

Nenormalna krvarenja iz maternice NKM / AUB Abnormal uterine bleeding

Medikamentno liječenje

Prof. dr.sc.Velimir Šimunić

Medicinski fakultet u Zagrebu
Poliklinika IVF

Šibenik, travanj, 2016.

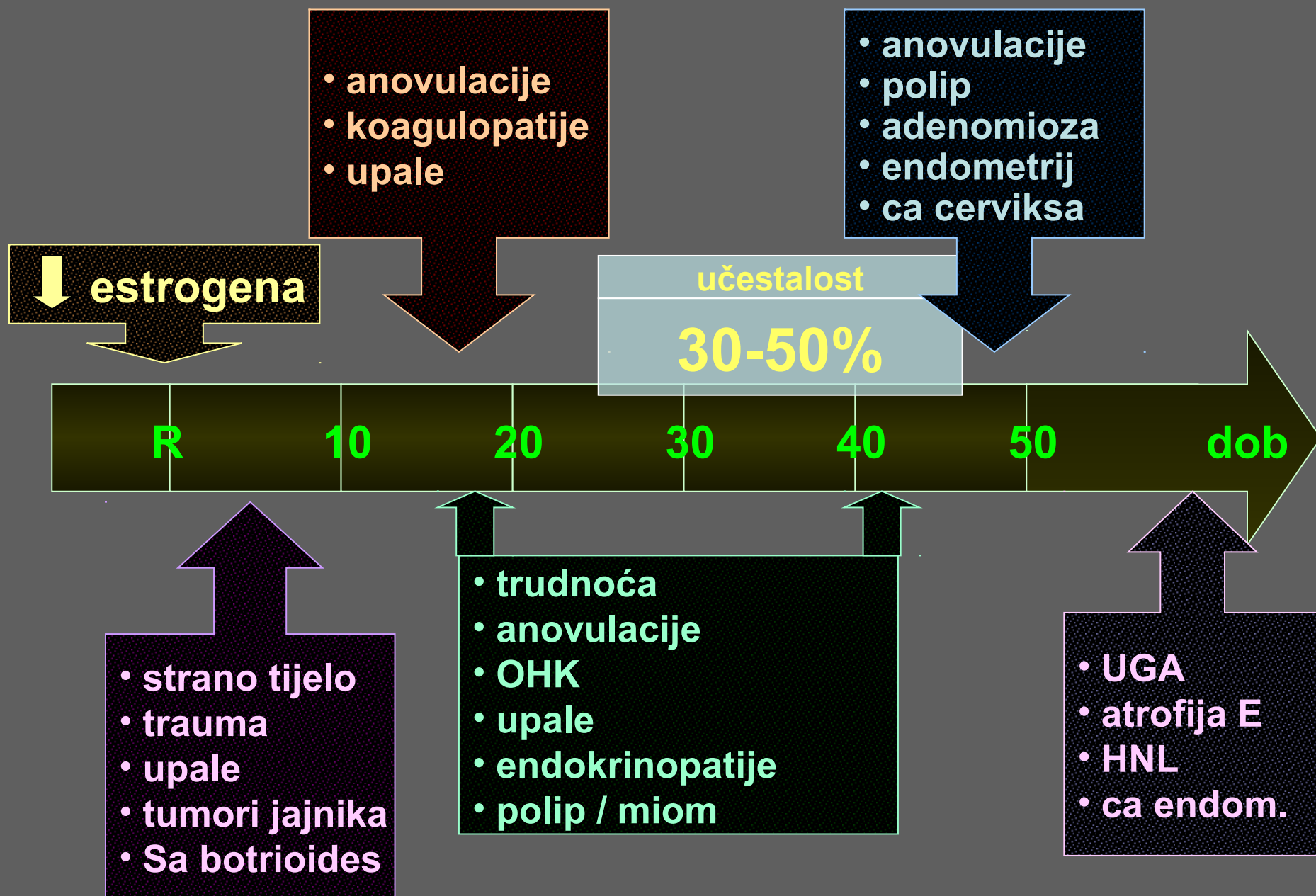


HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU
ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU REPRODUKCIJU

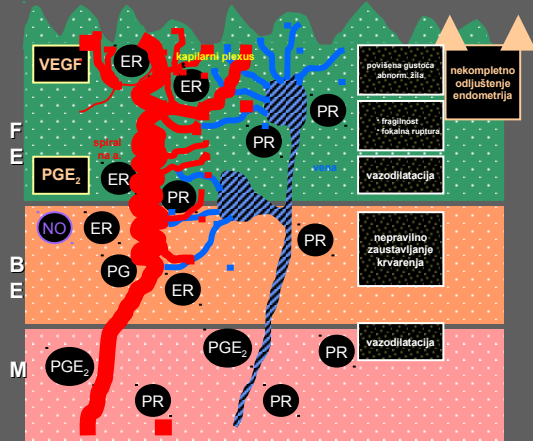
HRVATSKO DRUŠTVO ZA
GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU



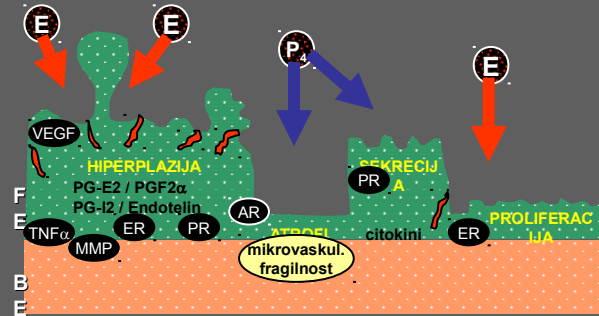
Nenormalna krvarenja iz maternice: pojavnost prema dobi



Patofiziologija: heterogenost poremećaja

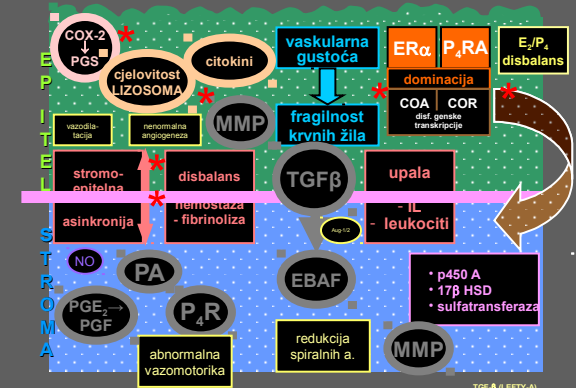


vazoaktivne promjene

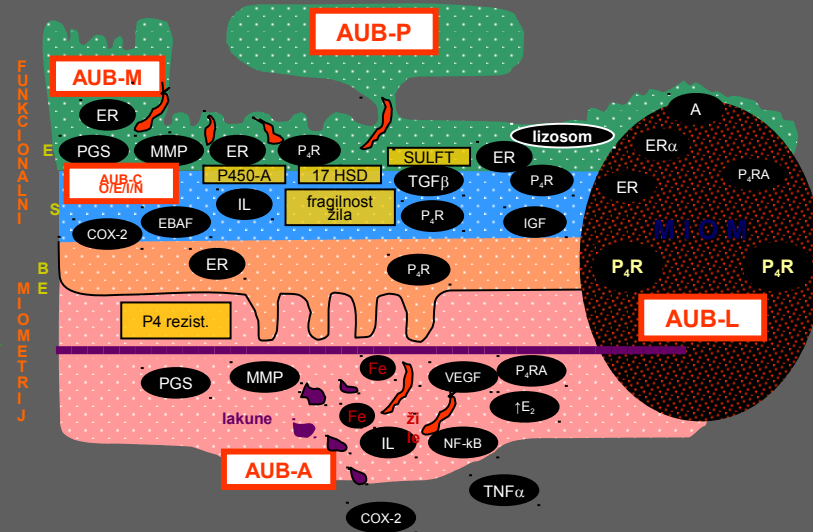


- asinkrone promjene E i hemostaze
- fibrinoliza / ↓ hemostaza
- disregulacija receptiviteta

fokalne različitosti

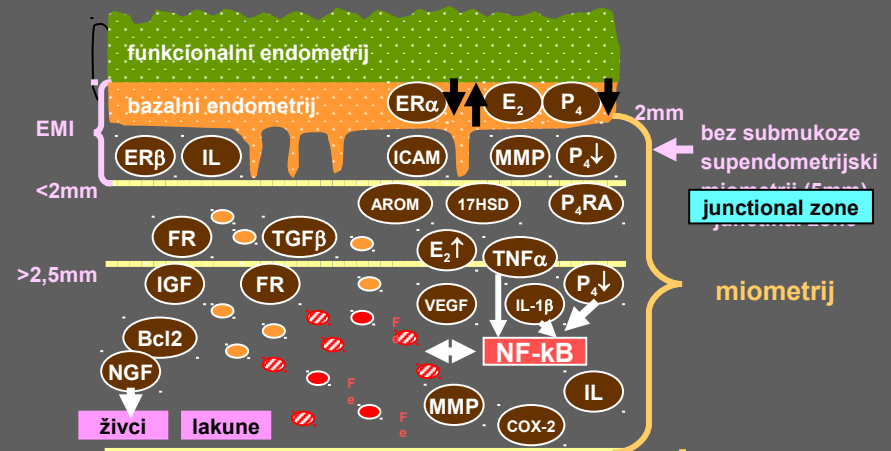


molekularne promjene



AUB - strukturalna

- invaginacija BE
- heterotopičan E u miometriju
- okolna hiperplazija gl. mišića
- lokalni hiperestrimizam



adenomioza

* **30%** žena reproduktivske dobi

* **50%** žena u perimenopauzi

PATOFIZIOLOGIJA

- poremećaj aktivnosti steroidnih hormona u endometriju
- lokalne molekularne promjene
- enzimska autodigestija
- poremećaj vazoaktivnosti
- mikrovaskularna fragilnost
- stromo-epitelna asinkronija
- različitost fokalnih lezija
- disregulirana hemostaza

funkcionalna

organska

Nenormalna krvarenja iz maternice: FIGO nomenklatura / klasifikacija

odustaje se od naziva

• DUB, menoragija,
metroragija, hipomenoreja...



Nenormalna krvarenja

- učestalost < 24 dana > 38
- nepravilna > 20 dana / 1 g.
- trajanje < 4 dana > 8
- obilna HMB > 80 ml
MBL
- oskudna < 5 ml

AUB / NKM

PALM - **COEIN**
strukturna – nestrukturna
funkcionalna

Akutna - kronična

HMB - heavy menstrual bleeding
IMB - intermenstrual bleeding
BTB - breakthrough bleeding

Više uzroka

AUB - OL_sI

FIGO klasifikacija: sustav NKM (AUB)

PALM

-

COEIN

- **p**olip – AUB-P
- **a**denomioza – AUB-A
- **l**eiomyoma – AUB-L
- **m**alignost – hiperplazija – AUB-M
- **C**oagulopatije – AUB-C
- **O**vulacijski poremećaji – AUB-O
- **e**ndometrij – AUB-E
- **i**atrogene – AUB-I
- **n**e-klasificirana-AUB-N



Koja NKM medikamentno liječenje?

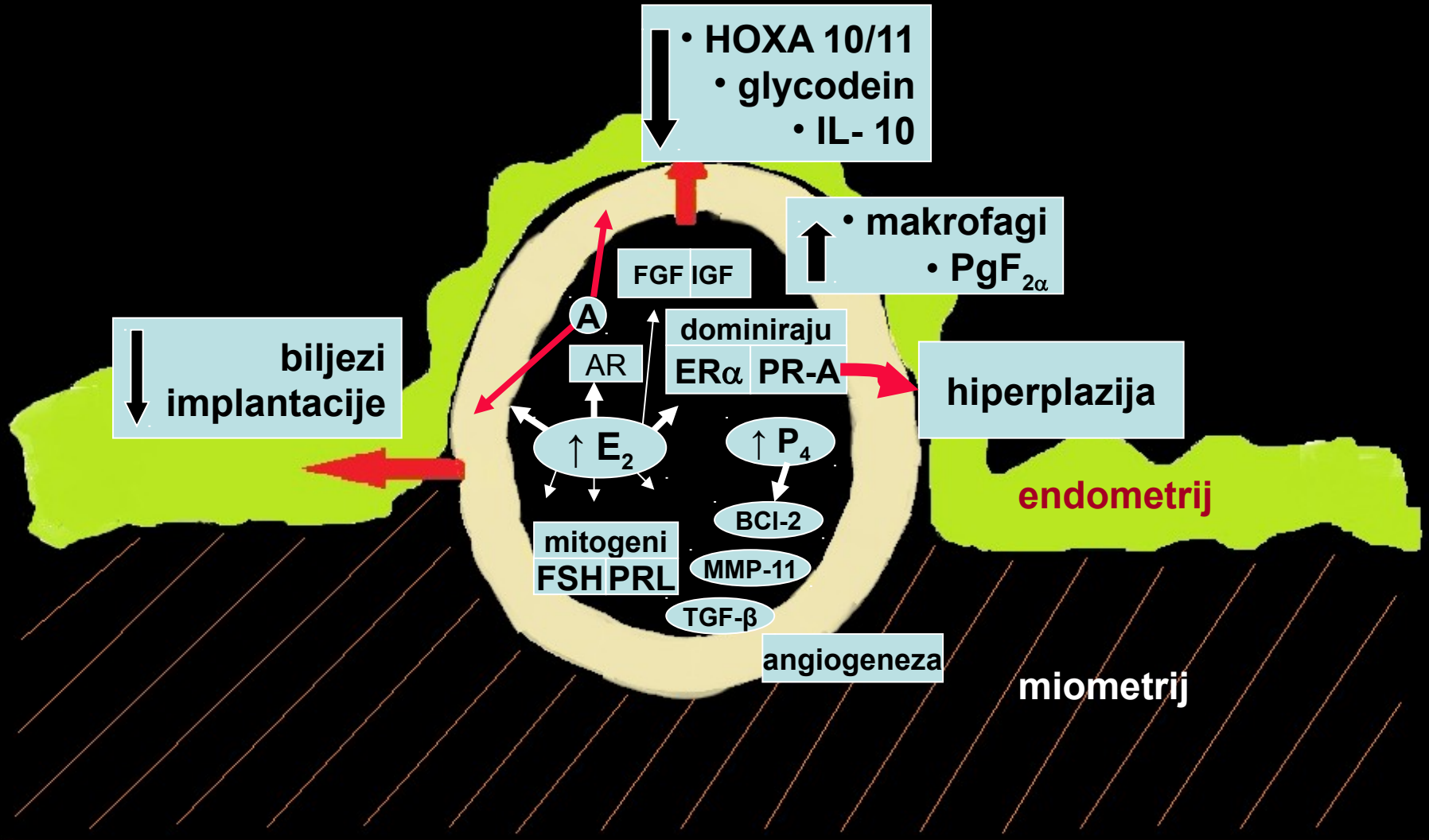
* AUB/NKM – ALM

- adenomioza
- leiomioma
- hiperplazija endometrija

* AUB/NKM - COEIN

- koagulopatije
- disf. ovulacije
- endometrijska
- jatrogena
- neklasificirana

MIOMI: patofiziologija



Nenormalna krvarenja iz maternice: AUB: nestrukturna

C O E I N

Coagulopatije

Ovulacijska

Endometrijska

Iatrogena

Nedefinirana

disfunkcijska

AUB-O: disfunkcija ovulacija

- najčešće AUB – 70%
 - kronične
 - hitne

 - AUB-E
 - AUB-M
-
- ovulacijske 20%
 - anovulacijske 80% → HMB 30%

AUB-I: iatrogeni uzroci

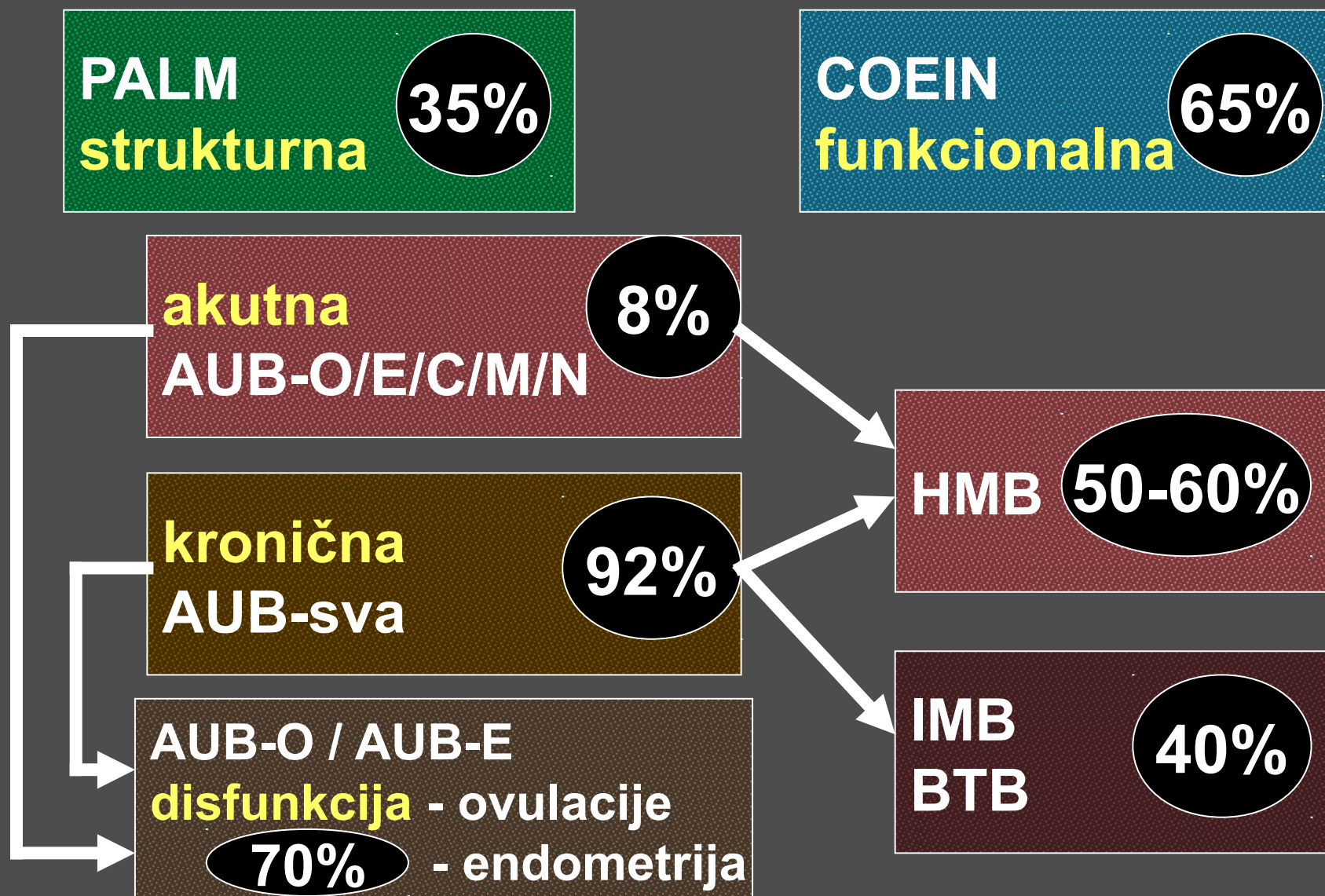
• najčešće BTB

- hormonska kontracepcija
 - KOK
 - samo progestagenska
 - LNG-IUS
- hormonsko nadomjesno liječenje
- ostali steroidi – androgeni
- antibiotici, anti TBC, antifungici
- antikoagulansi
- lijekovi koji inhibiraju ovulaciju – psihofarmaci
- tamoksifen

↑ P4 / LNG-IUS → privremeno ↑ 17β HSD-2 (E2→E1)

- niski E2 fragilne žile

Incidencija tipa krvarenja ovisna je o dobi



Akutna i obilna nenormalna krvarenja iz maternice - HMB

Najčešće → juvenilno-adolescentno / perimenopauzalno

AUB – O	(anovulacijska)
AUB – E	endometrijska
AUB – C	koagulopatije
AUB – M	hiperplazija
AUB – A/L	adenomioza / miom
AUB – N	neklasificirana



HMB

**nenormalna krvarenja
iz maternice - AUB**

anamneza, KKS, Hb, Htc, HCG
- obilnost
- fizikalni i ginekološki pregled

UZV

trudnoća

30%

nije trudnoća

hemodinamski nestabilna

akutna AUB

- nadoknada tekućine
- tranfuzija (30%)

hormonsko liječenje

uspješno

- dodatna obrada
- dijagnoza

neuspješno

- kiretaža
- HSC
- kirurgija

hemodinamski stabilna

kronična AUB

proširena obrada

- hormoni
- koagulogram
- biopsija
- trombofilija
- sono HSG
- HSC
- MR

disfunkcijsko
AUB-C/O/E

medikamentno
liječenje

organsko
AUB PALM-IN

kirurško
liječenje

akutno krvarenje

**nadoknada tekućine
transfuzija**

**zaustavljanje krvarenja
12 – 48 h**

ILI

parenteralno

- kombinacija E + P₄
- premarin 25 mg I.V. /4-6x
- proginova E₂V
- ag GnRH flare → E₂ ↑
- antagonisti GnRH

per os

- estradiol 6-8mg + DIDRO 10mg/3x
- KOK → 3x2 pill ↑ doza
- ulipristal ac. UPA 10 mg
- progestageni mega doze - MPA

dodatak progestagena

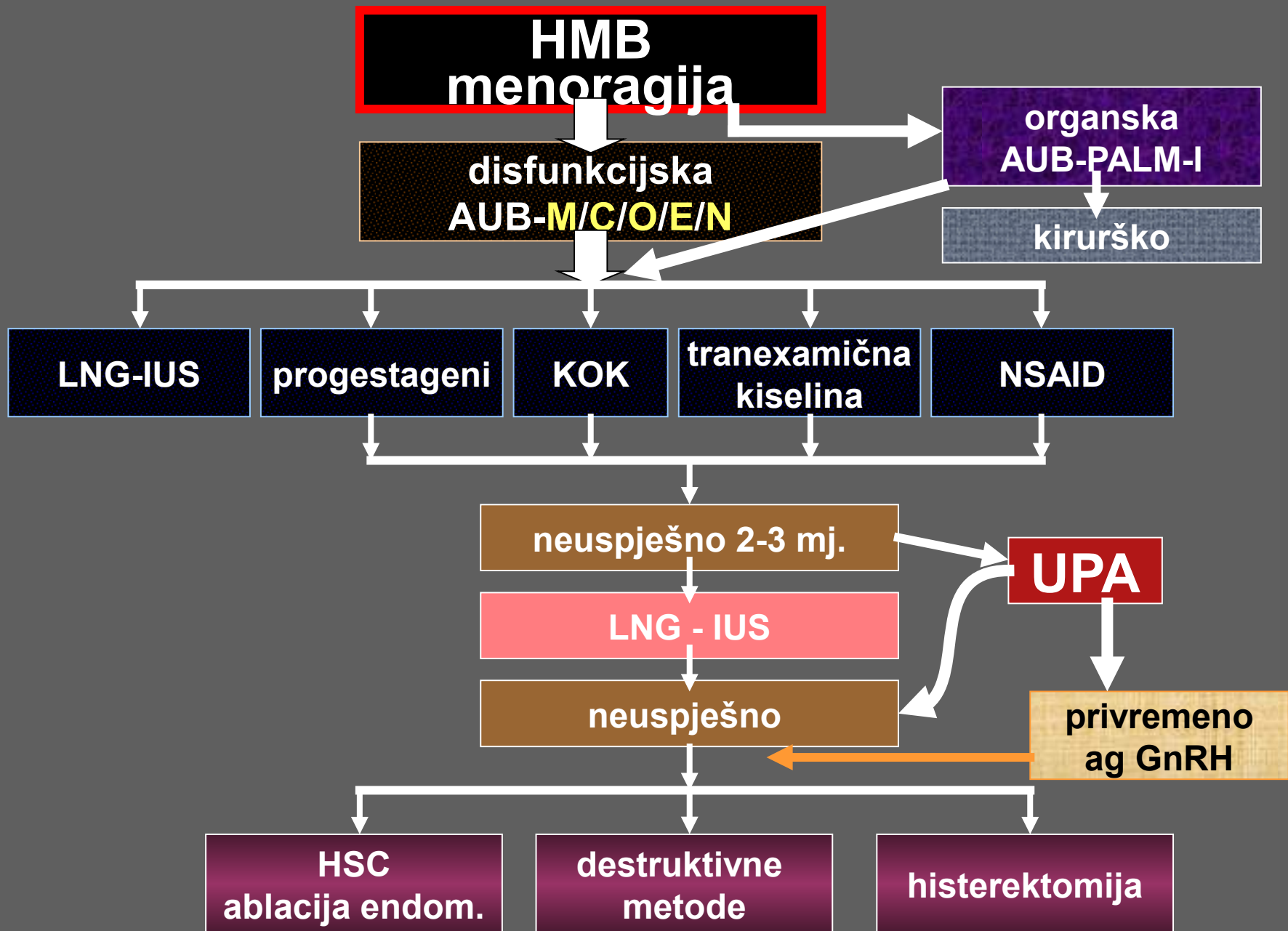
nastavak liječenja 5 tj – više mj.

KOK - E ₂ V+DNG - produženi režim	Dydrogesteron - kontinuirano - ciklički 20-30 mg/dn	Provera - kontinuirano - ciklički 10-20 mg/dn	LNG - IUS MIRENA - 5 godina
---	---	---	---

• izbor preparata ovisan → ovulacijsko / anovulacijsko AUB

visoka doza estrogena → rizik VTE

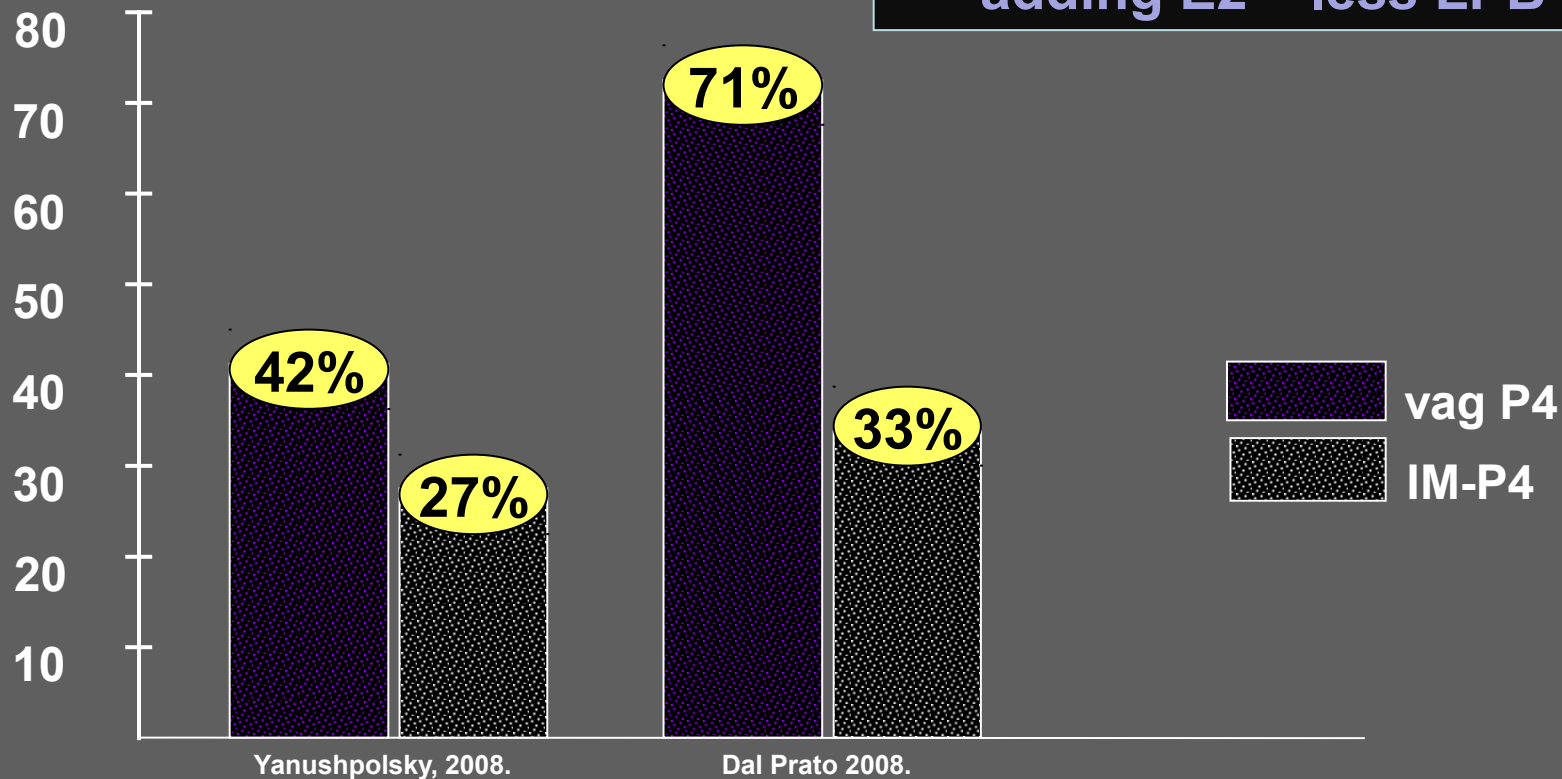
posebno → desmopresin/NOVO 7



Krvarenje u fazi CL – prije HCG testa

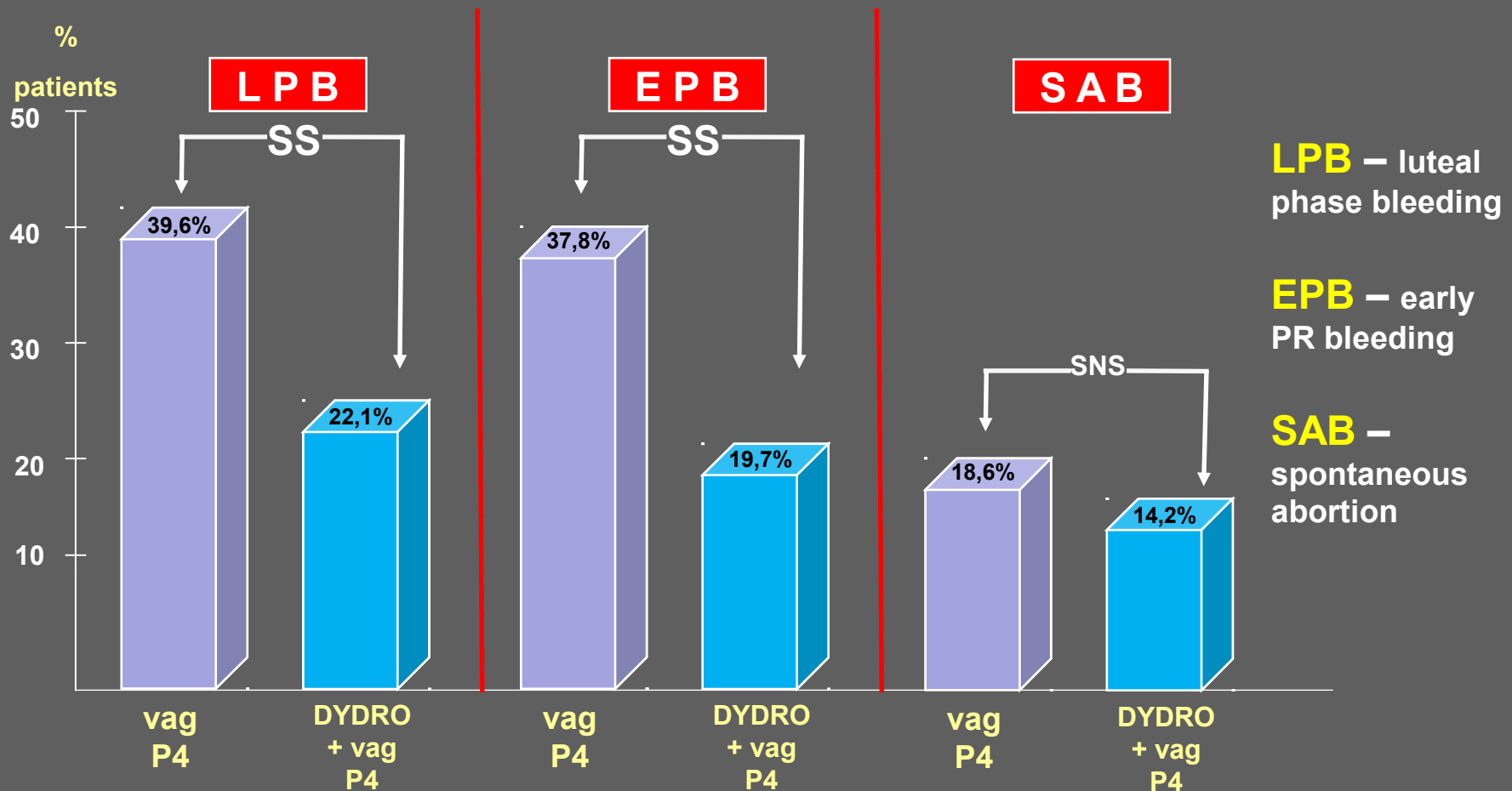
- vag P4 – 5 days earlier
- without neg effect on OPR
- later PR – same incidence
- adding E2 – less LPB same PR

ciklusa %



Progestageni i vaginalno krvarenje

N=246 age=32,7 y



Kako odabrati lijek za AUB: 1. linija / crta

LIJEK

KADA – AUB - KOJA

KAKO

gestageni
progestageni

- akutne –nastavak th.
 - kronične – sve
- 70-80% opt.

Didrogesteron
20-30 mg/dn
MPA
10-20 mg

ciklički / trajno / 6 mj.

K O K

- akutne
 - kronične – sve
 - potreba za contrac.
- 30-40% opt.

EE2 – viša doza
E2V
DNG/LNG/GSD/DRSP

ciklički / produženo 6-12 mj

LNG-IUS
J/M
1. / 2. linija

- akutne –nastavak th.
 - kronične – sve?
 - AUB-A,L,M
- 10-20% opt.

zaustavljeno
krvarenje
posebne pac.

5 godina

UPA
1. / 2. linija

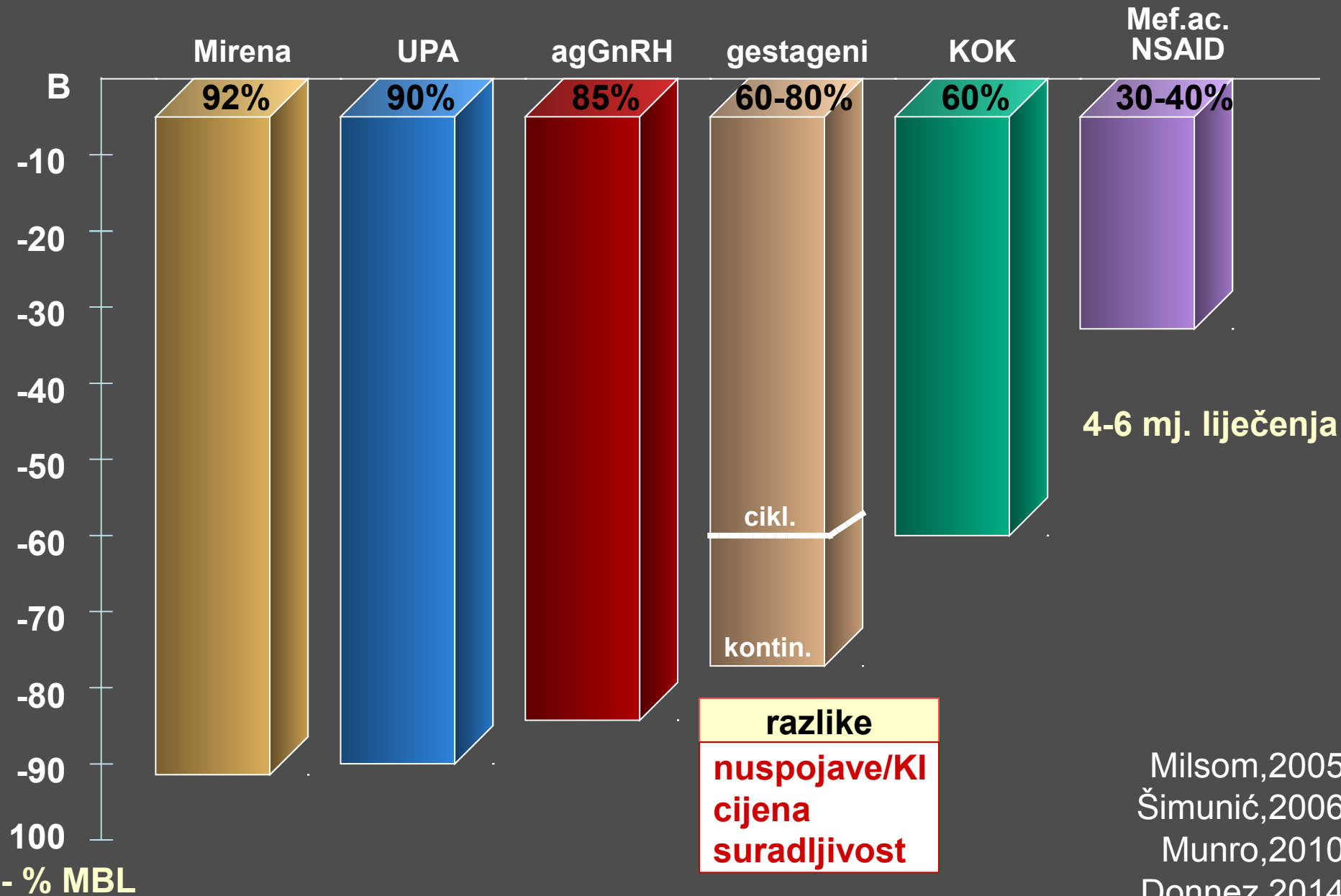
- akutne
 - kronične – sve?
 - AUB – L/A
- 10-20% opt.

5-10 mg
intermitentno

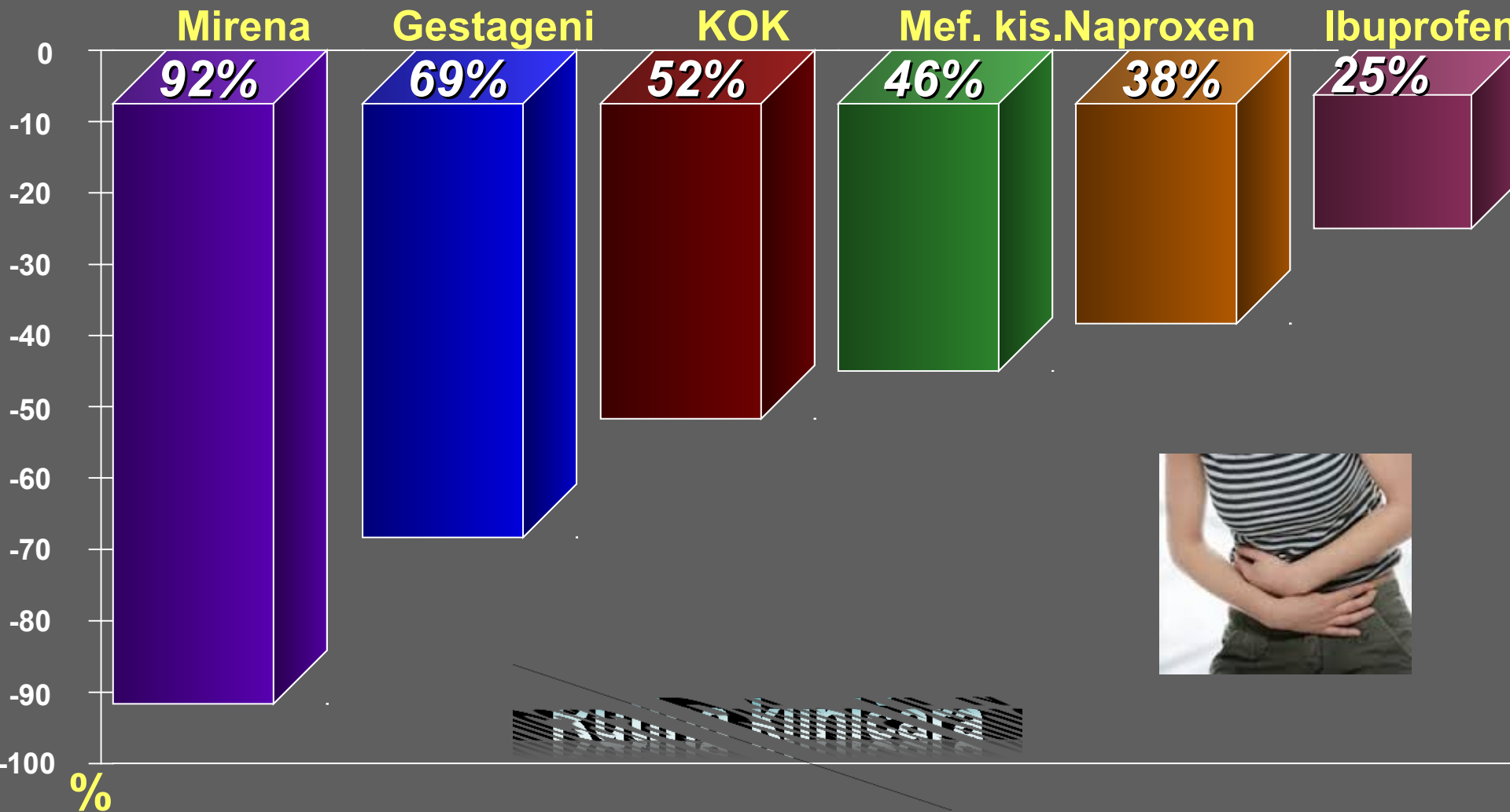
3-9 mjeseci

HMB / menoragije: umanjuju gubitak krvi - MBL

PBAC → 100-450



Menoragija: umanjen gubitak krvi (MBL)



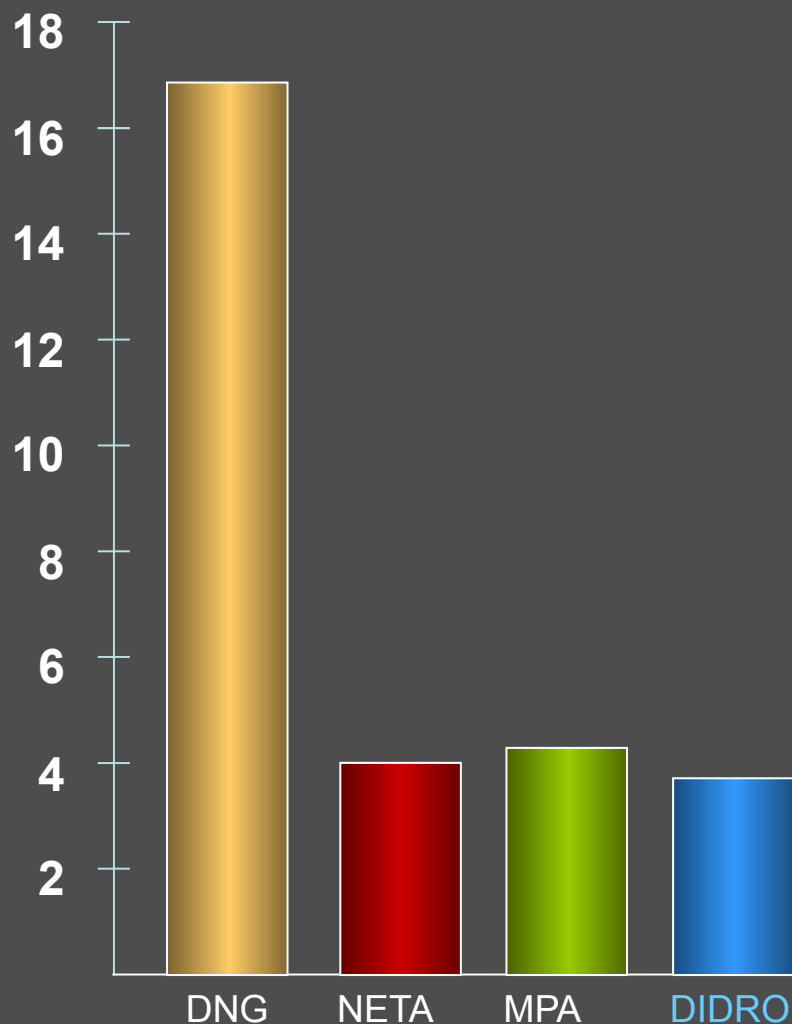
* smanjenje gubitka menstruacijske krvi nakon 6 mj. terapije

Progesteron: učinkovitost

	afinitet za vezanje PR	afinitet za ostale receptore	blokira ovulaciju
progesteron mikronizirani	50%	GR 10% MR 100%	+
medroksiprogesteron MPA	115%	AR 5% GR 29% MR 160%	+
didrogesteron	75%	○	○
norethisteron NETA	75%	AR 15%	+

Zašto odabrati didrogesteron za liječenje AUB?

Uterotropni indeks



Didrogesteron

**20-30 mg
10/15/20 dana**

**ciklički
kontinuirano**

- optimalan uterotropni indeks – transformacija
 - bez atrofije E / fragilne žile / inaktivni E
- samo na PR
- nema androgenog / glukokortikoidnog efekta
- ne inhibira ovulaciju/endogene hormone
- ne veže SHBG
- ne utječe na hemostazu
- nema teratogeni efekt
- imunomodulator
- pogodan za sve AUB
- minimalno nuspojava

Način uporabe dydrogesterona

2 x 10 mg / d

15. – 26. dana ciklusa

2 x 10 mg / d

11. – 25. dana ciklusa

2 x 10 mg / d

5. – 25. dana ciklusa

2 x 10 mg / d

kontinuirano

3-6 ciklusa



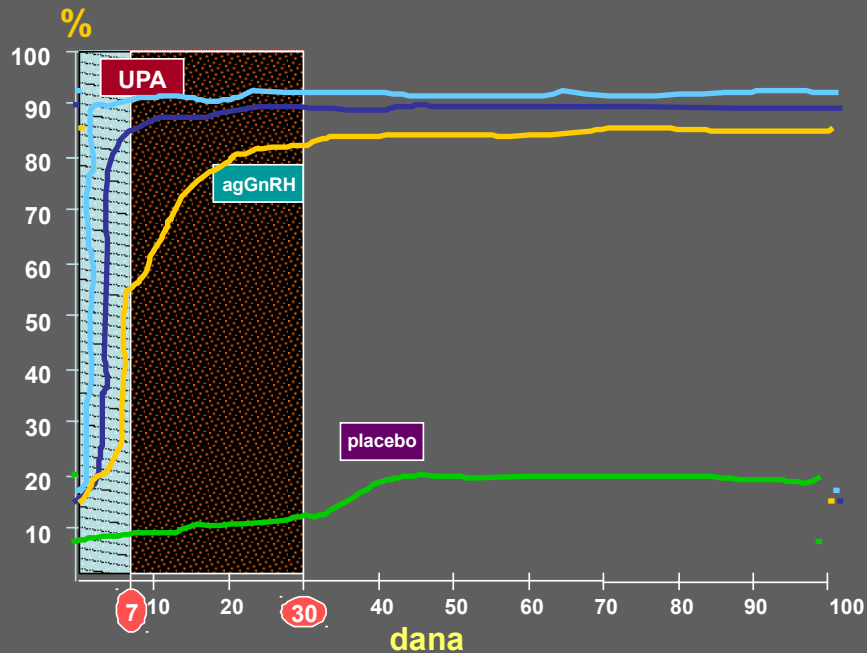
82%

pacijentica – redukcija HMB

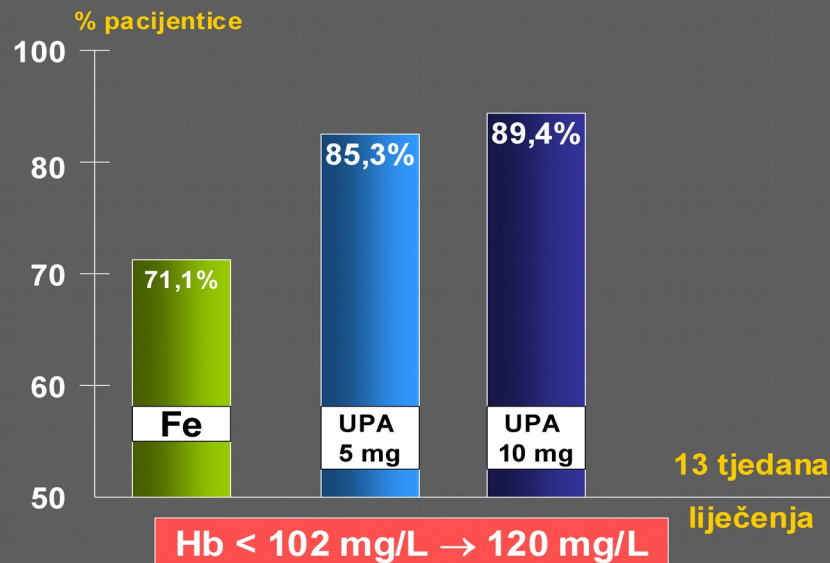
- M 4,5 dana / Hb ↑

UPA – 5-10 mg / dn ⇒ 3-9 mj

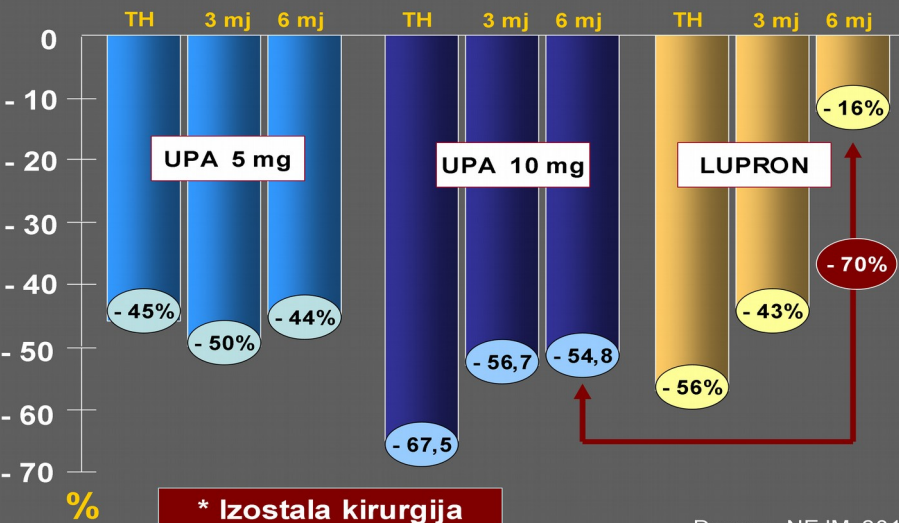
Kontrola – normalizacija krvarenja uz liječenje



Ulipristal acetat: korekcija anemije



Miomi nakon liječenja – rezidualno reducirani volumen



- zaustavlja krvarenje u 3-7 dana
- normalizira 92% krvarenja
- 50-70% amenoreja
- reducira 80% svih mioma

Probojna krvarenja – breakthrough b. - BTB

- najčešća AUB-I u prva 3 mj. korištenja

OHK - KOK **10-30%**

- produžiti korištenje 24/4 26/2 produljeno
- drugi gestageni
- povisiti / dodati estrogene

OHK – POP/depoP **30-40%**

- dodati privremeno estrogene
- KOK jedan ciklus
- NSAID
- SPRM

LNG - IUS **30%**

- dodati privremeno estrogene
- NSAID

HNL **10-20%**

- povisiti dozu ili promijeniti gestagen, trajanje gestagena
- smanjiti ili povisiti dozu estrogena

- nepravilno korištenje
- malapsorpcija
- ekspulzija IUD-a
- interakcije
- trudnoća
- pušenje cigareta
- bolesti jetre
- STD – upale
 - klamidija
- UZV
 - endometrij
 - ciste

>4-6 mj. – druga patologija

Akutne i kronične AUB

AUB-P

AUB-L_{SM}

AUB-M

AUB - strukturne

AUB - nestrukturne

primarno kirurgija

dob
reprodukcija

primarno medikamentno

NEUSPJEŠNO

sekundarno kirurgija

histeroskopija

destruktivne metode

laparoskopija

laparotomija

polipektomija

enukleac.
mioma

ablacija
endometrija

miomektomija

ablacija
mioma

resekcija
adenomioze

histerektomija

ZAKLJUČCI

- AUB/NKM su najčešći problem u ginekologiji
 - Raznolika patofiziologija ⇒ dijagnostika, liječenje
 - Nova nomenklatura i klasifikacija – uniformira problematiku
 - Medikamentno liječenje je prvi izbor
 - akutna AUB ⇒ E+P, UPA, anal. GnRH
 - kronična AUB ⇒ gestageni, KOK, LNG-IUS, UPA
⇒ NSAID/antifibrinolitici
- nuspojave / KI / cijena**
- Kirurško liječenje
 - AUB-P i AUB-L_s → primarno
 - AUB refrakterne na medikamentno liječenje → sekundarno