

Současný pohled na abnormální děložní krvácení

Michael Fanta

Gynekologicko–porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: MUDr. Michael Fanta, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, Praha 2, 128 51, tel.: +420 224 967 004, e-mail: michael.fanta@volny.cz

Publikováno: 1. 10. 2012 Přijato: 11. 6. 2012 Akceptováno: 31. 8. 2012
Actual Gyn 2012, 4, 77-80 ISSN 1803-9588 © 2012, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Fanta M. Současný pohled na abnormální děložní krvácení. Actual Gyn. 2012;4:77-80

CURRENT VIEW OF THE ABNORMAL UTERINE BLEEDING (AUB)

Review article

Abstract

Objective: To summarize current knowledge and view of nomenclature, differential diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding.

Methods and results: Abnormal uterine bleeding (AUB) is a frequent medical condition, affecting 9-20% fertile-aged women, meaning also social issue, with impact on quality of life. There is general inconsistency in the nomenclature used to describe AUB. FIGO is presenting a new classification system derived from possible causes. Treatment options are medical hormonal or non-hormonal and surgical. Some of the medical options are widely used off-label.

Conclusion: AUB can impact on general physical, mental and social well being. Treatment must be individualised, taking the clinical problem in its entirety into account, including the impact of the disease and the effect of its treatment on quality of life, fertile functions and plans.

Key words: abnormal uterine bleeding, progestins, combined oral contraception, LNG-IUS

Přehledový článek

Abstrakt

Cíl: Článek předkládá současný pohled na nomenklaturu, diferenciální diagnózu a léčbu abnormálního děložního krvácení (AUB).

Metodika a výsledky: Abnormální děložní krvácení je častým onemocněním žen ve fertilním věku, prevalence se pohybuje mezi 9-20 %. Terminologie je v případě AUB inkonzistentní. FIGO předkládá novou klasifikaci zohledňující příčiny AUB. K dispozici jsou farmakologické hormonální, nehormonální a chirurgické metody léčby. Řada terapeutických modalit je užívána tzv. „off-label“.

Závěr: AUB znamená diagnózu s výraznými dopady na celkový pocit zdraví, včetně sociálního, a vlivem na kvalitu života žen v reprodukčním věku. Léčba AUB by měla být individualizovaná, se zohledněním fertilních plánů a dopady na sociální zdraví a kvalitu života.

Klíčová slova: abnormální děložní krvácení (AUB), gestageny, kombinovaná hormonální antikoncepce, LNG-IUS

Úvod

Abnormální děložní krvácení patří k častým gynekologickým diagnózám, které podstatnou mírou zaměstnávají praktické i klinické gynekology. Její prevalence se odhaduje až na 20 % žen ve fertilním věku (1). I proto se abnormální děložní krvácení významně podílí na pracovní neschopnosti žen, jak vyplývá z každodenní praxe (přesné údaje o inaptabilitě v souvislosti s touto diagnózou v ČR nejsou k dispozici). Abnormální děložní krvácení tak může znamenat nejen zdravotní, ale i sociální problém s významnými dopady na kvalitu života.

Definice

Abnormálním děložním krvácením zjednodušeně označujeme stavy, které nespĺňují definici eumenorey – frekvence krvácení kratší než 21 či delší než 35 dní, doba krvácení více než 7 dní, menstruační krevní ztráta nad 80 ml krve. V praxi jsou obvykle s termínem abnormálního děložního krvácení spojovány poruchy cyklu ve smyslu „plus“, tedy kratší intervaly mezi epizodami (frekventnější krvácení), prodloužené menstruační krvácení či krvácení silné intenzity, nikoliv tedy prodloužené cykly charakteru oligo či amenorey. Jako vlastní abnormální děložní krvácení v užším slova smyslu jsou označovány poruchy menstruačního cyklu po vyloučení gravidity, infekčních onemocnění, nádorů a vůbec všech organických příčin. Terminologie související s problematikou abnormálního děložního krvácení může být z literatury matoucí. Anglosaská literatura spojuje obvykle v jednu nозologickou jednotku, resp. neodlišuje abnormální děložní krvácení a silné a prodloužené menstruační krvácení (HMB = heavy menstrual bleeding, popř. HPMB = heavy and prolonged menstrual bleeding). V naší literatuře se často setkáváme s termíny vycházejícími ze symptomatologické klasifikace, jako jsou polymenorea (cyklus kratší než 21 dní), hypermenorea (menstruační krevní ztráta nad 80 ml), menoragie (prodloužené menstruační krvácení). K tomu je často používán termín dysfunkční děložní krvácení, kterým se označuje nepravidelné krvácení na podkladě anovulace a tedy absolutního či relativního hyperestrinismu vedoucího ke zvýšené stimulaci endometria a absenci působení progesteronu. Ten kromě přímého efektu na endometrium ovlivňuje produkci faktorů důležitých pro intrauterinní hemostázu a vazokonstrikci (endotelin-1, prostaglandin F_{2α}). Dalšími faktory při anovulaci jsou poruchy angiogeneze, zvýšená fragilita cév. Typickými a častými příklady dysfunkčního krvácení při anovulaci jsou krvácení okolo menarché (juvenilní menometroragie) či v perimenopauzálním období.

Na druhou stranu za příčiny způsobující abnormální děložní krvácení v užším slova smyslu jsou často udávány syndromy, které sice vedou k chronické anovulaci, ale nadměrné, prodloužené či časté krvácení způsobují zcela výjimečně (syndrom polycystických ovárií, hyperprolaktinémie, hypotyreóza).

Pro inkonzistentní nomenklaturu v oblasti AUB a zároveň jako pomocný nástroj v diferenciální diagnostice Mezinárodní federace gynekologů a porodníků (FIGO) loni prezentovala novou klasifikaci (nikoliv definici) abnormálního děložního krvácení v širším slova smyslu (tedy veškerého nepravidelného krvácení), pojmenovanou **PALM-COEIN**. Toto označení je zkratkou možných příčin: P – polyp, A – adenomyosis, L – leiomyoma, M – malignancy/hyperpla-

sia, C – coagulopathy, O – ovulatory dysfunction, E – endometrial, I – iatrogenic, N – not yet classified (11). Tato klasifikace tak zohledňuje etiopatogenetické mechanismy, jež hrají roli v genezi AUB a je tak zároveň i diferenciálně-diagnostickým návodem. Je výsledkem několikaletého úsilí mnoha klinických i teoretických expertů shrnout a zjednodušit nomenklaturu a zároveň usnadnit komunikaci mezi odbornou, ale i laickou veřejností, tedy včetně komunikace s pacientkami.

Diagnostika

Stanovení diagnózy abnormálního děložního krvácení je „per exclusionem“, tedy především po vyloučení všech možných organických příčin (a samozřejmě i extragenitálního krvácení – z močových cest, anorekta).

Základními diagnostickými nástroji jsou anamnéza, fyzikální a gynekologické vyšetření (vyloučení přednádorových či nádorových stavů gynekologických orgánů), ultrazvuk (vaginální sondou - velikost a tvar dělohy, výška, ohraničení a struktura endometria, ev. intrauterinní patologie), nejvyšší senzitivitu a specifitu má hysteroskopie s cílenou biopsií, která umožňuje zároveň řešení případného nálezu intrauterinních organických nálezů.

Z laboratorních vyšetření je vhodné provést hormonální bazální profil se stanovením progesteronu v 2. polovině cyklu. Dynamické testy (LH-RH test) se v současnosti již prakticky nepoužívají.

Neměl by být podceňován výskyt koagulačních poruch, zvláště při výskytu v období perimenarché. Podle některých autorů se až u 13 % pacientek s abnormálním děložním krvácením vyskytují biochemické známky von Willebrandovy choroby (2).

Po vyloučení organických příčin, systémových onemocnění či poruch koagulace (včetně možného vlivu farmak, např. antikoagulační léčby) je vhodné mikrobiologické vyšetření hrdla a pochvy, včetně chlamydií.

V praxi je obvykle problémem určit intenzitu krevních ztrát, která je pacientkami vnímána subjektivně, je ovlivněna individuálními hygienickými návyky, používáním sanitárních pomůcek s různou absorpční schopností atd. Poměrně přesné a objektivní stanovení krevní ztráty analýzou hematínu extrahovaného ze sanitárních pomůcek je pro svoji nákladnost a proveditelnost v běžné klinické praxi nevyužitelné. Spíše lze využít metody obrazových schémat, na nichž je intenzita krevní ztráty odhadována podle schematických znázornění míry prokrvácení menstruačních vložek či tampónů. Závažnější a opakované epizody abnormálního krvácení se mohou projevit hypochromní sideropenickou anémií v krevním obraze.

Léčba

Farmakologická

Konzervativní metody v léčbě abnormálního děložního krvácení by měly být preferovány v drtivé většině případů; s výjimkou závažného akutního profúzního krvácení, kde na konzervativní postup není prostor. K dispozici máme převážně perorální hormonální přípravky (injekční jsou užívány spíše k zástavě silné juvenilní menometroragie) a medikované nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel (LNG-IUS). Některé modalitky jsou užívány v léčbě AUB v souladu s SPC, jiné tzv. „off-label“.

Gestageny

Léčba gestageny má vzhledem k patofyziologickému podkladu v případě dysfunkčního krvácení při anovulaci logický základ. Působení gestagenů na endometrium snižuje syntézu DNA a proliferaci endometria, počet estrogenních receptorů a zvyšuje konverzi estradiolu na biologicky méně aktivní estronsulfát. Na druhou stranu vliv na redukci estrogenních receptorů může znamenat snížení účinnosti podání estrogenů v případě jejich použití.

V zahraniční literatuře je často sledován v indikaci abnormálního děložního krvácení medroxyprogesteronacetát (MPA). Podává se cyklicky 12 dní v cyklu v dávce obvykle 10 mg. V našich podmínkách je tradičně mnohem více využíván pro lety prověřenou efektivitu norethisteron, obvykle v dávkách 10 – 15 mg (v případě konzervativního pokusu zástavy silného krvácení i 30 mg).

Průměrná redukce krevní ztráty při aplikaci gestagenů se pohybuje okolo 22 %, při užití „off-label“ (obvykle vyšší dávky) dosahuje 37-87 % (3).

V literatuře uváděné alternativy s užitím dalších gestagenů – dydrogesteronu 10-20 mg, mikronizovaného progesteronu 200-300 mg – jsou pravděpodobně pro slabší biologický účinek na endometrium méně efektivní (4).

V případě juvenilní menometroragie je využívána injekční kombinovaná léčba – intramuskulární aplikace progesteronu (Agolutin 60-120 mg) v kombinaci s estradioldipropionátem (Agofolin 5 mg) 1x denně po dobu 2 dnů. V současnosti již ovšem není injekční estrogen na našem trhu.

Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC)

Přípravky kombinované hormonální antikoncepce jsou v indikaci abnormálního děložního krvácení celosvětově používány, přestože k tomu nemají jasně deklarované indikační oprávnění. Jejich obliba je v této indikaci logická – jejich užívání je jednoduché (není třeba sledovat cyklické opakování v určitých dnech cyklu), přináší zároveň, narozdíl od gestagenů, antikoncepční zajištění, stejně jako nekontracepční příznivé účinky.

Redukce menstruačních krevních ztrát při užití monofázických přípravků se pohybuje okolo 43 % (5). Nicméně dosud nebylo k dispozici dostatek kvalitních dat z randomizovaných nejlépe placebem kontrolovaných studií, které by ověřily optimální estrogen-gestagení kombinaci či schéma užívání v léčbě abnormálního děložního krvácení. V praxi tedy postupujeme obvykle empiricky na základě osobních zkušeností.

Velmi slibné výsledky přináší nedávno publikovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie sledující efekt nového přípravku obsahujícího estradiolvalerát a dienogest v tzv. „dynamickém režimu dávkování“ na silné a/nebo prolongované menstruační krvácení. Doba intervence byla 196 dní (7 menstruačních cyklů), ve skupině užívající přípravek COC bylo 269 žen, v kontrolní (placebo) skupině 152 žen. Kalkulace krevní ztráty byla kvantifikována množstvím hemoglobinu (g) extrahovaného z hygienických potřeb v poměru ke koncentraci hemoglobinu ve venózní krvi (g/l). Ve skupině žen užívajících studijní medikaci došlo k významné -76% - redukci menstruačních krevních ztrát (v placebo skupině 15,5 %) (6).

Design a výsledky studie umožnily žádat pro přípravek uvedení indikace k léčbě silného a prolongovaného menstruačního krvácení.

Přípravky COC ve vysokých dávkách se využívají i v konzervativní léčbě akutního abnormálního děložního krvácení. V těchto případech jsou obvykle užívány monofázické přípravky s 30–35 µg etinylestradiolu, 2–4 tablety denně, v různých tzv. „step-down“ režimech (např. 1 tableta á 4–6 h do zástavy krvácení, poté 3 dny á 8 h, s dalším snižováním po 12 h až 1 tableta denně do 21 dnů).

LNG-IUS

Narozdíl od COC není aplikace LNG-IUS jako terapeutického opatření v léčbě abnormálního děložního krvácení ve většině zemí užívána „off-label“.

Intrauterinní uvolňování levonorgestrelu (denně 20 µg) z tělíska znamená jeho vyšší lokální koncentrace než po jeho perorální aplikaci. Působí tak na endometrium silně supresivně, zároveň není citlivé na působení estrogenů. Tento účinek je zodpovědný za snížení počtu dní krvácení i redukci absolutní krevní ztráty během krvácení (7).

Po zavedení LNG-IUS dochází ke snížení krevních ztrát o 71–94 % obvykle již do 6 měsíců po zavedení. Ve většině studií je efektivnější než gestagení léčba (medroxyprogesteronacetát 10 mg) či léčba antifibrinolytiky (tranexamová kyselina) a inhibitory prostaglandinů (flurbiprofen) (8,9,3). Ve srovnání s perorální léčbou gestageny je zavedení LNG-IUS spojeno s výrazně vyšší subjektivní spokojeností pacientek, resp. přáním pokračovat v této metodě (76 % ve skupině s LNG-IUS vs. 22 % ve skupině užívající norethisteron) (3).

Zavedení LNG-IUS se ukazuje obdobně efektivní v léčbě abnormálního děložního krvácení i ve srovnání s chirurgickou metodou – transcervikální ablací endometria, a to i při použití balonové termoablace. Při využití hysteroskopických technik sice dochází k rychlejšímu účinku po výkonu, ale po 1 roční follow-up je již efekt obou metod na parametry krvácení srovnatelný (7,10).

Rozšíření LNG-IUS jako léčebné modality abnormálního děložního krvácení vedlo např. ve Velké Británii k významnému snížení počtu hysterektomií z této indikace.

Další farmakologické metody

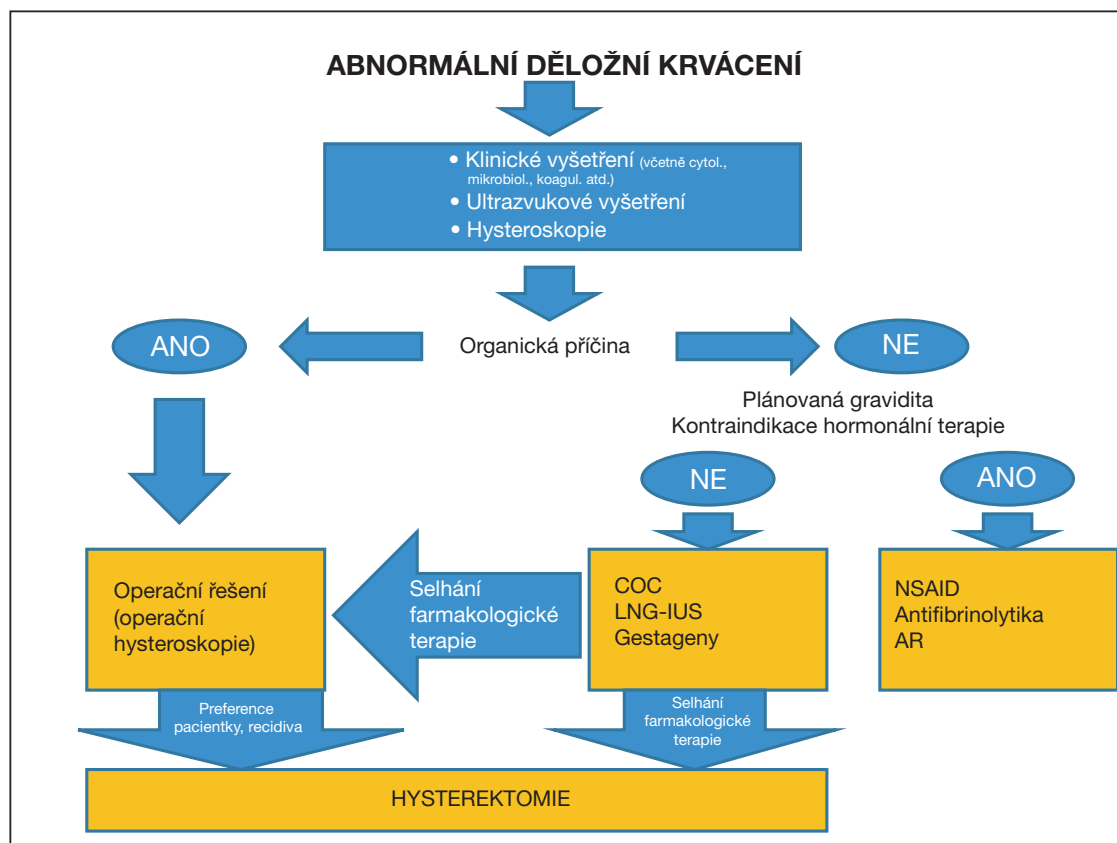
Antifibrinolytika. Nejčastěji užívaná kyselina tranexamová, která podle některých studií může vést až ke 44% redukci krevní ztráty (9).

Inhibitory cyklooxygenázy suprimují produkci prostacyklinů a prostaglandinu E2 a zvyšují pravděpodobně agregaci trombocytů. Jejich nasazení může redukovat krevní ztrátu přibližně o 20 % (9).

Chirurgická léčba

Při selhání konzervativních metod, jejich kontraindikaci či intoleranci přichází v úvahu metody chirurgické, převážně spadající do oblasti minimálně invazivní chirurgie. Chirurgickou metodou volby jsou transcervikální ablační/resekční výkony. Principem je odstranění či destrukce endometria včetně bazální vrstvy a přiléhající povrchové části myometria. Podmínkou této techniky je ukončení reprodukčních záměrů pacientky a vyloučení malignity. Úspěchem léčby je dosažení eumenorey, hypomenorey či amenorey – samotná amenorea tedy není primárním cílem.

Nejinvazivnějším výkonem spojeným se ztrátou orgánu je hysterektomie. Logicky je spojena s vyšším výskytem pooperačních komplikací, na druhou stranu se jedná o de-



finitivní řešení, a některé pacientky jí, i po důkladném poučení o ostatních metodách, dávají přednost.

Závěr

Abnormální děložní krvácení představuje jeden z nejčastějších důvodů neplánovaných vyšetření pacientek v ordinacích praktických i klinických gynekologů, který znamená nejen medicínský, ale i sociální problém ovlivňující kvalitu života. V současnosti je na trhu dostupno více možností konzervativní léčby, přesto je stále nedostatek kvalitních studií, které by umožnily sestavit optimální jednotný management. Při volbě intervence je třeba zvažovat kontraindikace, věk, fertilitní plány a vyhlídky, ev. antikoncepční zajištění i individuální preference pacientek.

Literatura

1. Stabinsky SA, Einstein M, Breen JL. Modern treatments of menorrhagia attributable to dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54(1):61-72
2. Munro MG. Nová koncepce léčby negestačního akutního děložního krvácení. *Gynekologie po promoci.* 2008;2
3. Irvine GA, et al. Randomized komparative trial of the LNG-IUS and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol.* 1998;105(6):592-598
4. Yaaqoub NK. A Comparative Study between Norethisterone Progestogens and Dydrogesterone in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding. *Am Medical J.* 2010;1:23-26
5. Fraser IS, et al. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991;31(1):66-70
6. Jensen J, et al. A Multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study on estradiol valerate/dienogest for the treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding. *Fertil Steril.* 2009; book of abstracts, 92, 3 Suppl., S32
7. Pakarinen P, et al. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception.* 2007; 75:S118-S122
8. Kaunitz AM, et al. LNG-IUS or medroxyprogesterone acetate for heavy menstrual bleeding – a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116(3):625-632
9. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:879-83
10. Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:72-4
11. Munro MG, et al. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13

Podpořeno Univerzitou Karlovou v Praze, projekt UNCE č. 204024.