500 mg tri puta dnevno, u toku perioda krvarenja.

Po efektima najpribližniji mefenaminskoj kiselinu je, po svemu sudeći, naproksen (Naksetol, Naproksen, Naproxen). Preporučuje se inicijalna primena ovog leka u dozi od 500 mg, praćena sa 250 mg na svakih 6 sati. Maksimalna dozvoljena dnevna doza naproksena je 1250 mg.

Nešto slabiji efekat u smanjenju menstrualnog krvarenja i ostalih tegoba kod menoragije ispoljava ketoprofen (Fastum, Letonal, Prontoket). Primena ibuprofena (Brufen) je ograničena na slučajeve kad treba suprimirati bol, jer je njegov efekat na smanjenje menstrualnog krvarenja neizvestan iako se smatra da smanjuje dužinu trajanja krvarenja (3).

Traneksamična kiselina pripada antifibrinolitikima i ona je po mehanizmu dejstva inhibitor

plazminogena, jednog endogenog fibrinolitika. I ovog leka, na žalost, nema na našem tržištu, mada predstavlja prvu liniju izbora u pokušaju medikamentoznog lečenja menoragije. Preparat pod zaštićenim imenom Ciklokapron (traneksamična kiselina) se može ponekad nabaviti i kod nas ili u zemljama u okruženju (5).

Smatra se, na osnovu rezultata mnogih istraživanja, da traneksamična kiselina može da redukuje menstrualno krvarenje za 50%, a mefenaminska kiselina za jednu trećinu. I jedan i drugi lek pomažu u suprimiranju bolova koji prate menstrualna krvarenja. Osim ovoga, mora se naglasiti da se oba leka primenjuju samo u toku menstruacije, što popravljaju njihovu komplijansu. Mogu ih koristiti i žene koje žele da zatrudne. Činjenica da nijedan od ovih lekova ne pripada hormonskim preparatima pojedinim ženama mnogo znači. Oba leka redukuju i gubitak krvi koji ponekad prati primenu intrauterinih kontraceptivnih uložaka.

Traneksamična kiselina ima nešto više neželjenih efekata od mefenaminske kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Mogu se, pre svega, javiti različite gastrointestinalne tegobe, hipertenzija i retko postoji opasnost od pojave tromboembolijskih komplikacija (pre svega, tromboza dubokih vena potkolenice i plućna embolija). Ranije strepnje da traneksamična kiselina može da deluje trombotično razbije ne su rezultatima jedne studije koja je izvedena u Skandinaviji. Ona je pokazala da je incidenca tromboza kod bolesnica na ovom leku slična frekvenciji javljanja u populaciji žena koje lek nisu ni koristile (6).

Oralni hormonski preparati

Pošto često u velikom broju menoragija i nema hormonskog poremećaja koji se može dokazati, primena hormonske terapije ne može da koriguje poremećaj koji je uzrok krvarenja. U svakom slučaju, oralna hormonska terapija može u značajnoj meri da dovede do eksterne kontrole ciklusa. Tako, oralne kontraceptivne pilule predstavljaju visoko uspešan tretman menoragije i/ili dismenoreje kod mladih žena. Imajući u vidu, međutim, da one normalno i nisu kandidatkinje za histerektomiju, njihova primena se ne može diskutovati u smislu alternative hirurškoj terapiji.

Treba naglasiti da se preparati iz treće generacije oralnih kontraceptiva, sa malom dozom estrogena, često uspešno primenjuju u terapiji disfunkcionalnih materičnih krvarenja i kod starijih, ali mršavih žena koje nisu pušači. Ovi preparati mogu, dakle, biti, upotrebljeni kao privremena mera u cilju izbegavanja histerektomije i kod starijih žena.

Na našem tržištu ima više ovih preparata i svaki od njih može biti primenjen u pokušaju popravljavanja abnormalnih materičnih krvarenja. Neki od njih su navedeni u Tabeli 1. Pokazalo se da je ciklična primena progestagena, noretisterona (Primolut Nor, Schering AG, tbl. 5 mg) i dihidrogesterona (Dufaston, Dabroston, Belupo, tbl. 10 mg) tokom lutealne faze ciklusa neefikasna. Upotreba ovih preparata je, međutim, efikasnija, kada se primenjuju kontinuirano u toku 21-og dana. Osim njih, kod nas se često primenjuju još i linestrenol (Endometril, tbl. 5 mg). Njihovu komplijansu, na žalost, u velikoj meri redukuju brojni neželjeni efekti, od kojih su najizraženiji: intermenstrualna krvarenja, osećaj napetosti u dojka, dobijanje na težini, poremećaj libida i depresija. Kontraceptivno dejstvo potpuno ograničava njihovu upotrebu kod bolesnica koje bi želele da zatrudne. Izgleda da je kod onih žena koje inače žele da izbegnu trudnoću upotreba oralnih kontraceptiva bolji izbor u terapiji menoragije od nehormonskih preparata. Pošto inače deluju tako što inhibiraju rast i razvoj endometrijuma, oralni kontraceptivi u značajnoj meri dovode i do redukcije gubitka menstrualne krvi.

U lekove drugog reda izbora, u terapiji velikog gubitka menstrualne krvi, spadaju: danazol (Danazol, Polfarmex, tbl. 200 mg) gestrinon i analozi gonadotropin-rilizing hormona (GnRH). Oni efikasno suzbijaju ovaj vid abnormalnog materičnog krvarenja, ali mnogobrojni neželjeni efekti ograničavaju njihovu upotrebu u toku dužeg vremenskog perioda.

Pokazalo se da je ciklična primena progestagena, noretisterona (Primolut Nor, Schering AG, tbl. 5 mg) i dihidrogesterona (Dufaston, Dabroston, Belupo, tbl. 10 mg) tokom lutealne faze ciklusa neefikasna. Upotreba ovih preparata je, međutim, efikasnija, kada se primenjuju kontinuirano u toku 21-og dana. Osim njih, kod nas se često primenjuju još i linestrenol (Endometril, tbl. 5 mg).

Tabela 1. Prikaz oralnih kontraceptiva

etinilestadiol + levonorgestrel	Legravan, Galenika (0.03mg+0.15mg) Loette, Lederle (0.02mg+0.1mg) Microgynon 30, Schering AG (0.03mg+0.15mg) Stediril 30, Lederle, (0.03mg+0.15mg)
etinilestadiol + dezogestrel	Frilavon, Zorka (0.03mg+0.15mg) Mercilon, Organon (0.03mg+0.15mg)
etinilestadiol + gestoden	Harmonet, Lederle (0.02mg+0.1mg) Logest, Schering AG (0.02mg+0.075mg)
etinilestadiol + norgestimat	Cilest, Janssen-Cilag (0.035mg+0.25mg)
etinilestadiol + drosiperenon	Yasmin, Schering AG (0.03mg+3mg)
etinilestadiol + dienogest	Jeanine, Schering AG (0.03mg+2mg)

Njihovu kompljansu, na žalost, u velikoj meri redukuju brojni neželjeni efekti, od kojih su najizraženiji: intermenstrualna krvarenja, osećaj napetosti u dojkama, dobijanje na težini, poremećaj libida i depresija. Kontraceptivno dejstvo potpuno ograničava njihovu upotrebu kod bolesnica koje bi želele da zatrudne. Izgleda da je kod onih žena koje inače žele da izbegnu trudnoću upotreba oralnih kontraceptiva bolji izbor u terapiji menoragije od nehormonskih preparata. Pošto inače deluju tako što inhibiraju rast i razvoj endometrijuma, oralni kontraceptivi u značajnoj meri dovode i do redukcije gubitka menstrualne krvi.

U lekove drugog reda izbora, u terapiji velikog gubitka menstrualne krvi, spadaju: danazol (Danazol, Polfarmex, tbl. 200 mg) gestrinon i analozi gonadotropin-riľizing hormona (GnRH). Oni efikasno suzbijaju ovaj vid abnormalnog materičnog krvarenja, ali mnogobrojni neželjeni efekti ograničavaju njihovu upotrebu u toku dužeg vremenskog perioda.

Danazol je sintetski hormon dobijen iz etisterona. On prekida hipofizno-ovarijalnu osovinu i smanjuje hipotalamo-hipofizni odgovor na smanjenu produkciju estrogena. Ima slabu androgenu aktivnost. Smanjuje sekreciju FSH i LH. Danazol suprimira i estrogene i progesteronske receptore u materici, što dovodi do istanjivanja endometrijuma, smanjenja krvarenja i kod nekih žena do amenoreje. Nije potpuno jasno da li je za povoljno dejstvo kod menoragije presudna redukcija proliferacije endometrijuma do koje dovodi ili njegovo direktno dejstvo na estrogene receptore.

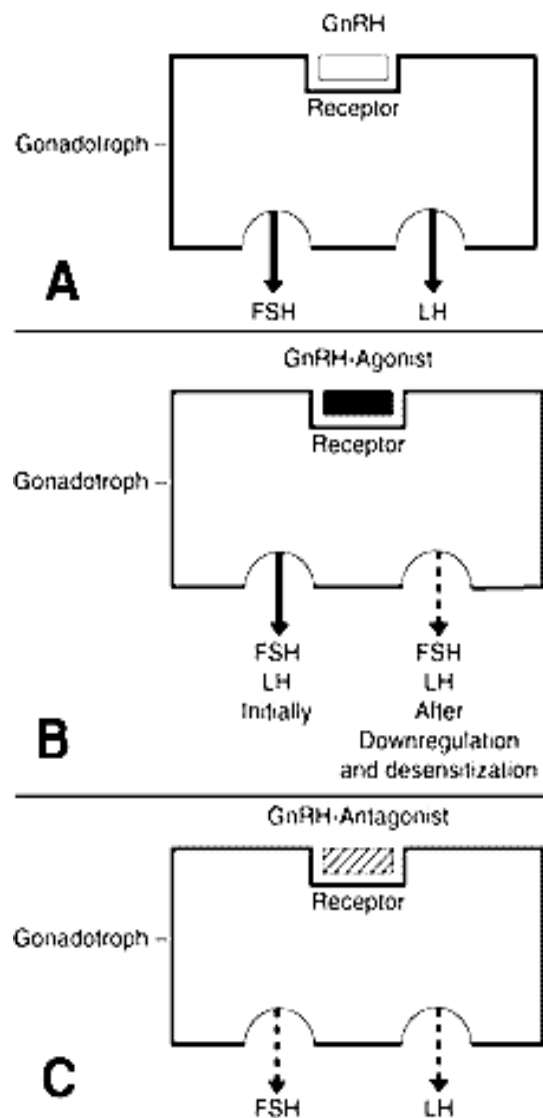
Smatra se da njegova kratkotrajna upotreba u terapiji menoragije može da bude efikasna kod nekih žena. Postoje podaci da se redukcija obilnog menstrualnog krvarenja nastavlja i do 3 meseca posle prekida terapije. Preporučuje se da se danazol primenjuje u dozi od 200 mg dva puta dnevno u toku 6 meseci. Neki autori smatraju da je dnevna doza od 200 mg sasvim dovoljna u redukciji menoragije. Ostaje, međutim, nejasno koliko je ovaj lek prihvatljiv, naročito u toku dugotrajne primene. Razlog za ovo su mnogobrojni neželjeni efekti. Najvažniji su endokrinološki efekti do kojih ovaj lek može da dovede. Androgeni efekti u smislu pojave akni (13% bolesnika), povećanja telesne težine (4%), hirsutizma (3%), hipertrofije klitorisa, uglavnom najviše smetaju bolesnicama. U malom broju slučajeva dolazi do amenoreje, suvoće vagine (4%) ili naleta talasa vreline (6%) praćenih promenama ponašanja. Poremećaj funkcije jetre može, takođe, da bude veliki problem. Nema, dakle, jasne i čvrste preporuke vezane za njegovu upotrebu u abnormalnim materičnim krvarenjima jer, pre svega, postoji veoma mali broj podataka dobijenih u kliničkim studijama izvedenim na malom uzorku.

Generalno gledajući, upotreba danazola u terapiji menoragija je napuštena upravo zbog mnogobrojnih neželjenih efekata koji prate njegovu aplikaciju.

Gonadotropin-riľizing hormoni su po prvi put izolovani i sintetisani 1971. godine. Od tada

do danas, sintetisano je preko 2000 analoga sa agonističkim ili antagonističkim dejstvom. Aplikacija GnRH agonista inicijalno dovodi do stimulacije lučenja FSH i LH i očekivanog gonadalnog odgovora. Posle kontinuirane ili ponavljane primene agonista u suprafiziološkim dozama dovodi do inhibicije hipofizno-ovarijalne osovine. Primena GnRh antagonista od početka dovodi do smanjenog lučenja FSH i LH. I u jednom i u drugom slučaju su ovi efekti reverzibilni (7).

Analozi GnRH mogu da izazovu amenoreju i relativno su skupi, pa zbog toga ne mogu da predstavljaju standardni terapijski pristup za menoragiju. Uprkos tome, i danazol i analozi GnRH upotrebljavaju se kao dopunska medikamentozna terapija u pripremi endometrijuma za ablativnu hiruršku intervenciju. Nekoliko autora preporučuje primenu mifepristona i analoga GnRH kao alternativnu terapiju kod žena sa fibroidima ili u preoperativnoj pripremi pre miomektomije u cilju redukcije veličine materice (zapremine) i gubitka krvi u toku hirurške intervencije. Generička imena GnRH analoga koji se najčešće koriste kao i način njihove upotrebe, navedeni su u Tabeli 2 i Slici 1.



Slika 1. Mehanizam dejstva GnRH analoga

Tabela 2. GnRH analozi, način aplikacije i doziranja

generičko ime	način primene	doziranje
buserelin	subkutano, intranazalno	200 µg/dan 300-344 µg x 4 doze
dekapeptil	intramuskularni depo	3 mg/mesečno
goserelin	subkutani implant	3.6 mg/mesečno 10.8 mg/3 meseca
histerelin	subkutana injekcija	100 µg/dan
leuprolid	subkutana injekcija intranazalno intramuskularni depo	500-1000 µg/dan 400 µg x 4 doze (?) 3.75-7.5 mg/mesečno 10.25 mg/3 meseca
neferelin	intranazalno intramuskularni depo	200 µg x 2 doze (?) 3 mg/mesečno
triptorelin	intramuskularni depo	2-4 mg/mesečno

Gde je onda mesto i u čemu je prednost oralne primene lekova u odnosu na histerektomiju u terapiji ekstenzivnog menstrualnog gubitka krvi?

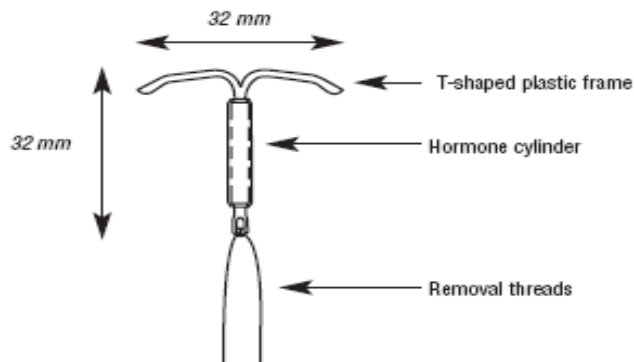
Nedavno završena klinička studija u Americi pokušala je da razjasni koji je uticaj različitih pristupa, od medroksiprogesterona, preko širokog medicinskog tretmana do histerektomije, na parametre kvaliteta života vezane za zdravlje bolesnica (8). Rezultati su pokazali da je u toku prvih 6 meseci posle zahvata histerektomija dala bolje rezultate u smislu popravljivanja parametara mentalnog zdravlja (Mental Component Summary, MCS skor) u odnosu na farmakološku terapiju (8 Vs 2). Histerektomija je kod žena kod kojih je bila primenjena, u odnosu na žene kod kojih je bila primenjena farmakološka terapija, značajno popravila simptom opšteg zadovoljstva, seksualnu želju, opšte zdravstveno stanje i osećaj zadovoljstva sopstvenim zdravljem sa jedne strane, a sa druge strane, u velikoj meri redukovala pelvične probleme vezane za seksualni čin, opšte zdravstvene probleme i probleme sa spavanjem. Ukoliko su žene nastavile i posle 6 meseci sa preporučenim farmakološkim tretmanom, posle 2 godine nije bilo statistički značajnijih razlika između ove dve grupe. Rezultati medikamentozne terapije se, međutim, moraju pažljivo razmatrati. Mora se uzeti u obzir i činjenica da skoro polovina (53%) žena kod kojih se krene sa medikamentoznom terapijom biva podvrgnuto selektivnoj histerektomiji pre isteka perioda od 2 godine. Veoma mali broj žena je izdržao rigorozni program predviđen ovom studijom (samo 63). Zbog toga nije ni moguće rezultate uzeti kao potpune i kompletne (8).

U svakom slučaju, izgleda da bi medikamentozna terapija trebalo da bude terapija prvog reda izbora. Koliko dugo nju treba primenjivati pre nego li se predloži histerektomija za sada nije jasno definisano. Nepoznati su, takođe, faktori koji utiču na uspeh, odnosno neuspeh, medikamentozne terapije i neka istraživanja u budućnosti moraju ovo da rasvetle.

Levonorgestrel-oslobađajući intrauterini uložak

Levonorgestrel-oslobađajući intrauterini uložak (LNG-IUS) je efikasno medicinsko sredstvo u

redukciji gubitka menstrualne krvi i može se prihvatiti kao moguća alternativa hirurškom rešavanju problema. Ovaj uložak sastoji se od jednog sistema u obliku slova T snabdevenog rezervoarom koji sadrži levonorgestrel (52 mg), koji se odavde oslobađa u količini od 20 µg/dan, u toku, otprilike, 5 godina. Na tržištu se ovaj sistem može naći pod komercijalnim imenom Mirena (Schering AG). Osnovna indikacija za ovaj preparat je, naravno, lokalna kontracepcija. Ovakav način oslobađanja hormona direktno u ciljani organ trebalo bi da smanji neželjene efekte koje bi izazvala njegova sistemska upotreba. Ovako oslobođeni hormon ispoljava kliničke efekte prevashodno prevenirajući proliferaciju endometrijuma. Na ovakav način dolazi do redukcije i trajanja količine menstrualnog krvarenja. Bolesnice se moraju redovno kontrolisati jer postoji mogućnost iregularnih krvarenja koja mogu da traju čak 3 do 6 meseci. Kod nekih žena mogu se javiti neželjeni efekti koji su u vezi sa hormonskom aktivnošću levonorgestrela i to su: povećanje telesne težine, osećaj napetosti u grudima i drugo. Osim toga, veoma retko može da se desi da uložak i spontano ispadne iz materice. Ovaj LNG-IUS sistem može da redukuje menstrualno krvarenje za 94% u toku 3 meseca i uglavnom je dobro prihvaćen od većine žena (9) (Slika 2).



Slika 2. Izgled levonorgestrel-intrauterinog sistema

Lahteenmaki i sar. (1998) (10) objavili su da je čak 64% žena koje su bile na listi za histerektomiju korišćenjem ovog sistema otkazalo hirurški zahvat, dok se to desilo samo kod 14% onih koje ga nisu koristile. Rezultati jedne druge

studije su pokazali da LNG-IUS može sa aspekta odnosa cena/efikasnost da bude dobra alternativa histerektomiji u toku prve godine primene (11). Od 236 žena sa menoragijom, 119 je randomizirano da ima ovaj sistem a 117 je bilo podvrgnuto histerektomiji. Dvadeset žena iz grupe koje su koristile LNG-IUS moralo je biti podvrgnuto histerektomiji u toku prve godine, dok je čak 68% nastavilo sa upotrebom ovog sistema. Skoro sve žene su analizirane posle perioda od pet godina. Bolesnice iz ove dve grupe (LNG-IUS Vs histerektomija) nisu se međusobno statistički značajno razlikovale u smislu kvaliteta života vezanog za sopstveno zdravlje ili psihološki osećaj dobrog raspoloženja. Zadovoljstvo terapijom bilo je podjednako u obe grupe. Cena koštanja terapije i svega što je vezano za tretman bila je manja u grupi bolesnica sa LNG-IUS sistemom. Kod 75% žena, koje su u toku 5 godina nosile ovaj sistem, došlo je do oligomenoreje ili amenoreje, iregularno krvarenje javilo se kod 11% a oskudno regularno krvarenje kod 6% žena. Autori, na osnovu ovih rezultata, a u smislu kvaliteta života i relativno niske cene, predlažu upotrebu LNG-IUS sistema kao dobar izbor. U poređenju sa drugim medicinskim sredstvima (i lekovima) ovaj sistem je jeftiniji ukoliko se računa cena po jednom menstrualnom ciklusu, čak i kad se ukloni pre isteka perioda od 5 godina. Velika prednost LNG-IUS sistema je dakle prihvatljivost u toku dugog vremenskog perioda.

Nedvosmisleno je pokazano da primena ovog sistema ima veću efikasnost u rešavanju abnormalnih materičnih krvarenja u odnosu na kontinuiranu terapiju (21 dan) noretisteronom. LNG-IUS je efikasno medicinsko sredstvo u terapiji obilnih menstrualnih krvarenja, sa visokim nivoom komplikacije i malim procentom pojave neželjenih efekata (intermenstrualna krvarenja, osećaj napetosti u grudima).

Moguća primena mikronizovanih flavanoida u terapiji menoragije

Ako pođemo od pretpostavke da je menoragija u reproduktivnom periodu često izazvana disbalansom u metabolizmu lokalnih endometrijalnih prostaglandina može izgledati logično da bi upotreba mikronizovanih flavanoida (diosmina ili kombinacije diosmina sa hesperidinom u odnosu 9:1) bila od terapijske važnosti. Ovi flavanoidi, naime, dokazano suprimiraju sintezu i oslobađanje prostaglandina E2 i F2 α , trombosana A2 i prostaciklina (PgI2).

Rezultati jedne preliminarne, nedavno izvedene, kliničke studije (12) pokazali su da upotreba mikronizovanih flavanoida u nekim slučajevima disfunkcionalnih materičnih krvarenja može biti veoma efikasna. Upotreba ovih supstancija mogla bi čak da bude znatno sigurnija i efikasnija alternativa u odnosu na dosadašnje konvencionalne terapijske protokole. Da bi se ovo dokazalo potrebne su dodatne, kvalitetno planirane kliničke studije.

Na našem tržištu postoji preparat koji sadrži 600 mg diosmina pod zaštićenim imenom Phlebodia (Innotech).

Tehnike ablacije endometrijuma

Terapija menoragija ablacijom endometrijuma zasnovana je na konceptu da destrukcija bazalne membrane endometrijuma dovodi do amenoreje. Iz tih razloga je u istoriji medicine bilo dosta interesovanja za ove tehnike. Formiranje postraumatskih uterinih adhezija praćenih amenorejom prvi je opisao Fritcher još 1894. godine. Asherman je puno godina kasnije (1948) detaljno opisao ovaj sindrom. Od tada pa do danas, različita su hemijska sredstva upotrebljavana u pokušaju hemijske destrukcije endometrijuma: kvinakrin, metil-cijanoakrilat i paraformaldehid. U poslednjih nekoliko godina razvilo se više hirurških ablativnih tehnika. One mogu biti podeljene u dve velike grupe. Prvu čini prva generacija histeroskopskih procedura ablacije endometrijuma (HEA) koje mogu direktno vizuelno da se prate, a drugu, druga generacija nehisteroskopskih procedura ablacije endometrijuma (NHEA) koje se uglavnom rade na „slepo“.

Medicinske alternative histerektomiji u zbrinjavanju fibroida

Fibroidi su najčešće tumori kod žena u toku reproduktivnog perioda. Javljaju se kod više od 50% žena starijih od 30 godina (13). Njihova incidenca raste sa starenjem i veća je kod žena iz određenih etničkih populacija, naročito kod afrokarijske populacije. Oni su najčešći razlog za histerektomiju u Engleskoj. Po nekim podacima, skoro 30% žena u SAD, starijih od 60 godina, bilo je podvrgnuto histerektomiji, a u 60% njihov razlog su bili fibroidi. Fibroidi mogu da prouzrokuju menoragiju, pelvičnu bol i neugodnost, i simptom kompresije na creva ili mokraćnu bešiku, mada se smatra da su u više od 50% slučajeva potpuno asimptomatski. Iako su miomektomija i histerektomija najčešći terapijski pristupi, postoji dosta nesigurnosti i kontradiktornosti za optimalnu terapiju i standardizovano praćenje kliničkog odgovora. Mesto novih metoda, kakve su, na primer, embolizacija arterije uterine (UAE) ili laparoskopska i vaginalna miomektomija, nije još uvek tačno utvrđeno. Mora se odmah reći da histerektomija kao metoda izbora kod mlađih žena koje žele da zatrudne nije preporučljiva. Istorijski gledano materica je često posmatrana kao regulator ili kontroler važnih fizioloških funkcija, kao seksualni organ, izvor energije i vitalnosti, i važan faktor u održavanju mladosti i privlačnosti. Iz svih ovih razloga, najveći broj žena bi i izbegao histerektomiju ukoliko je to moguće.

Nije bilo do sada randomizirane kliničke studije koja bi uporedila prednost histerektomije u odnosu na druge terapijske procedure u zbrinjavanju fibroida. Koji su to parametri koje bi jedna ovakva studija trebalo da obuhvati? Radi se pre svega o: odnosu rizika i prednosti preduzetog tretmana, nivo rekurentnosti fibroida (i naravno potrebu za ponovnom ili dopunskom terapijom), značaj ponovljenog tretmana (npr. Miomektomija), želja da se zatrudni, veličina i mesto fibroida i simptome, cena/efikasnost odnos različitih raspoloživih terapijskih procedura i značaj tih tretmana na kvalitet života. U jednoj nedavno

završenoj analizi više kliničkih studija (1084) koje su se bavile hirurškim i nehirurškim lečenjem fibroida, autori nisu bili u mogućnosti da urade meta-analizu zbog nedostatka konzistentnih podataka vezanih za mnoge važne prekliničke varijabile i nedostatka konzistentnih principa merenja kliničkog odgovora kroz sve studije. Upotrebom kvalitativnog pristupa, autori su bili, zaista, u nemogućnosti da jasno odrede odgovore na neka od ključnih pitanja navedenih u gornjem tekstu (14).

Moguća uloga analoga GnRH u tretmanu materičnih fibroida

Rezultati jedne sistematske revijske pretrage baze podataka preduzete u cilju evaluacije značaja primene analoga GnRH pre histerektomije ili miomektomije pokazali su da je njihova preoperativna upotreba pre i posle operacije značajno smanjila krvarenje i povisila nivoe hemoglobina i hematokrita. Posle terapije, u trajanju od 3 meseca, došlo je do izražene redukcije kako zapremine i veličine materice (za 40-60%) tako i zapremine samih fibroida, kao i do značajnog smanjenja pelvičnih simptoma. Bilo je moguće, tako, da se histerektomija izvede lakše, u toku kraćeg vremenskog perioda (15). Preoperativnom upotrebom analoga GnRH bilo je moguće da se vaginalnoj proceduri podvrgne veći broj bolesnica u odnosu na one koje se podvrgavaju abdominalnoj operaciji. Došlo je do redukcije i postoperativnih poteškoća a samim tim i smanjenja broja bolničkih dana. Posle prekida terapije, veličina i zapremina uterusa se vraća na prethodne vrednosti za 3 do 6 meseci. Glavni razlog preoperativne upotrebe GnRH analoga je da se redukuje obilno krvarenje u toku same operacije. Zbog smanjene veličine samih tumora hirurška intervencija je olakšana.

Upotrebu analoga GnRH, međutim, prati čitav niz neželjenih efekata od kojih su najizraženiji: pojava menopauzalnih simptoma, a u toku produžene terapije i demineralizacija kostiju. Neki radovi su pokazali kako preoperativna primena analoga GnRH dovodi do veće incidence ponovnog pojavljivanja fibroida. Smatra se da do ovoga dolazi zbog smanjivanja veličine fibroida pod uticajem lekova u vreme operacije, pa oni ostanu nezapaženi. Po prestanku dejstva leka dolazi do njihovog ponovnog rasta.

Kakva je uloga, gde je mesto, GnRH analoga u terapiji materičnih fibroida danas? Na osnovu mnogobrojnih podataka može se reći da oni mogu biti efikasni kao privremena metoda kod žena u perimenopauzi, ili kao metoda u redukciji veličine tumora i njihove vaskularizacije pre operativnih procedura. Njihova moguća primarna upotreba kod mlađih žena je pod velikim znakom pitanja zbog toga što po prestanku terapije fibroidi brzo, u toku nekoliko meseci, ponovno porastu do njihove prvobitne veličine. Postavlja se i pitanje odnosa cena/efikasnost koji prati njihovu upotrebu. Iako oni dovode do smanjenja broja žena koje se podvrgavaju abdominalnoj u odnosu na laparaskopsku ili vaginalnu histerektomiju i smanjuju vertikalnu inciziju kod miomektomije, ovo ne smanjuje cenu ukupne terapije. I na kraju, njihovu upotrebu prate značajna ne-

željena dejstva u smislu menopauzalnih simptoma ili osteoporoze, koja mogu biti prevenirana dodavanjem hormonske supstitucione terapije.

Medicinske alternative histerektomiji u zbrinjavanju endometrioze

Endometriozna je razlog za histerektomiju u otprilike 20% slučajeva. Medikamentozni tretman endometrioze je vrlo često udružen sa metaboličkim i simptomatskim neželjenim efektima i ima ograničeni uspeh u kontroli simptoma koji su posledica adhezivne bolesti i oštećenih pelvičnih organa. Endometriozna je uzrok hroničnog pelvičnog bola u čak 70-90% slučajeva. U sklopu terapije steriliteta konzervativna ablativna hirurgija je od pomoći kod bolesnica sa minimalnom do umerenom endometriozom, kao i u kontroli pelvičnog bola. Posle ovako urađenih hirurških zahvata stopa ponovnog pojavljivanja endometrioze je kod 13% u toku 3 i oko 40% u toku 5 godina. Najefikasnija procedura kod žena sa rekurentnom endometriozom je verovatno otklanjanje jajnika sa ili bez histerektomije.

Sposobnost gonadotropin-rilizing analoga da izazovu amenoreju i anovulaciju predstavlja osnovu njihove upotrebe u terapiji endometrioze. Blagi do umereni stepeni endometrioze se uobičajno počinju da tretiraju medikamentozno, a ozbiljniji isključivo hirurški. Pre uvođenja u praksu GnRH analoga, u ove svrhe su se upotrebljavali oralni kontraceptivi, sintetski gestageni i danazol. U više kontrolisanih kliničkih studija bilo je pokazano da GnRH agonisti kada se koriste 6 meseci, dovode do amenoreje, anovulacije, regresije endometrioze i njome izazvanih kliničkih simptoma. Najviše je u kliničkim studijama ispitivan GnRH agonist, nafarelin. Pokazano je da ima bolju kliničku efikasnost u suprimiranju simptoma endometrioze od danazola, koji je bio prvi od strane FDA registrovan lek za lečenje endometrioze. I neki drugi GnRH analozi imaju slične efekte, na primer, buserelin, goserelin i leuprolid (16).

Upotrebu GnRH agonista prate mnogobrojni neželjeni efekti hipoestrogenizma: naleti vreline, suvoća vagine, disporeunija, promene raspoloženja, glavobolja, smanjeni libido i ponekad osteoporoza. Posle prekida terapije ovulatorni normalni ciklusi se javljaju posle 1-3 ciklusa od prekida terapije. Oko 15% bolesnica ima ponovno pojavljivanje simptoma pa je neophodna ponovna terapija unutar 12 meseci od prekida prethodne terapije od 6 meseci. Neka novija istraživanja pokazuju da bi 3-mesečna terapija mogla da bude podjednako efikasna kao i 6-0 mesečna (17).

Medicinske alternative histerektomiji u zbrinjavanju pelvične relaksacije. Utero-vaginalni prolaps je razlog za histerektomiju u oko 15% slučajeva. Nema alternative hirurškom zahvatu u rešavanju ovih problema kod žena.

Zaključci

Histerektomija ostaje najčešća ginekološka operacija, posle koje postoji visok nivo zadovoljstva zdravljem i popravljanja kvaliteta života.

Visoka frekvencija operacija i komplikacije koje mogu da je prate predstavljaju razlog da se uvek iznova razmatraju ali i da se dalje ispituju i razvijaju jednostavnije medicinske procedure, kao i da se preduzimaju nove konzervativne i hirurške procedure. U terapiji disfunkcionalnog materičnog krvarenja, primena intrauterinog sistema sa levonorgestrelom ili nekih proširenih medicinskih protokola, može da odloži i u određenom broju slučajeva da zameni histerektomiju.

Endometrijalna ablativna hirurgija, naročito uz primenu novih NHEA tehnika, verovatno je efikasna alternativa histerektomiji u toku kraćeg vremenskog perioda, dok se čekaju rezultati dugoročnih studija da bi se utvrdilo njihovo tačno mesto u odnosu na histerektomiju. Miomektomija i embolizacija uterine arterije su konzervativne alternative histerektomiji u toku lečenja fibroida, ali će dodatna istraživanja tek pokazati koja od ove dve metode ima bolju efikasnost.

Rezime i praktični saveti

- Traneksamična kiselina redukuje menstrualno krvarenje za 50%. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi redukuju menstrualno krvarenje za oko 30% i olakšavaju dismenoreju. Obe grupe lekova redukuju krvarenja izazvana nehormonskim intrauterinim kontraceptivnim sistemima.
- LNG-IUS je efikasan u redukciji menstrualnog krvarenja, i u toku dugotrajnog praćenja kliničkog odgovora, koje podrazumeva i popravljjanje sa zdravljem-vezanog osećaja kvaliteta života izgleda da je podjednako efikasan kao i histerektomija. Uprkos tome, visok procenat žena (oko 50%) koje su zbog intenzivnog menstrualnog krvarenja bile tretirane sa LNG-IUS biva podvrgnuto histerektomiji. Bez obzira na to, LNG-IS nudi jeftinu i efikasnu alternativu histerektomiji u terapiji menoragija.

Tabela 3. Terapijski vodič za menoragiju predložen od strane RCOG 1998. (potvrđen i 2002.)

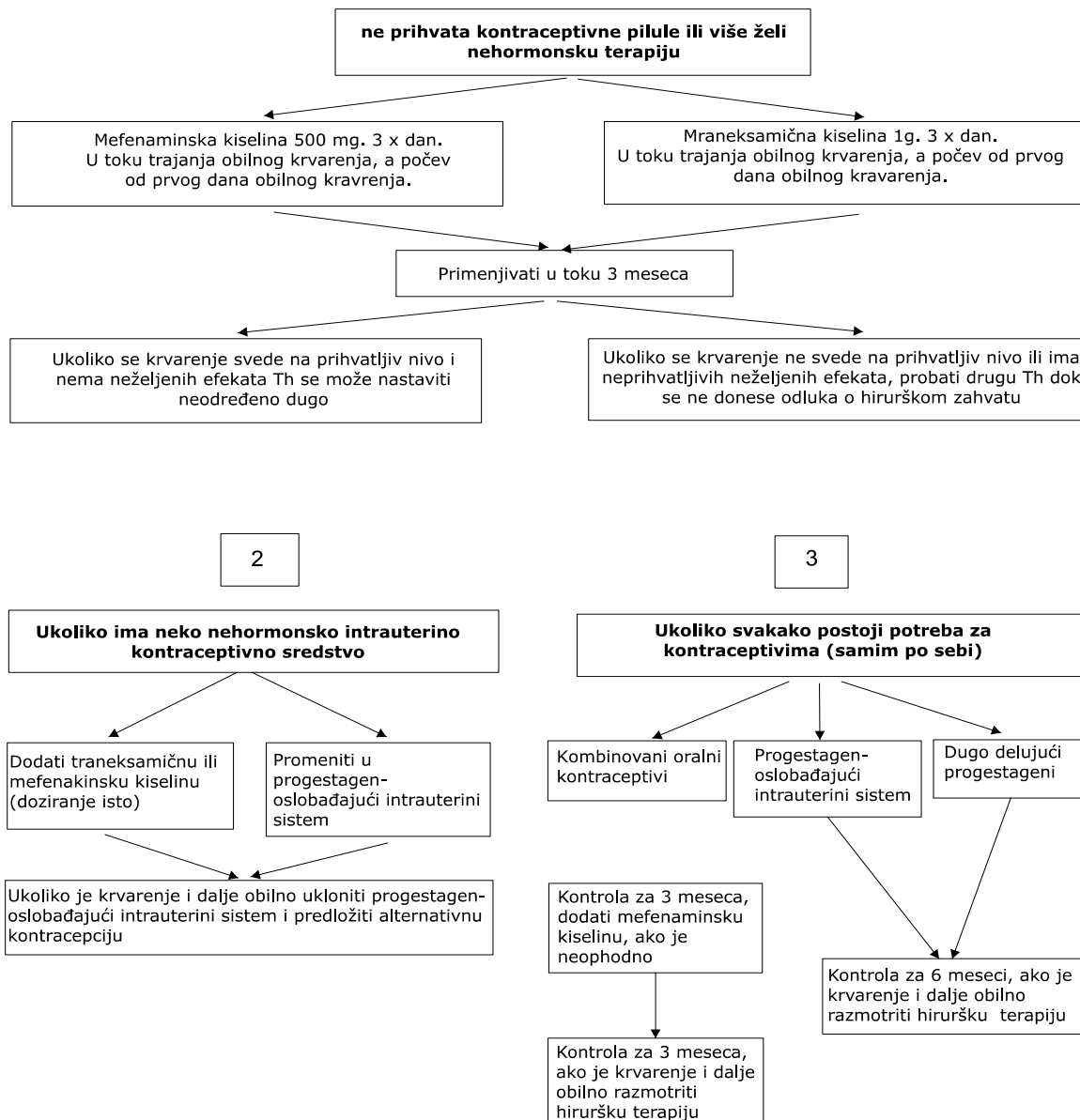
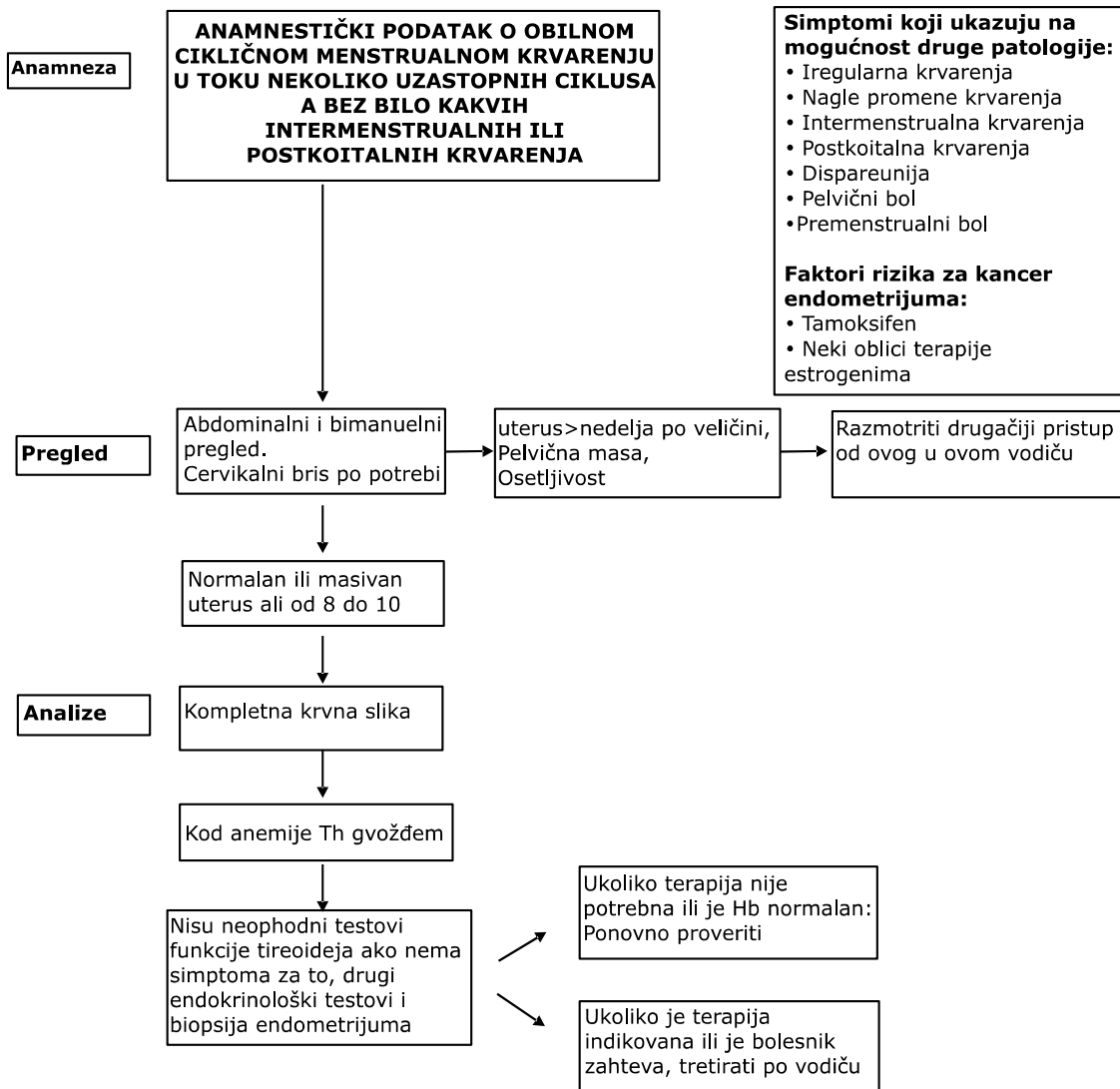


Tabela 4. Predlog vodiča za kliničku evaluaciju menoragije (RCOG, 1998)



Imajući u vidu da postoje pokušaji da se abnormalna uterina krvarenja tretiraju različitim lekovima i da u ovom području postoji čitav niz nejasnoća neophodno je da primenjuju terapijski protokoli ili vodiči koji bi olakšali klinički pristup. Jedan od retkih predloženih terapijskih vodiča u tretmanu menoragije, koji je opstao više godina, jeste vodič koji je 1998. godine, a na osnovu višegodišnjih analiza rezultata mnogih kliničkih studija, predložila «Royal College of Obstetricians and Gynecologists» iz Velike Britanije (Tabela 3,4).

Ovaj terapijski vodič polazi od nekoliko bitnih pretpostavki i sledećih preporuka u dijagnozi i kliničkoj obradi menoragije:

1. Postojanje obilnog cikličnog menstrualnog krvarenja u toku nekoliko uzastopnih ciklusa bez bilo kakvih intermenstrualnih ili postkoitalnih krvarenja.

2. Ispitivanje abdominalnih i pelvičnih organa mora da se uradi kod svih žena koje pate od menoragije.

3. Kompletna krvna slika mora da se uradi kod svih žena koje pate od menoragije.

4. Testovi funkcije štitne žlezde ne moraju se rutinski raditi u ranim fazama evaluacije me-

noragije, sem kod žena koje imaju simptome ili znake hipotiroidizma.

5. Nisu neophodna nikakva druga endokrinološka ispitivanja u toku ispitivanja menoragije.

6. U inicijalnom ispitivanju menoragije nije neophodna ni endometrijalna biopsija.

7. Traneksamična i mefenaminska kiselina su efikasne u redukciji menstrualnog krvarenja.

8. Antifibrinolitički i nesteroidni antiinflamatorni lekovi su efikasni u redukciji menstrualnog krvarenja kod žena sa intrauterinim kontraceptivnim sistemima.

9. Kombinovani oralni kontraceptivi mogu da se primene za redukciju menstrualnog krvarenja.

10. Intrauterini sistem koji oslobađa progesterone je efikasan tretman za menoragiju.

11. Kontinuirana dugotrajna upotreba ovakvog sistema dovodi do amenoreje kod mnogih žena i zbog toga se smatra da se može koristiti kod menoragije.

12. Male doze noretisterona u toku lutealne faze menstrualnog ciklusa nisu efikasne u terapiji menoragija.

13. Etamsilat, u trenutno preporučenim dozama, nije efikasan tretman za menoragiju.

Literatura

1. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas*. 2003;45: 1-14.
2. Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005;3: 431-49.
3. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library, Issue 2005 p. 2
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menorrhagia. Evidence-based clinical guidelines. No. 1. London: RCOG; 1998.
5. Cooke I, Lethaby A, Farquhar C. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding* In: The Cochrane Library, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library, Issue 2005p. 2
6. Rybo G. Tranexamic acid therapy; effective treatment in heavy menstrual bleeding. *Therapeutic Adv* 1991; 4: 1-8.
7. Moghissi KS. A Clinician's Guide to the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues in Women. *Medscape General Medicine* 2000;2(1).
8. Varner RE, Ireland CC, Summitt Jr RL, Richter HE, Learman LA, Vittinghoff E, et al. a randomized clinical trial comparing hysterectomy and medical treatment in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Controlled Clinical Trials*. 2004; 25: 104-18.
9. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone/ progestogen releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. (Cochrane Review). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library, Issue 2005p. 2.
10. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316: 1122-6.
11. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM I sar.: Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial. *Lancet*, 2001;35: 273-7.
12. Mukherjee GG, Gajraj AJ, Mathias J, Marya D. Treatment of abnormal uterine bleeding with micronized flavonoids. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;89: 156-7.
13. Wallach EE: Myomectomy. In: Thompson JD & Rock JA (eds) *The Linde's operative gynaecology*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott 1992. pp 647-62.
14. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Ostet* 2002;100: 8-17.
15. Lumsden MA, West CP, Baird DR. Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet* 1987;1: 36-37.
16. Hornstein MD, Heinrichs WL, Yuzpe AA. Retreatment with nafarelin for recurrent endometriosis symptoms: efficacy, safety, and bone density. *Fertil Steril*. 1997; 67:1013-8.
17. Heinrichs WL, Henzel MR. Human issues and medical economics of endometriosis. Three versus six months GnRH agonist therapy. *J Reprod Med* 1998;43(suppl): 299-308.

POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGIC THERAPY APPLIED IN ABNORMAL UTERINE BLEEDING

Srdjan Pesic, Milan Stefanovic and Valentina Nikolic

The range of alternatives to hysterectomy includes 'expanded' oral medical regimens, the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), a wide range of endometrial ablative techniques, and where fibroids are the primary pathology—myomectomy and uterine artery embolization. Since the research has shown that hysterectomy is a highly effective treatment, these alternatives must be assessed against the recognized high satisfactory rates and improved quality of life reported following hysterectomy. Additional issues that would also need to be addressed include complication rates, side-effects, and cost-effectiveness. For women with prolonged abnormal uterine bleeding, recent research suggests that hysterectomy is significantly superior to an expanded medical treatment regimen for health-related quality-of-life measures. Satisfaction with the treatment, and health-related quality of life and psychosocial well-being, are reportedly similar between hysterectomy and the LNG-IUS, but the latter has the advantage of reduced cost. Endometrial ablation reduces menstrual blood flow, but its benefits relative to hysterectomy lessen over time. No large-scale studies have adequately compared uterine artery embolization or myomectomy to hysterectomy. Perhaps, the most telling finding from recent research with respect to the place of alternative therapies to hysterectomy is that the existence or advent of these alternatives has not reduced hysterectomy rates, but merely increased treatment options and interventions for excessive menstrual loss. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(3):43-52.

Key words: abnormal uterine bleeding, menorrhagia, hysterectomy, quality of life, levonorgestrel intrauterine system