

# Fogamzásgátló módszerek terápiás lehetőségei, különös tekintettel a vérzészavarok kezelésére

Dr. Csécsei Károly  
Sopron

Bayer-Schering Pharma  
Az egészségért és a nőkért  
Bayer Health Care

Regionális szimpózium  
Tata, 2007.10.19



# Therapiás lehetőségek; OC

**Az oralis contraceptiv szerek** a valaha felírt gyógyszerek közül a legszélesebb körben és módon vizsgált gyógyszerek közé tartoznak.

Az OC-k számos, az egészségre kedvező hatása, mellék vagy másodlagos hatása ismert (ezek száma növekvő tendenciát mutat) és nagyságrenddel túltesz az OC szerek szedése során fellépő kockázattal, szövődményekkel vagy kedvezőtlen mellékhatásokkal

## **Határozott bizonyítékok állnak rendelkezésre**

melyek szerint az OC alkalmazása védelmet nyújt

- az ovarium carcinoma
- endometrium carcinoma
- benignus emlő megbetegedésekkel
- kismencedei gyulladákos kórképekkel (PID)
- ectopiás terhességekkel
- rendellenes uterinalis vérzésekkel
- vashiányos anaemiával szemben

## Therapiás lehetőségek; OC

Bizonyítékok alapján feltételezhető (**suggested**) hogy az OC alkalmazása kedvező hatást nyújt a

- csont denzitásra
- uterus fibro-leiomyomára
- colorectalis carcinomára

**Csekély bizonyíték ( minimal supportive evidence)** áll rendelkezésünkre, hogy az OC védelmet nyújt (kedvező therapiás hatású) a

- functionalis petefészek cysták
- rheumatoid arthritis betegségekben
- peptikus fekélybetegség
- hyperthyreosis

# Therapiás lehetőségek; OC

Az OC szerek therapiás alkalmazása a különféle belgyógyászati, **nőgyógyászati** kórképekben mind a mai napig nem terjedt el olyan mértékben, mint az indokolt lehetne (is an „off-label” practice) bár egyes kórképek, mint a

- Rendszertelen vérzés és menorrhagia (hypermenorrhoea)**

- dysmenorrhea,
- endometriosissal összefüggő kismencedei fájdalom
- acne
- hirsuitismus

általánosan elfogadott indikációi az OC kezelésnek

Legtöbb beteg (és kezelőorvosuk) nincs tudatában az OC-k ezen, a beteg egészsége, és hatékony kezelése szempontjából kedvező, therapiás hatásról és az a tendencia tapasztalható, hogy csak/vagy elsősorban a contraceptív hatást fogadják el, és hogy a várható szövődményeket, mellékhatásokat túlértékelik.

Indokolt tehát a betegek pontos és naprakész, szakszerű, széleskörű tájékoztatása, hogy panaszaik kezelését illetően helyes döntést hozzanak, és a mellékhatásokkal szemben reális elfogadási készség (compliance) alakuljon ki.

## OC mellékhatások nem gyakoriak

- testsúly gyarapodás
- áttöréses vérzés
- fejfájás
- hányinger
- emlőfeszülés
- bőr elváltozás ( melasma)

## Az OC szedése során ritkán előforduló tünetek

- szédülés
- fejfájás
- gyomor-bélrendszeri panaszok
- puffadás
- hányinger
- ritka tünet a depresszió
- ízületi fájdalom
- hirtelen súlyos fejfájás
- mellkasi fájdalom
- légszomj, gyengeség érzés
- végtag remegés
- sárgaság ( sclera, bőr)

A fogamzásgátló effektus mellett kedvező egyéb therapiás alkalmazásra hivatott szer a LNG- IUS

Az LNG-IUS therapiás hatásai

**A tartós, alacsony gestagén hatást nyújtó LNG-IUS** az endometrium felépítését és funkcióját megváltoztatja. Ezen hatás kedvező kezelési lehetőséget nyújtó ún. **intrauterin therapia** sajátos formája.

A tartós, alacsony dózisú levonorgestrelt felszabadító intrauterin rendszer (LNG-IUS)

- **az anaemia megelőzésére**
- **a menorrhagia és dysmenorrhoea**

kezelésében hasznosítható

Az LNG-IUS az endometriumra kifejezett antiproliferatív hatással van, így az oestrogen proliferatív hatásának redukciójával **elsősorban az oestrogen dependens kórképek célzott kezelésében javasolt alkalmazása.**

Hormonpótló kezelés során az oestrogen proliferatív hatását kompenzálja.

Emlőcarcinomák tamoxifen kezelése során a LNG-IUS az endometriumra protektív hatást gyakorol.

# Oestrogen dependens kórképek

## Organikus elváltozások

## tünet

Myoma uteri

metrorrhagia

Adenomyosis uteri

menorrhagia

Hyperplasia endometrii

dysmenorrhoea

Carcinoma endometriale

(Emlő és prostata proliferatív megbetegedései daganatai)

Fenti kórképekben tartós, alacsony dózisú gestagen kezeléstől kedvező therapiás hatás várható.

Irodalmi adatok alapján minden fenti kórképben a kezelési indikációk felállítása, a kezelési módok kidolgozása és therapiás effectus értékelése folyamatban van, de már számos klinikai vizsgálat igazolja a tartós, alacsony dózisú gestagen kezelés ( LNG-IUS) kedvező therapiás effectusát a **dysfunctionalis és organikus vérzészavarok eseteiben.**

## LNG-IUS

Helyi hatása elsődleges, a serum hormonszint alacsony, ezért az OC-k esetén előforduló steroid hormonokra jellemző mellékhatások, mint emlőfeszülés, fejfájás, bőrelváltozások de egyéb melléktünetek is ritkábban fordulnak elő.

Intermenstrualis vérzések napok száma csökken (bleeding and spotting), később amenorrhoea a betegek jelentős részénél

A Hgb, Ht és serum ferritin szignifikáns módon emelkedik  
(Significant increases in hemoglobin, hematocrit, and serum ferritin were recorded; there were no changes in lipid metabolism or clotting variables.)

Felvetődik tehát, hogy a LNG-IUS kezelés a hysterectomia alternatívája lehet)  
(These findings suggest that insertion of a levonorgestrel-releasing IUD represents a viable alternative to hysterectomy in the treatment of adenomyosis.)



## A nőgyógyászati vérzészavarok

Dysfunctional uterine bleeding  
Heavy menstrual bleeding; Menorrhagia

a leggyakrabban előforduló nőgyógyászati  
rendellenesség,

tünet

mellyel a betegek nőgyógyászhoz vagy  
családorvoshoz fordulnak

Nincs szignifikáns mortalitás kockázata, de  
az életminőséget, mindennapi aktivitást  
jelentősen befolyásolja.

## A rendellenes vérzés okai

és gyakorisága változó , függ a beteg **életkorától**

premenopausában és perimenopausában leggyakrabban **hormonális**  
( hyperplasia)

egyensúlyzavar vagy **organikus** elváltozások (myoma, adenomyosis uteri,  
endometrium polyp következménye

**Véralvadási defektusok** is okozhatnak rendellenes vérzést, menorrhagiát,  
Különösen fiatal korú nőknél young women

A sikeres gyógyítás érdekében alapvető a betegek részletes tájékoztatása

Ennek, és a sikeres kezelés érdekében mind a betegnek, mind a gyógyításban részt vevő személyeknek (orvos, egészségügyi szakdolgozó) részleteiben ismernie kell a nőgyógyászati vérzészavarok

epidemiológiáját

a menstruatio és rendellenes uterinalis vérzések

physiológiáját

pathophysiológiáját

diagnosztikáját

therapiáját

# A menstruációs ciklus jellemzői

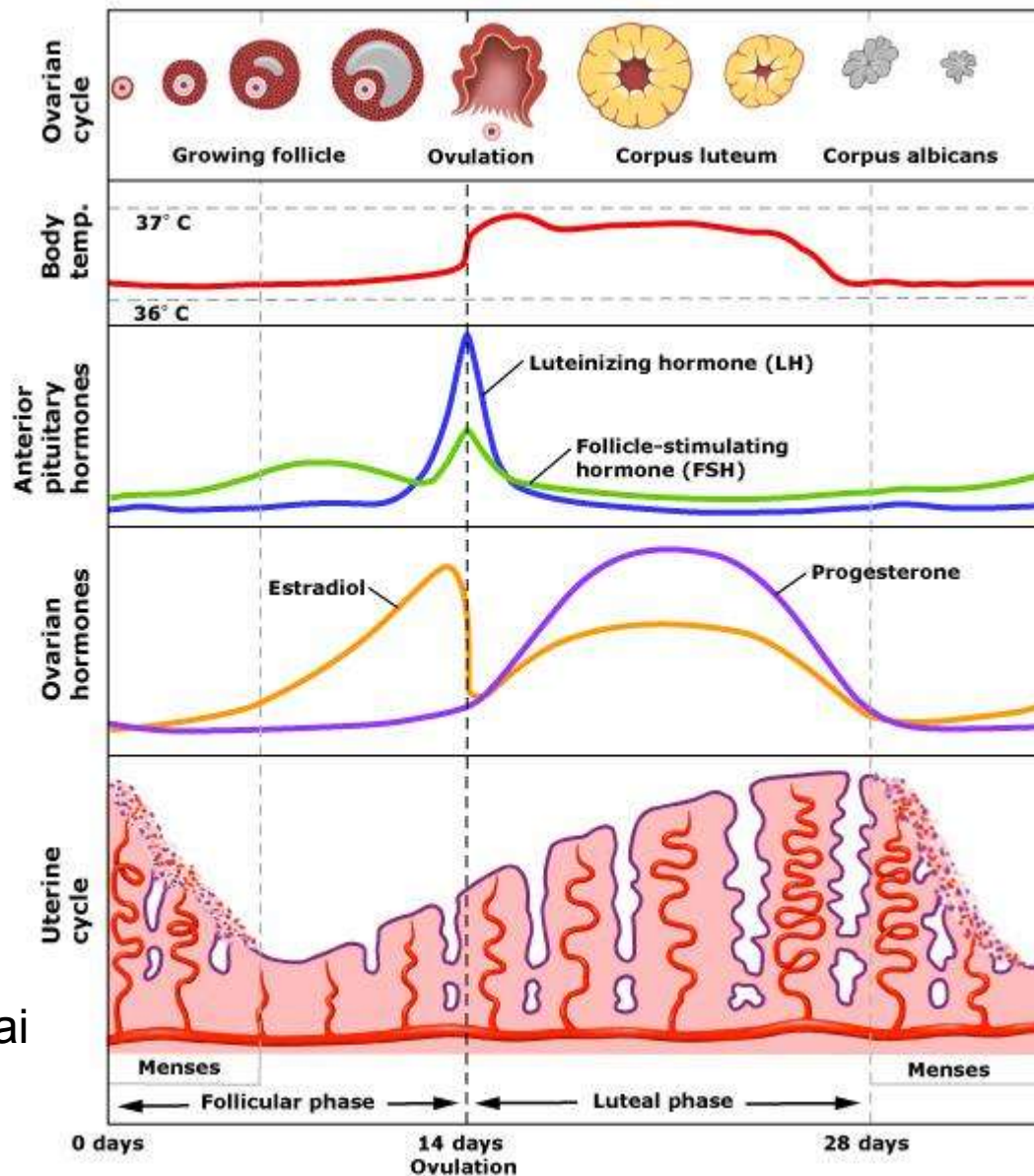
Ovarialis ciklus

Alaphőmérséklet

Hypophysis EL hormonok  
(peptidhormonok)

Ovarium hormonok  
(steroid hormonok)

Uterinalis ciklus,  
méhnyálkahártya ciklusos változásai



Honnan ered a vérzés? A nyálkahártyából ???

Egészen pontosan az **erekből**

A nőnemű főemlősökben jelenik meg először a menstruatio, s a havivérzés a spirális arteriák és arteriolák strukturális rendszerével és funkciójával függ össze

A vérzés – fiziológias és pathológias egyaránt – a spirális erekből, arteriákból arteriolákból, az endometriumot ellátó vénákból ill. a spirális erek seprűszerű végágaiból, az arteriovenosus sinusokból, shuntok-ból ered. Az erek a **stroma** (kötőszövet) elemei.

## Az uterus vascularis structurája

Spiral arteriesthe future uteroplacental arteries, were termed "curling arteries" by their discoverer, William Hunter, in 1774.

A havonta bekövetkező ciklusos változások hatására ezek az erek az emberi szervezet egyik leginkább labilis érrendszere,

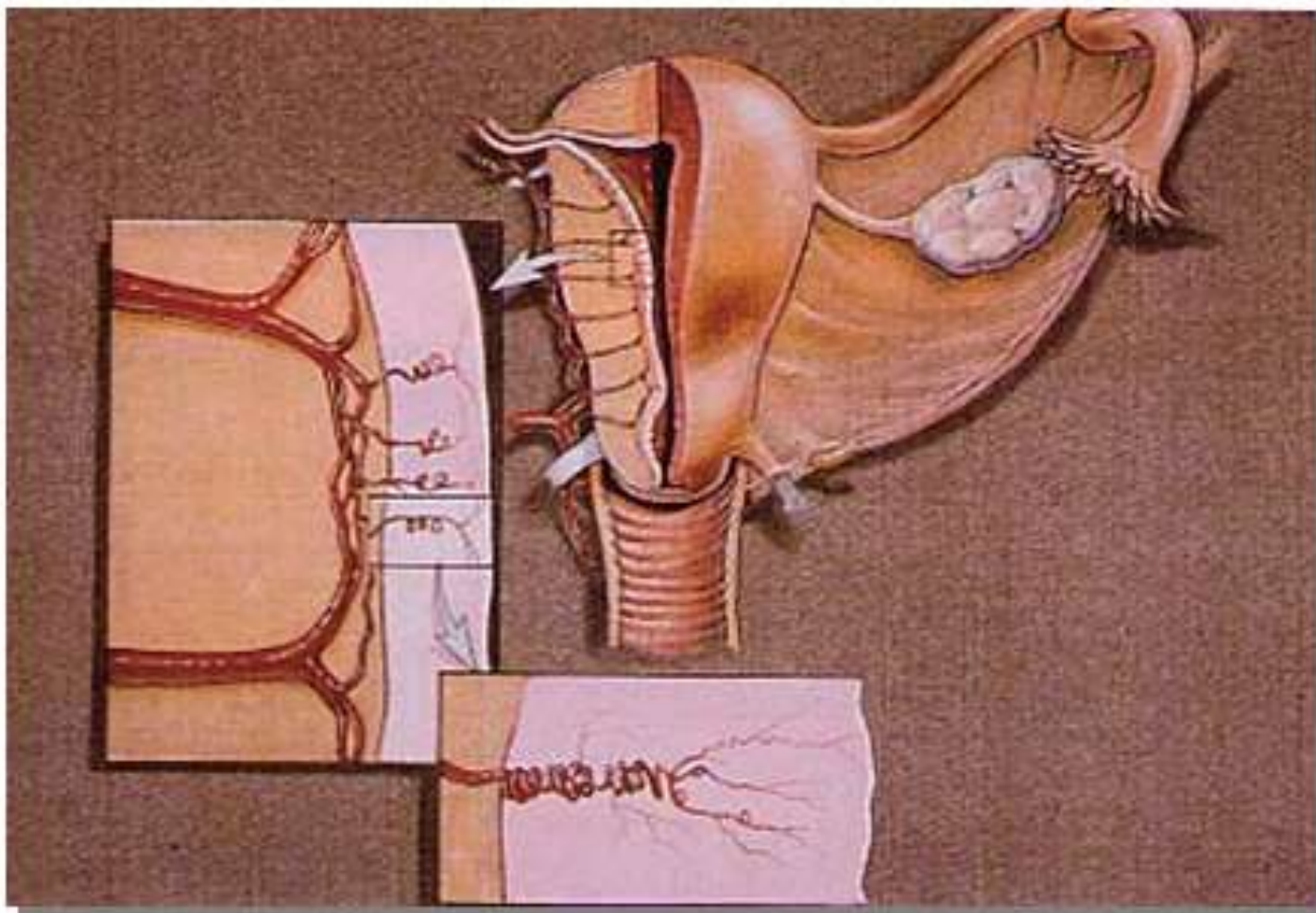
és ez a labilitás lehet a menstruációk változatosságának és a változatos vérzészavarok, rendellenességek magyarázata. A spiral arteries a radialis arteriákból a myometrium belső rétegében erednek (ez a réteg a Junctionalis zóna, a belső myometran réteg)

A radialis ágak az arcuate arteriákból mely a stratum vasculare-t hozza létre a Myometrium külső rétegében.

A radialis ágakból a spirálisok mellett kis basalis arteriák is erednek, melyek az endometrium basalis rétegét táplálják, s a menses után a regenerációban játszanak szerepet

A spirális erekből végül kis seprűszerű kiserek ágaznak a felszínes réteg ellátására

## Az uterus vérellátása, a spirális arteriák rendszere



## **Functio**

Az endometrium és myometrium ciklusos változásait a

steroid hormonok,

peptidek,

cytokinek,

prostaglandinok    komplex és finom egyensúlya vezényli

A myometrium és endometrium steroid hormon függése ( a struktúra és functio irányítása ) nemcsak a nyálkahártya mirigyrendszerére, hanem a stromára ( erek, nyirokerek, kötőszöveti sejtek, rostok stb.) is kiterjed.

- A vérzésért a steroid hormonok és vascularis rendszer (Junctionalis zóna)
- A secretumért ( beágyzódó pete táplálása) a steroid függő mirigysejtek
- A petesejt immunológiai védelméért a steroid hormon függő sejtek és decidua
- Az implantatióért a steroid függő decidua ( átalakult fibroblast) stroma sejtek
- A pete táplálásáért a remodellizálódott spirális erek

és még további számos faktor, peptidek, cytokinek, prostaglandinok stb. felelősek



## **Vascular biology; endometrial vasculature.**

A humán endometrium menstruációs ciklus alatti fiziológiás változását egyebek között a steroidhormonok által kontrollált vascularis rendszer változásai követik, melynek egyes lépései az

**Angiogenesis** (új erek kialakulása)

**Arteriogenesis** (a simaizom elemek beépülése a kapillarisok falába)

**Lymphangiogenesis** (új nyirokerek kialakulása)

Ezen folyamatok klinikai jelentőséggel bírnak  
a sebgyógyulásban  
tumor növekedésben

De jelentős szerepet játszanak egyes nőgyógyászati kórképekben mint  
**endometrial hyperplasia, cancer, endometriosis, adenomyosis, menorrhagia  
és megvonásos vérzés.**

Fenti állapotok az egészségügyi ellátásra komoly teherként nehezedik, ugyanakkor a nők életminőségét is jelentősen befolyásolják

A méh anatómiai felépítése (az anatómiai leírások szerint)

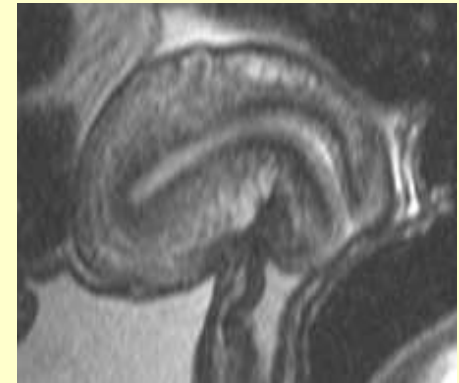
endometrium  
myometrium  
perimetrium



Az uterus korábbi elképzelésektől eltérően nem homogen izom-szövetből áll, melynek belfelszínét nyálkahártya fedi, hanem zonalis felépítésű szerv

A zonalis szerkezetet MR vizsgálattal elsőként Hricak írta le (1983)  
Reproduktív korú nők uterus falában T2 MR felvételeken 3 jól elkülöníthető réteg azonosítható

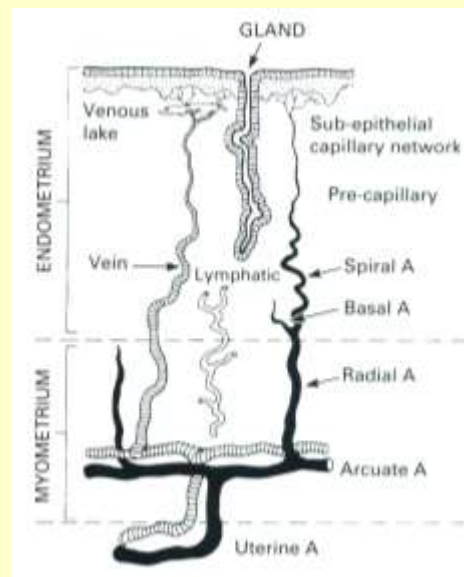
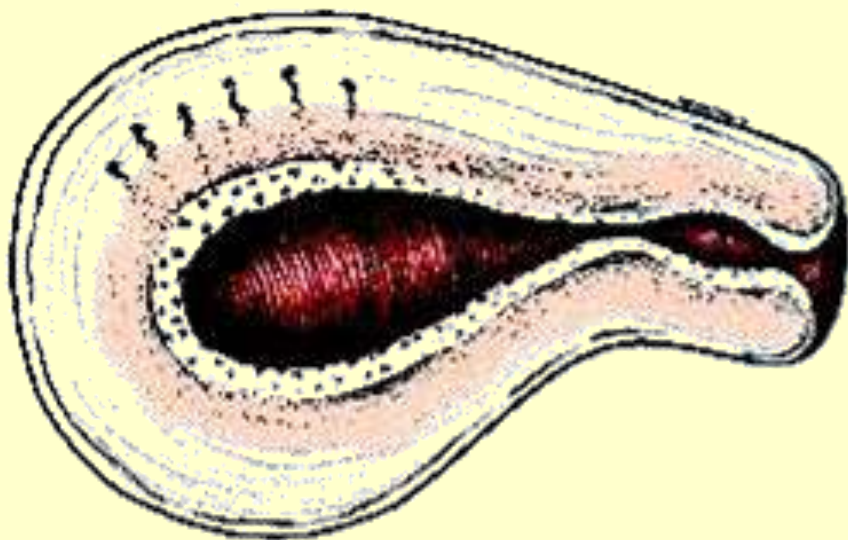
- magas jelintenzitású endometrium csík
- alacsony jelintenzitású belső subendometrialis más néven junctionalis zóna (JZ)
- közepes jelintenzitású külső myometran zóna
- A JZ követi a ciklus és életkor hormonszint változásait



## A myometrium belső (JZ) és külső myometran rétege az alábbiakban különbözik

- nagyobb nuclearis terület / egységnyi terület
- csökkent extracellularis matrix / egységnyi térfogat
- alacsonyabb folyadék/víz tartalom

A **funkcionalis** réteg anatómiai jellegzetessége a **spirális arteriák** rendszere



## Alapvető funkciók:

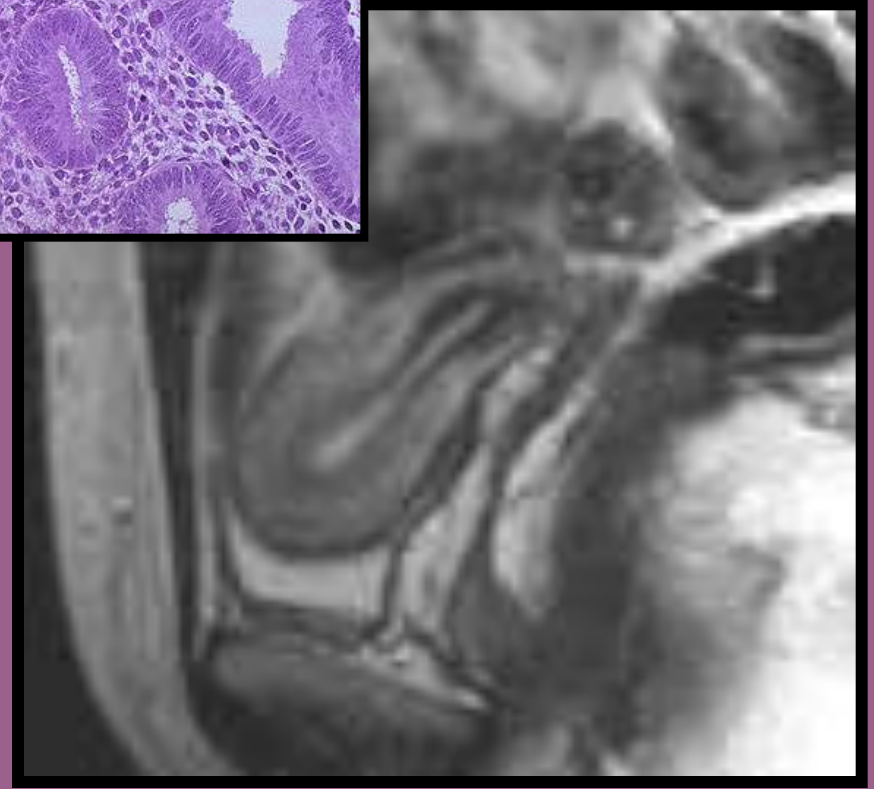
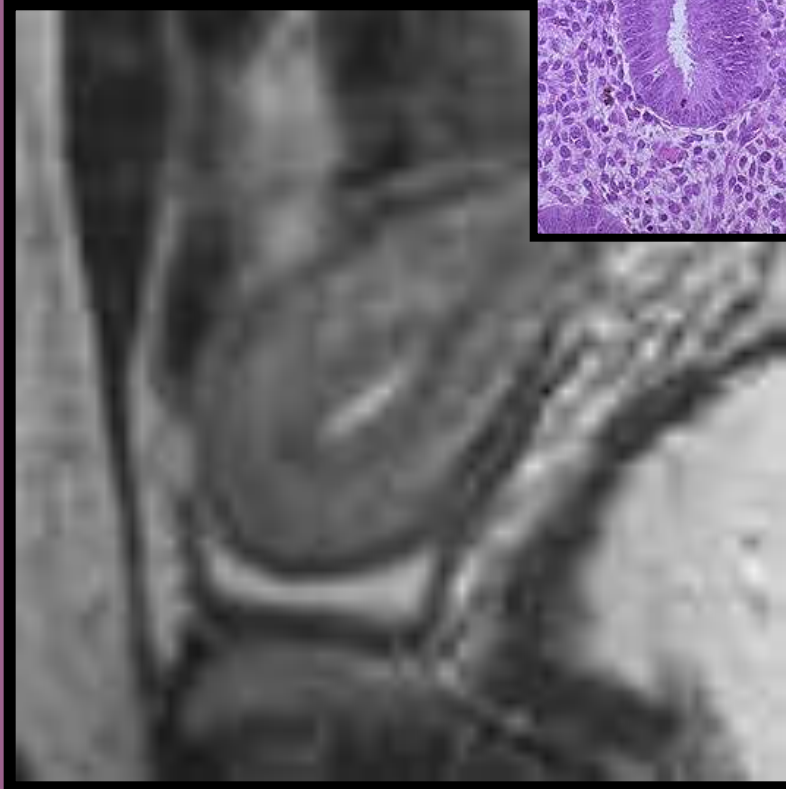
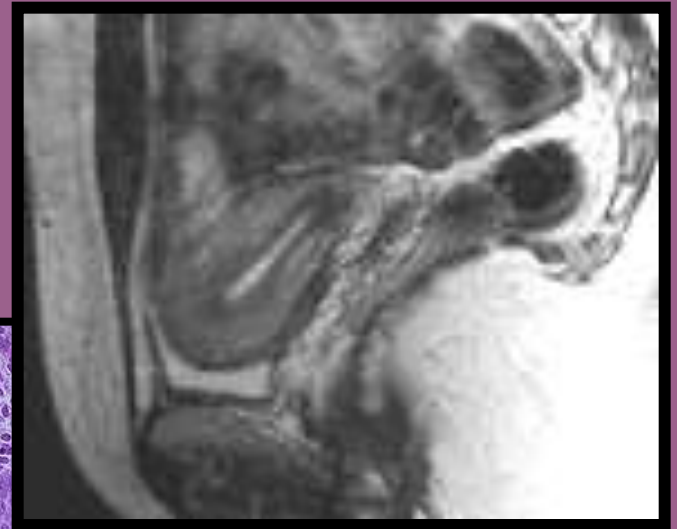
1. Az uterus contractióinak beindítása, koordinálása (pacemaker-functio), sperma transport (cervix---fundus) menstruatiós váladék kiürülése (fundus---cervix irányú contractiók)
2. szabályos menstruatio (spiralis erek)
3. Terhességben implantatio, placentatio, trophoblast invasio, spiralis arteriák, vénák remodellisatioja, s ezáltal a placenta alacsony resistenciájú, folyamatos perfuziójának biztosítása.

KK.

Uterus szerkezete szabályos

JZ egyenletes

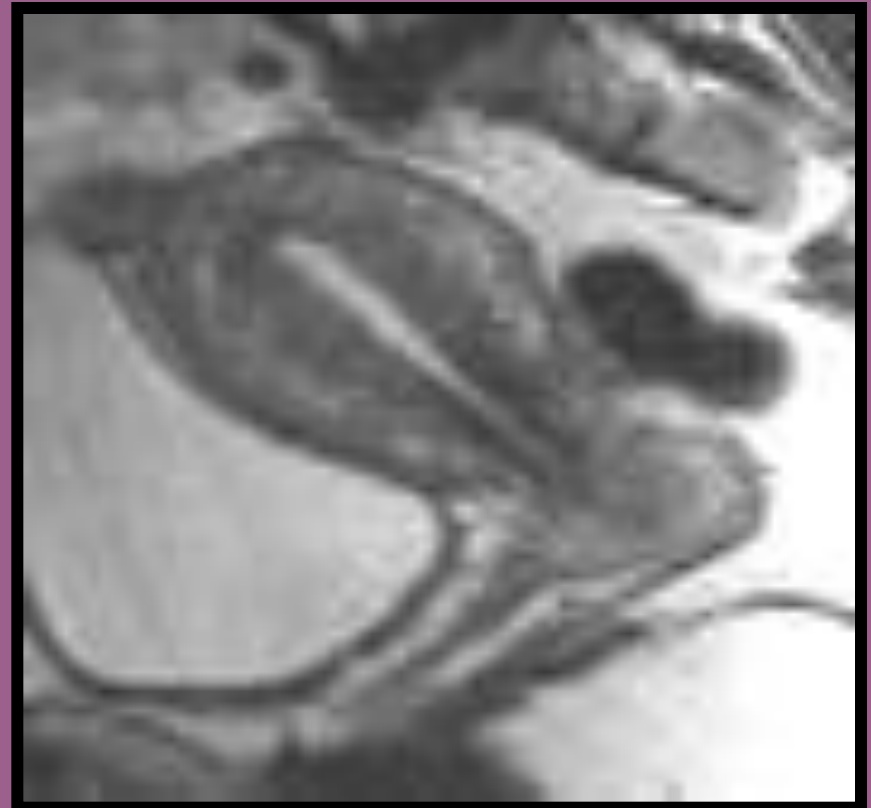
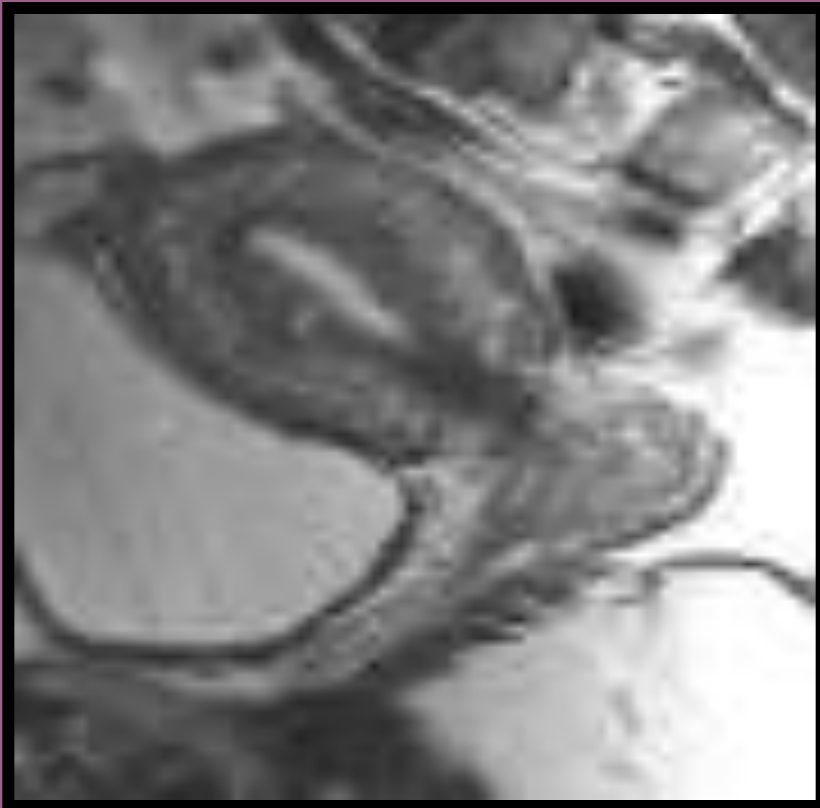
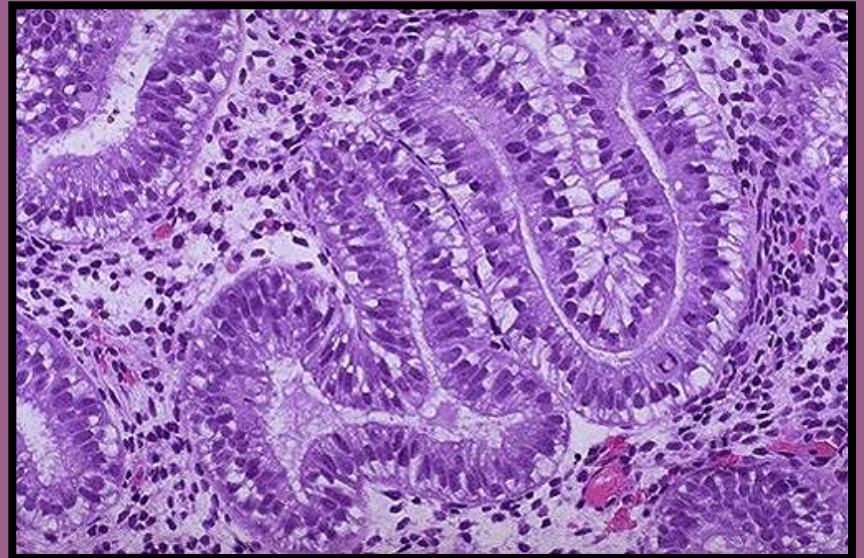
Nyálkahártya vékony  
ciklus 6. napja





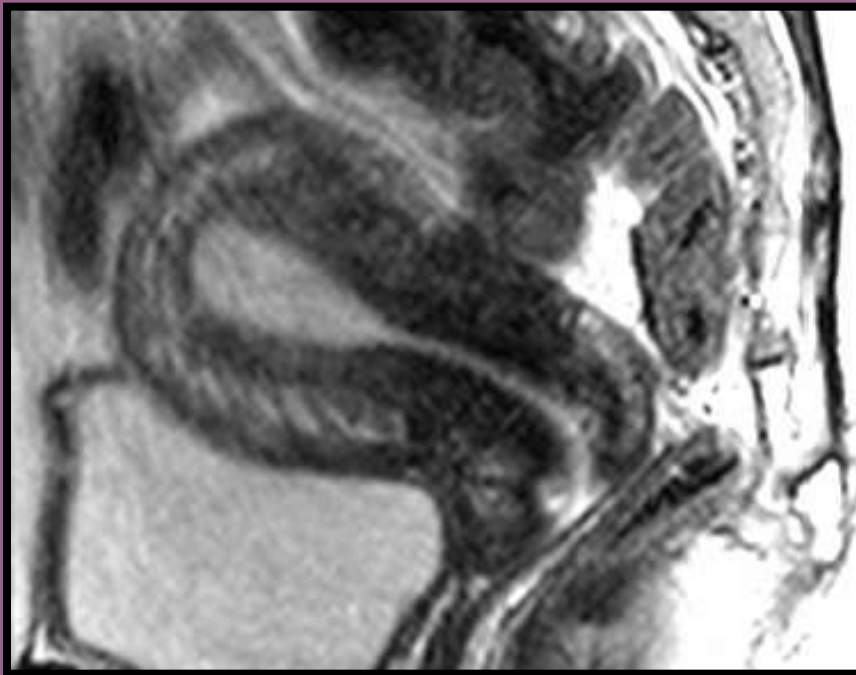
SL.

Secretios phasisú endometrium

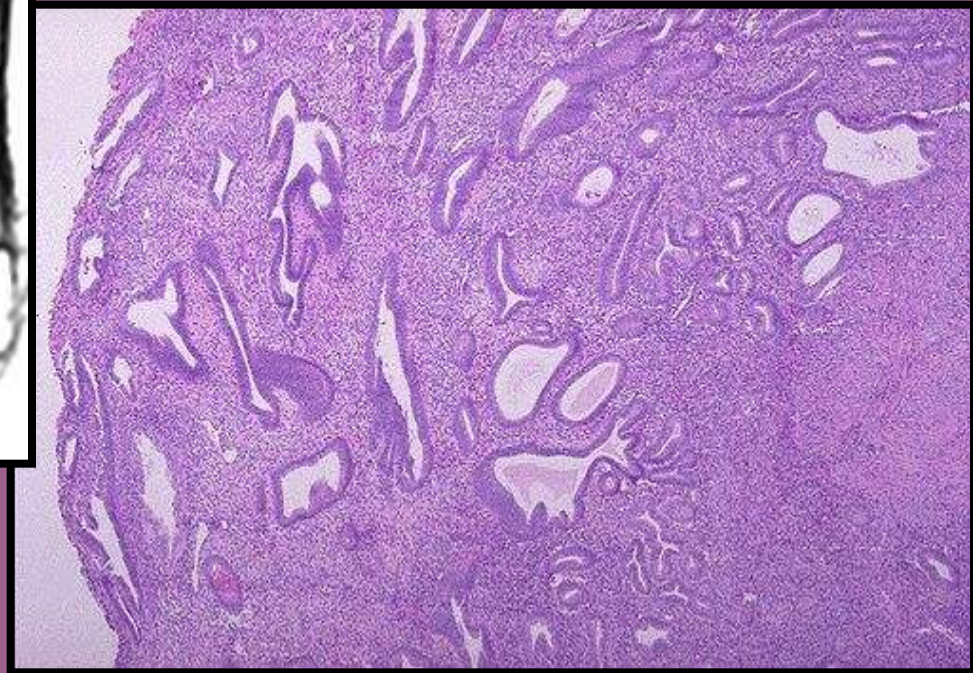


# Hyperplasia endometrii

Perimenopausalis kórkép, tartós oestrogen hatás

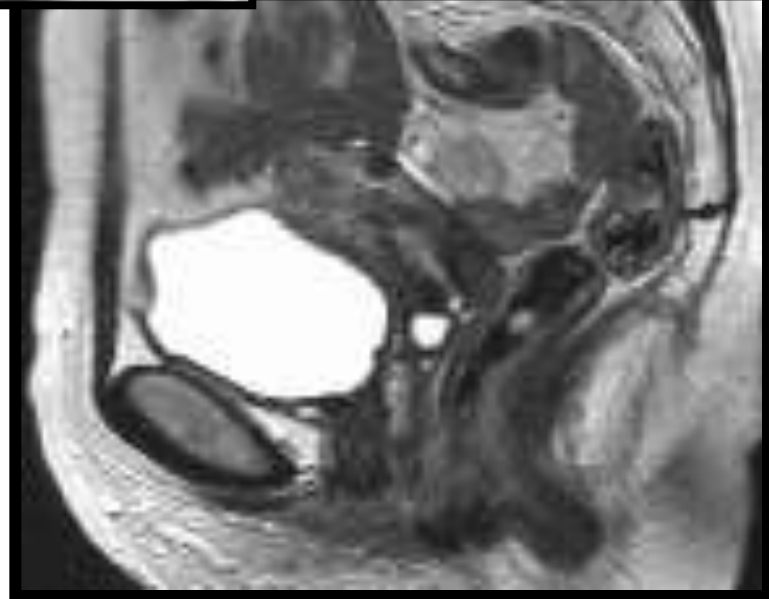
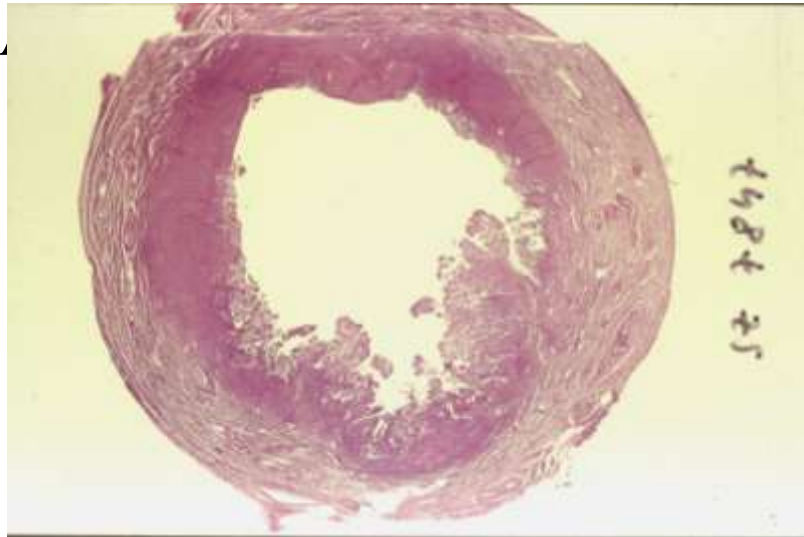
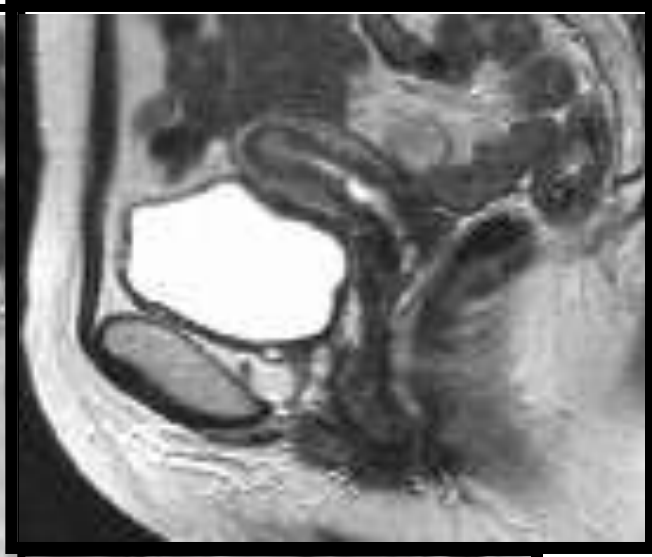


Hyperplasia glandularis cystica endometrii





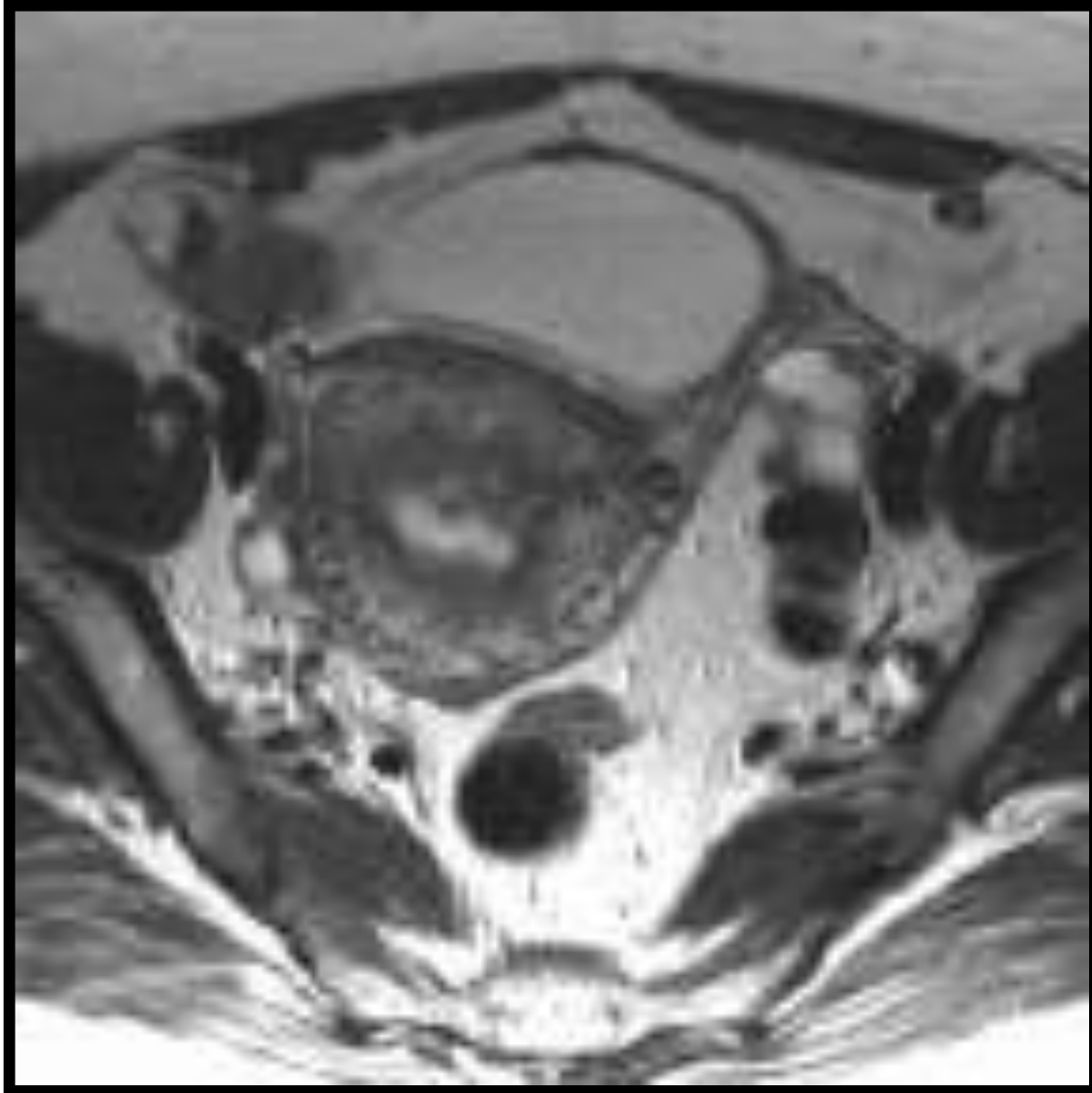
# Endometrium carcinoma JZ-t deformálja, infiltrálja, staging





# Sz. L. JZ egyenetlen alapú, adenomyosis superficialis

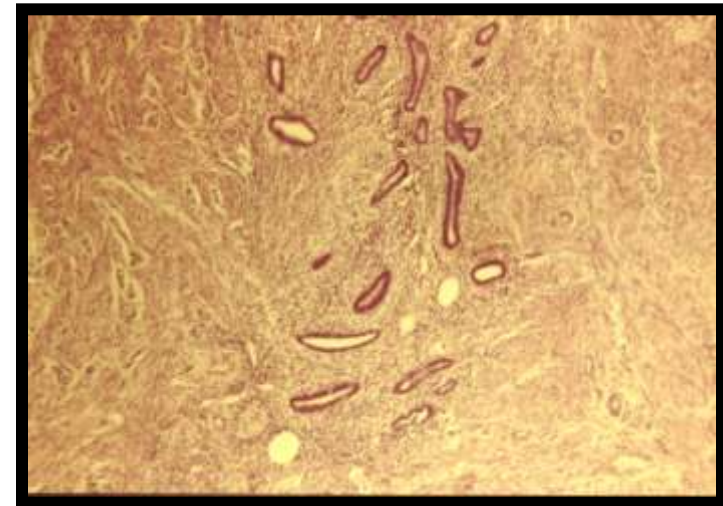
A perimetriumban futó erek metszetei felismerhetők



28-30 % gyakoriság műtétes  
nyagon

tünetek:menorrhagia

dysmenorrhoea



## Adenomyosis

superficialis ( eltáv.uterusok cca 30 %-a)

diffúz ( az adenomyosisok nem több mint 3 %-a)

Az uterus falának megvastagodását, a JZ irregularis megvastagodását a diffúz adenomyosis ( adenomyoma) MR kritériumának tekintjük

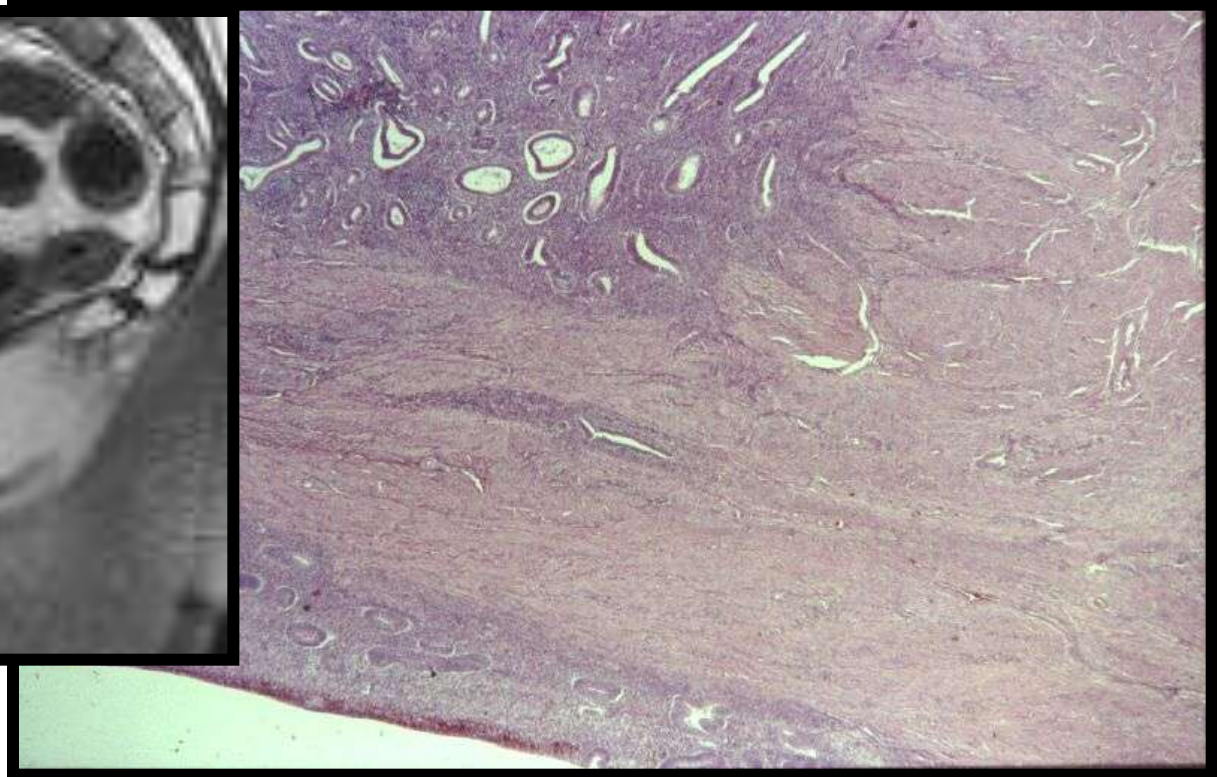
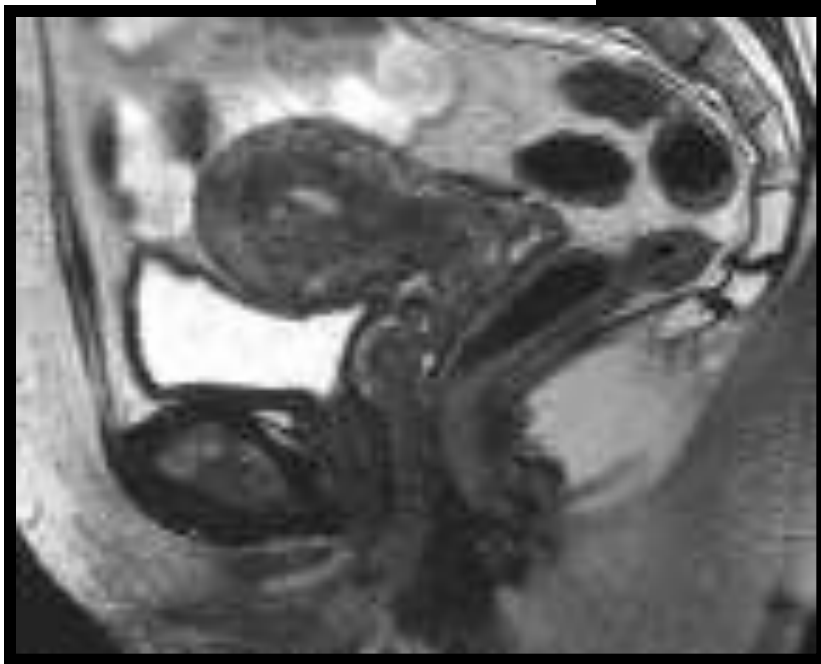
AM dichotomiás ( két lépcsős ) kórkép

1) belső myometran architectura és functio disruptioja

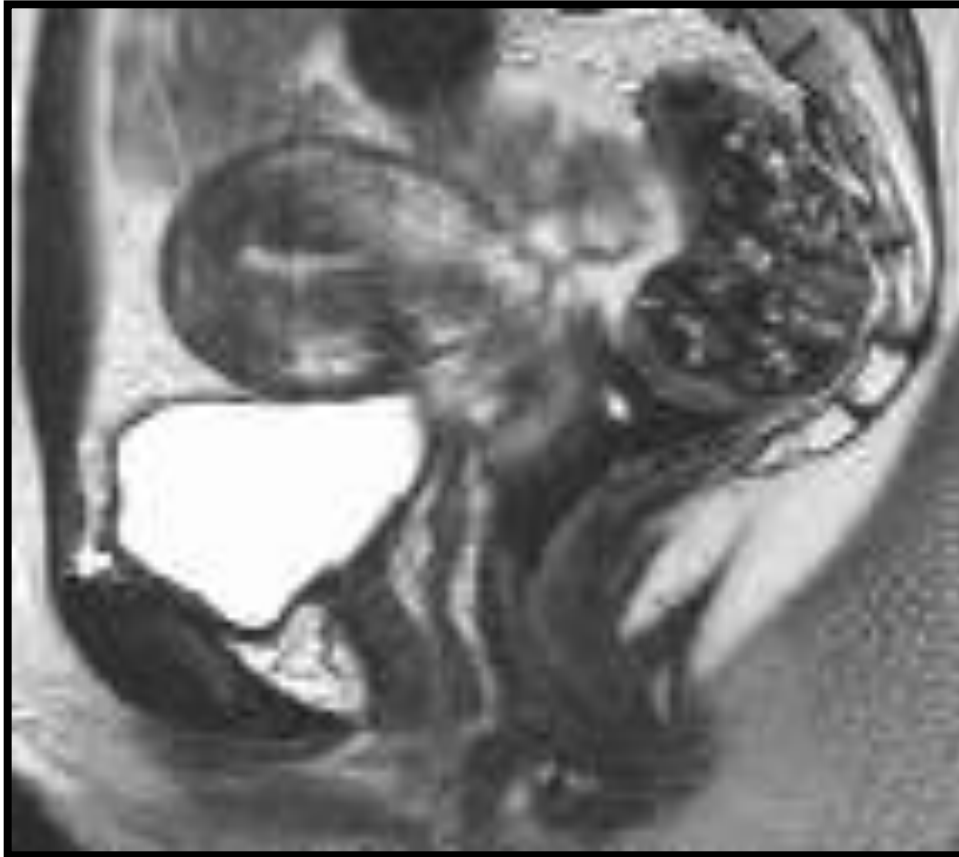
2) endometrialis elemek myometran invasioja

Ez a hypothesis **az adenomyosist tipusosan JZ kórképnek** tartja, s egyben magyarázza a superficialis adenomyosis magas incidenciáját **menorrhagia** (ciklustartó, igen erős vérzés) esetén

# Adenomyosis superficialis



# Adenomyoma ( adenomyosis diffusa)

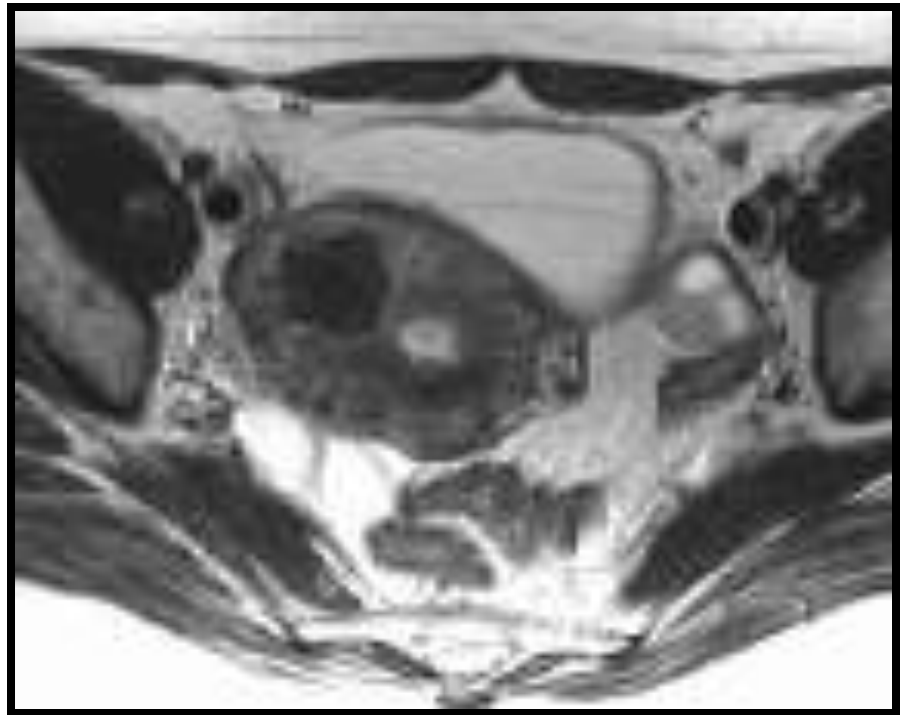


# Myoma corporis uteri II:

K.-né B.K. sag. T2



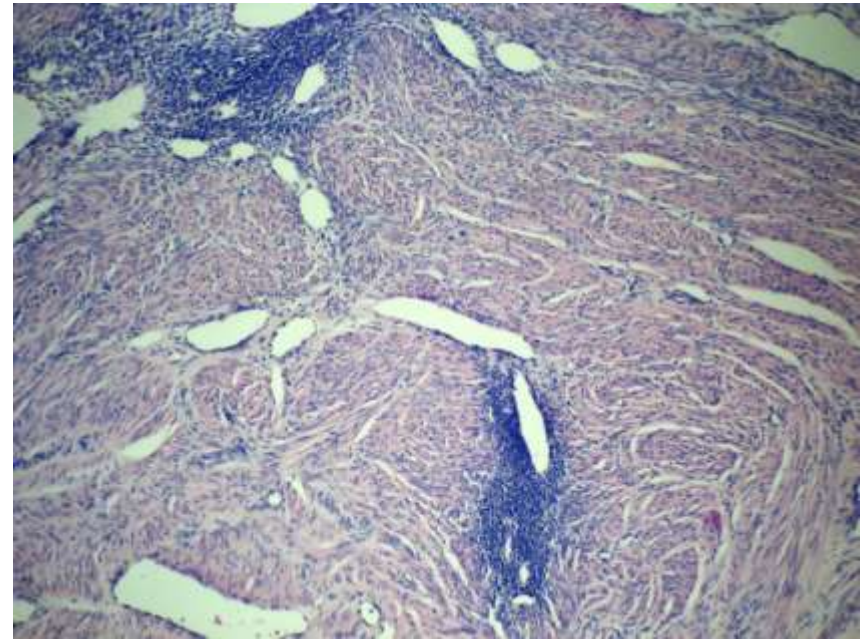
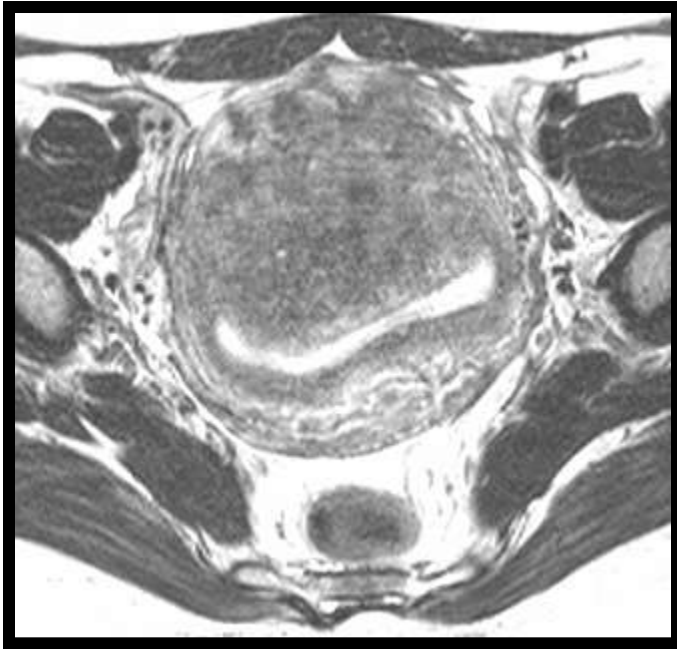
M.I. ax. T2



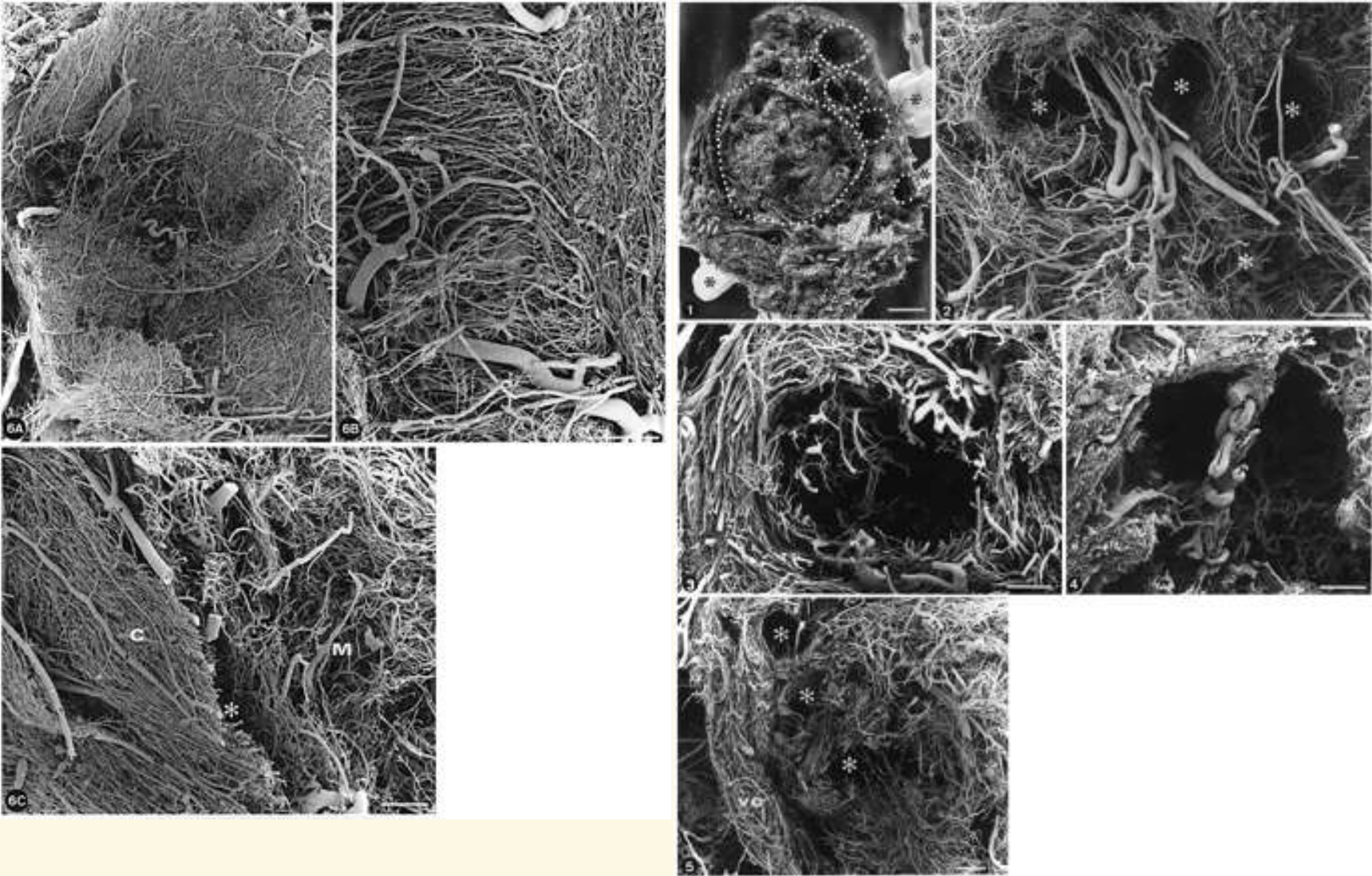


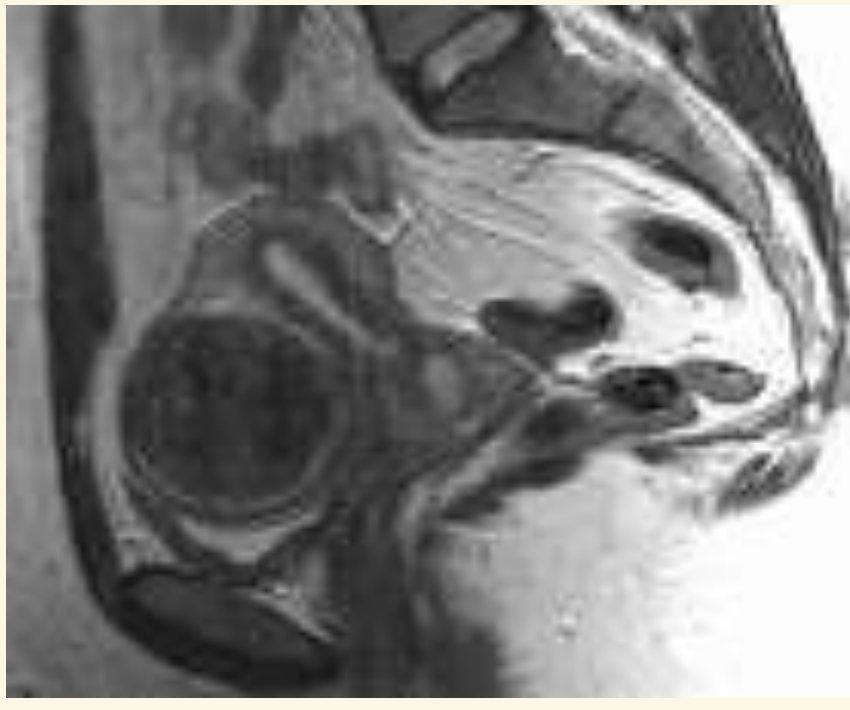
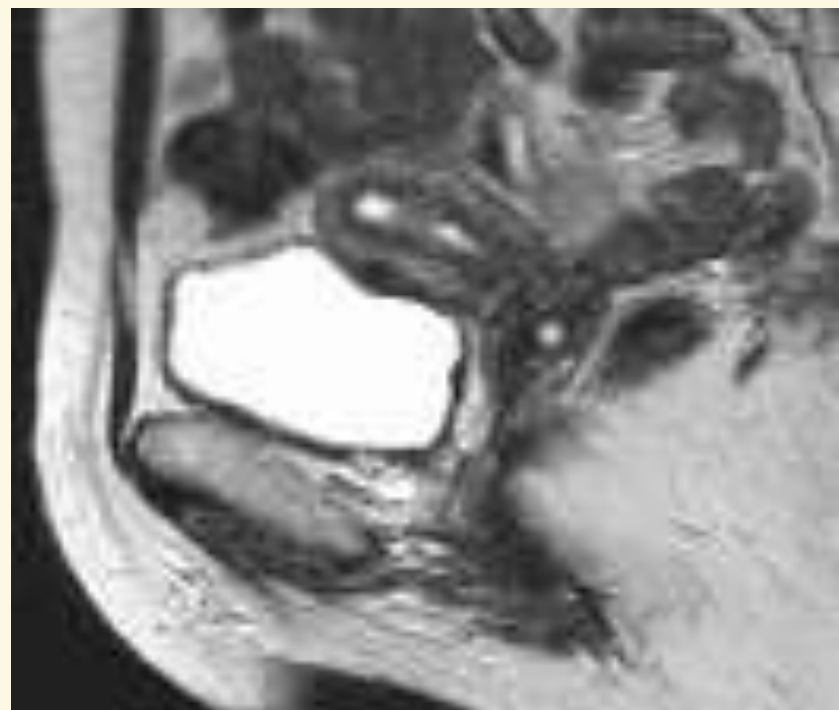
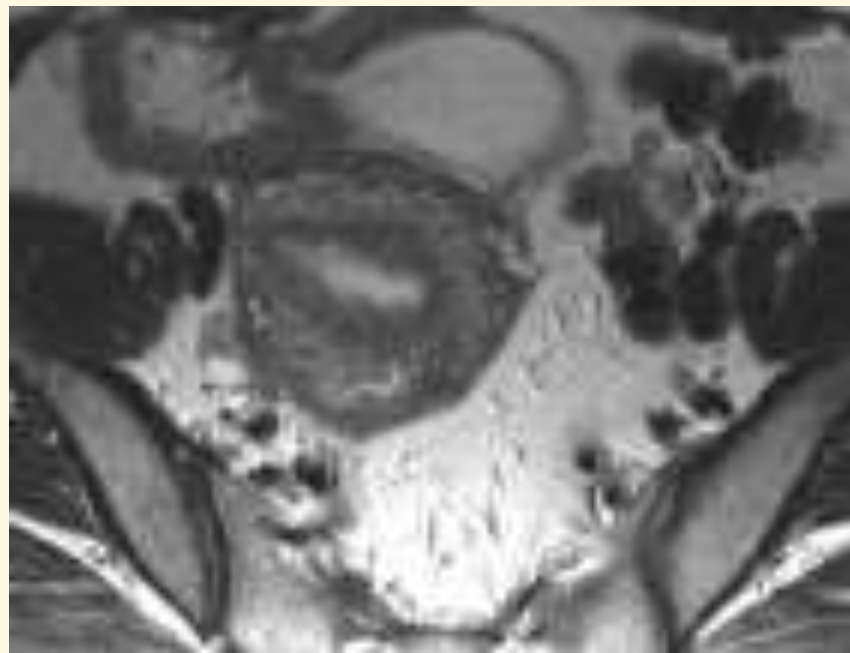
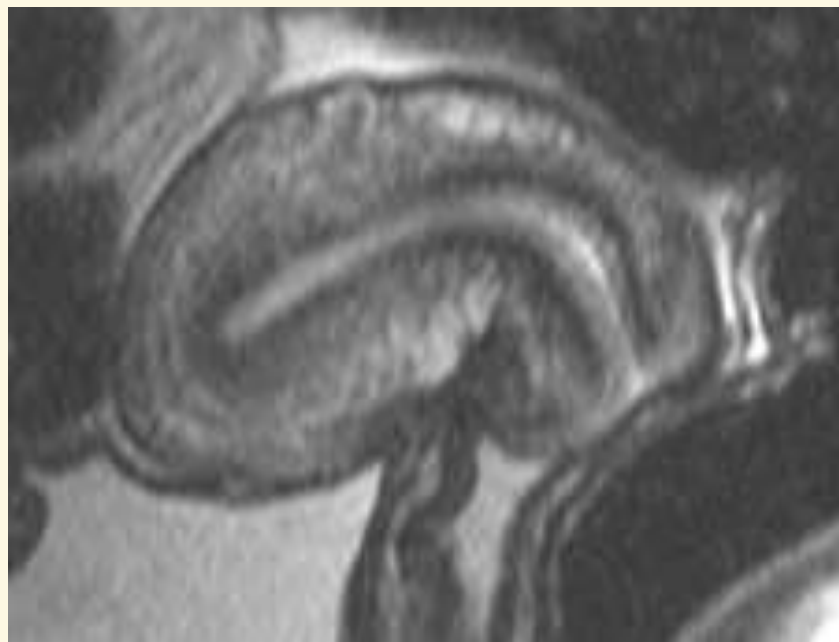
Myoma corporis uteri III.  
N-né M.Zs.

JZ az uterus hátsó falán megtartott  
melső falon nem azonosítható  
tünet: menorrhagia

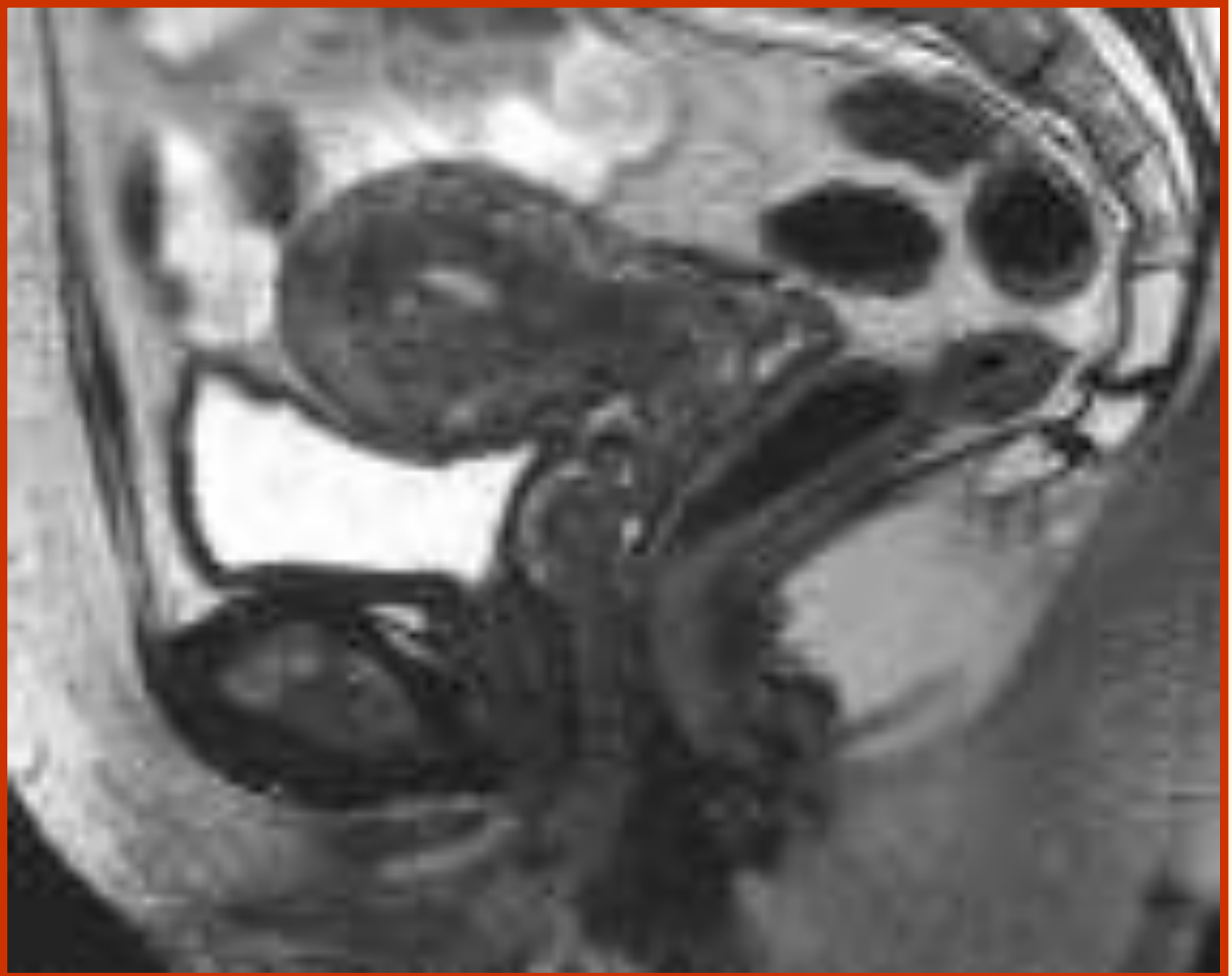


# Myoma érrendszere – korróziós preparátum









**Fenti kórképek tehát igazolt módon alakítják az endometrium szerkezetét, Az ereket tartalmazó junctionalis zónát és ezzel az uterus vascularis rendszerét. A folyamat steroid hormon függő, melyben az oestrogen proliferatív, a gestogen depresszív szerepe bizonyított.**

**A vérzészavarok diagnózisa pontosabb a korábbinál, s a teharpia tekintetében is egyre egyértelműbben állást tudunk foglalni, melyben komoly szerepet kell tulajdonítanunk az OC és LNG-IUS kezelésnek**

**Bizonyított a fenti therapia hatása az oestogen dependens nőgyógyászati Kórképek mint:**

- nőgyógyászati vérzészavarok**
- menorrhagia**
- myoma**
- adenomyosis**
- endometrium hyperplasia benignus formái esetén**

## Vérzészavarok, Menorrhagia // Therapiás lehetőségek

Kezelés egyedi módon a beteg állapota, panaszai, életkora, diagnózis függvénye  
Vaspótlás (Haemoglobin szint ellenőrzése)

Dysfunctionális méhvérezések jól kezelhetők orális, kombinált kontraceptív szerekkel, vagy progeszteron only tablettákkal, hosszú hatású injekció (depoprovera) illetve kitűnő hatású a progeszteron kibocsátó IUS

Dysmenorrhoea esetén antiinflammatorikus gyógyszerek 30-50 %-kal csökkenti a vérzéses panaszokat, illetve a fájdalmat.

Alvadási zavarok esetén Tranexam sav

**Műtétek:** Curettage, Arteria uterina trombosisa

Endometrium ablatio, endometrium resectio

Myomectomy

Hysterectomy

### **Gyógyszeres kezelés**

•Első választási javaslat: LNG- IUS

•Második vonal: Tranexám sav (antifibrinolitikus hatású)

NSAID nonsteroid antiinflammatorikus gyógyszerek

Kombinált orális kontraceptív gyógyszerek, hogy megelőzzék az endometrium proliferációját.

•Harmadik vonalbeli kezelés: orális progesztogén (Noretisteron) az endometrium

Fertilitás, szervmegtartó kezelés

Uterus = Fertilitás ?

Menorrhagia a subfertilitás tünete

Gyógyszeres kezelés az uterus  
vérzészavart kiváltó okát nem  
gyógyítja meg, de a műtét időpontját  
prolongálja,  
vagy a postmenopausában  
szükségtelessé teszi

## WOMEN BEWARE!

DON'T BECOME A STATISTIC!  
NINETY PERCENT OF  
HYSTERECTOMIES ARE  
UNNECESSARY!

SAVE YOURSELF THE TRAUMA  
AND SAY NO!

*Help us to redress the scales of justice by supporting the Campaign against Hysterectomy and Unnecessary Operations on Women. We want an Act of Parliament that will stop the actions of scalpel happy gynaecologists and doctors for good. We want to end unnecessary hysterectomies and the removal of healthy ovaries, unnecessary caesarean sections and unnecessary breast operations. Join us:*

Write for information to PO Box 300,  
Woking, Surrey GU22 0YE,  
Telephone 01483 - 715435, or Fax 01483 - 722446

**CAMPAIGN AGAINST HYSTERECTOMY**

**AND UNNECESSARY OPERATIONS ON WOMEN**

# Oestrogen – függő kórképek gyakorisága és társulása hysterectomiával kezelt betegeink műtéti preparátumának pathológiai vizsgálata alapján

2006 január 1- 2007 augusztus 31

Sopron MJ Városi Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya. Osztályvezető főorvos Dr. Csécsei Károly

|                               |            |                    |                    |
|-------------------------------|------------|--------------------|--------------------|
| <b>Összes beteg</b>           |            | <b>206</b>         |                    |
| <b>Oestrogén függő kórkép</b> |            | <b>179</b>         |                    |
| <b>Myoma uteri</b>            | <b>129</b> | <b>My 71</b>       | <b>My+AM 40</b>    |
|                               |            | <b>My+HPL 18</b>   | <b>My+ECC 9</b>    |
| <b>Adenomyosis</b>            | <b>66</b>  | <b>AM 17</b>       | <b>AM+MY 40</b>    |
|                               |            | <b>AM+HPL 22</b>   | <b>AM+ECC12</b>    |
| <b>Hyperplasia endometrii</b> | <b>33</b>  | <b>HPL 9</b>       | <b>HPL+My 18</b>   |
|                               |            | <b>HPL+ AM 12</b>  | <b>-----</b>       |
| <b>Carcinoma endometrii</b>   | <b>23</b>  | <b>ECC 13</b>      | <b>ECC+My 9</b>    |
|                               |            | <b>ECC+AM 4</b>    | <b>-----</b>       |
| <b>Kórképek</b>               | <b>65</b>  | <b>2 kórkép 56</b> |                    |
| <b>Társulása</b>              |            | <b>3 kórkép 9</b>  | <b>My+AM+HPL 6</b> |
|                               |            |                    | <b>MY+AM+ECC 3</b> |

## Összefoglalás

A nőgyógyászati vérzészavarok - a ritka, szisztémás megbetegedések és véralvadási zavarok kivételével (?)– oestrogen dependens nőgyógyászati kórképek tünete

A nőgyógyászati vérzészavarok, elsősorban a menorrhagia kóroktana és a belső myometrán zóna, másnéven junctionalis zóna rendellenes szerkezetében és funkciójában keresendő

A vérzészavarok pathomechanizmusában domináns szerepet játszik az uterus sajátos érrendszere, az uterus arcuatus és végágai - a felépítésükben és működésükben steroid hormon függő – spiralis arteriák.

Az oestrogen dependens nőgyógyászati kórképekben – myoma, adenomyosis, endometrium hyperplasia, carcinoma – kóros, proliferatív vascularis növekedés, remodellizáció, szabálytalan angio- és vasculogenesis igazolható.

Fenti kórképek mindegyikében kedvező hatású lehet a tartós (alacsony dózisú) gestagen kezelés ( LNG-IUS), és OC vagy tartós per os gestagen adása

## Összefoglalás (folyt.)

További steroid (oestrogen/ progesteron) receptorok felismerése a gyógyszeres fogamzásgátló módszerek további therapiás alkalmazásának lehetőségét jelentik

A gestogen kezelés az oestrogen-dependens nőgyógyászati kórképekben a műtéti kezelés alternatívája lehet

Köszönöm a figyelmet



CONTINUOUS, LOW-DOSE PROGESTINS offer safe, discrete, and highly effective contraception.

Currently available forms include Mirena (Schering, Berlin, Germany), an intrauterine device that releases levonorgestrel for a period of 5 yr; Depo-Provera (Pharmacia/Upjohn Company, Kalamazoo, MI), an injectable form of medroxyprogesterone acetate that persists for 3 months; and Implanon (Organon, Oss, NL), a newly available, single implantable rod providing continuous release of etonogestrel over a 3-yr period. Implanon is a highly effective and popular contraceptive in Europe, Asia, and Australasia because it is easy to insert and remove, making it ideally suited for use by women with limited access to trained medical personnel.

These agents can be used safely during lactation and among patients with contraindications to estrogen use. Unfortunately, long-term progestin-only contraceptives (LTPOCs) lead to irregular uterine bleeding in the majority of users. Bleeding disturbances are the main reason for discontinuation of therapy and dissuade others from initiating these contraceptives (1, 2). Therapeutic options are largely restricted to use of supplemental estrogens that are only beneficial for the duration of concomitant use (3).