

Nenormalna krvarenja iz maternice

NKM / AUB

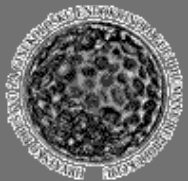
Abnormal uterine bleeding

SMJERNICE

Prof. dr.sc.Velimir Šimunić

Medicinski fakultet u Zagrebu
Poliklinika IVF

Brijuni, 2015.

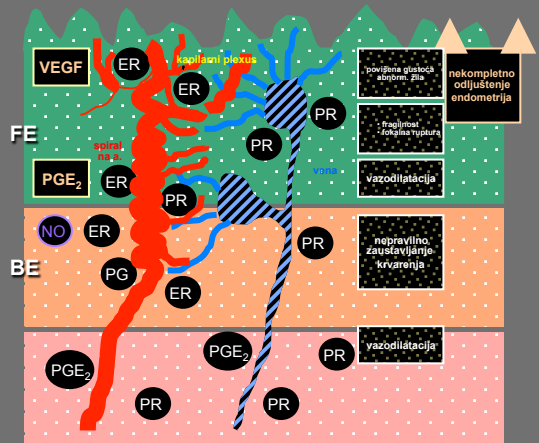


HRVATSKO DRUŠTVO ZA GINEKOLOŠKU
ENDOKRINOLOGIJU I HUMANU REPRODUKCIJU

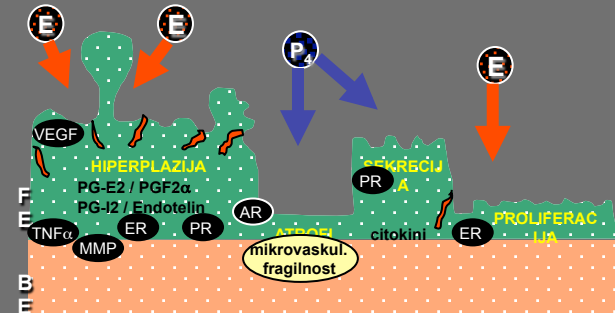
HRVATSKO DRUŠTVO ZA
GINEKOLOGIJU I OPSTETRICIJU



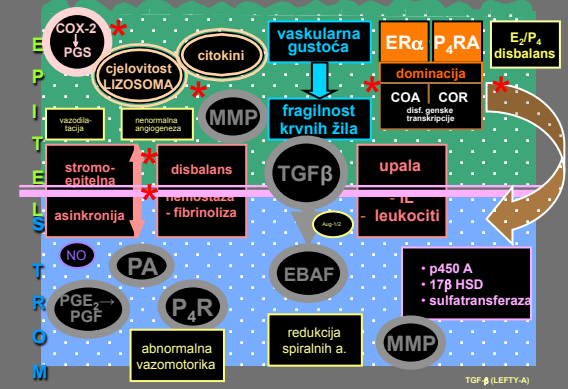
Patofiziologija: heterogenost poremećaja



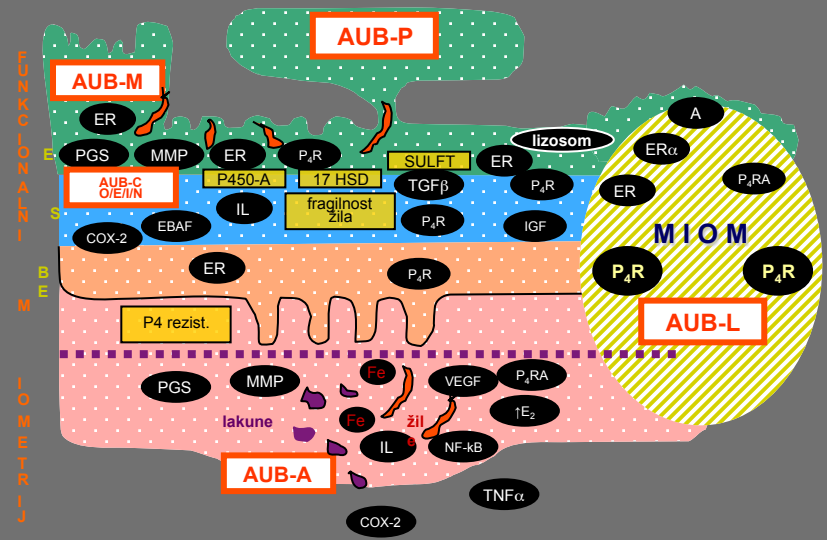
vazoaktivne promjene



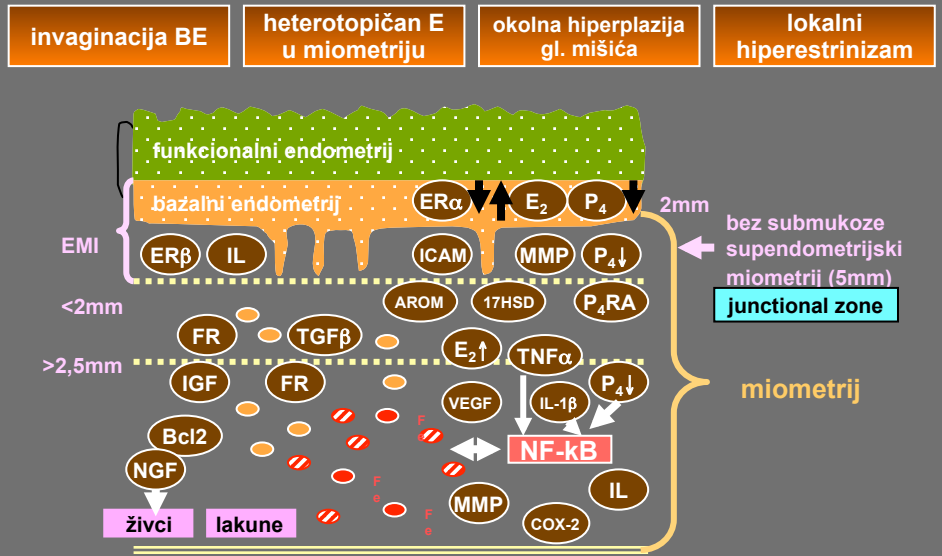
fokalne različitosti



molekularne promjene



AUB - strukturalna



adenomioza

Nenormalna krvarenja iz maternice – najčešći problem u ginekologiji

* **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, menorigija,
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)

P **A** **L** **M**

-

C **O** **E** **I** **N**

- **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



PALM

strukturne – organske promjene maternice

P - polip

A - adenomioza

L – leiomioma

M – premaligne i maligne lezije
endometrija

- vizualna dijagnostika
- PHD

AUB-P / NKM-P: polipi endometrija

- stroma, bazalni i funkcionalni endometrij, žila
- solitarni / pedunkularni
- funkcionalis – out of phase / ↑ ekspresija ER i PR
- slabiji odgovor na cikličke hormone / ↑ glikodelin

Incidencija

- reprodukcijska dob 6-20%
- premenopauza 10-30%

Povezanost

- AUB 30% - IMB
- kiretaža 20%
- endometrioza 30%
- tamoksifen

PHD

1/2 ⊕

Veličina \bar{x}

- neplodnost 1,6cm
 - AUB 3,4cm
- IMB / BTB
- < 10 mm ⇒ 70% regresija
> 15 mm ⇒ ne regrediraju

Dijagnostika

- UZV, 3D UZV, CD-UZV, sono HSG (SIS)
- histeroskopija

AUB-A / NKM-A: adenomioza

adenomioza

- multipare → 80%
- opća populacija → 5%
- žene > 40 g. → 20-30%

dijagnoza

- anamneza / pregled
- UZV / 3D / CD
- MR
- histeroskopija - biopsija

POS LJEDICE

- **NKM / AUB 50-60% / HMB 20%**
- zdjelična bol 20-30%
- neplodnost 40-50%
- dismenoreja 20-30%

AUB-L / NKM-L: leiomioma

- benigni monoklonalni tm glatkih m.st.
- incidencija – 30-40% / do 70%

• Hormonska ovisnost

- primarno o progesteronu
- E2 / P4 odnosu
- dominacija ER- α i PR-A
- izravni mitogeni FSH, LH, PRL

• Citokini i FR

- deficit vit. D

- disfunkcija pokrovnog endometrija \Rightarrow hiperplazija, angiogeneza

• Dijagnoza

- pregled, UZV, 3D
- sono HSG
- HSC
- MR

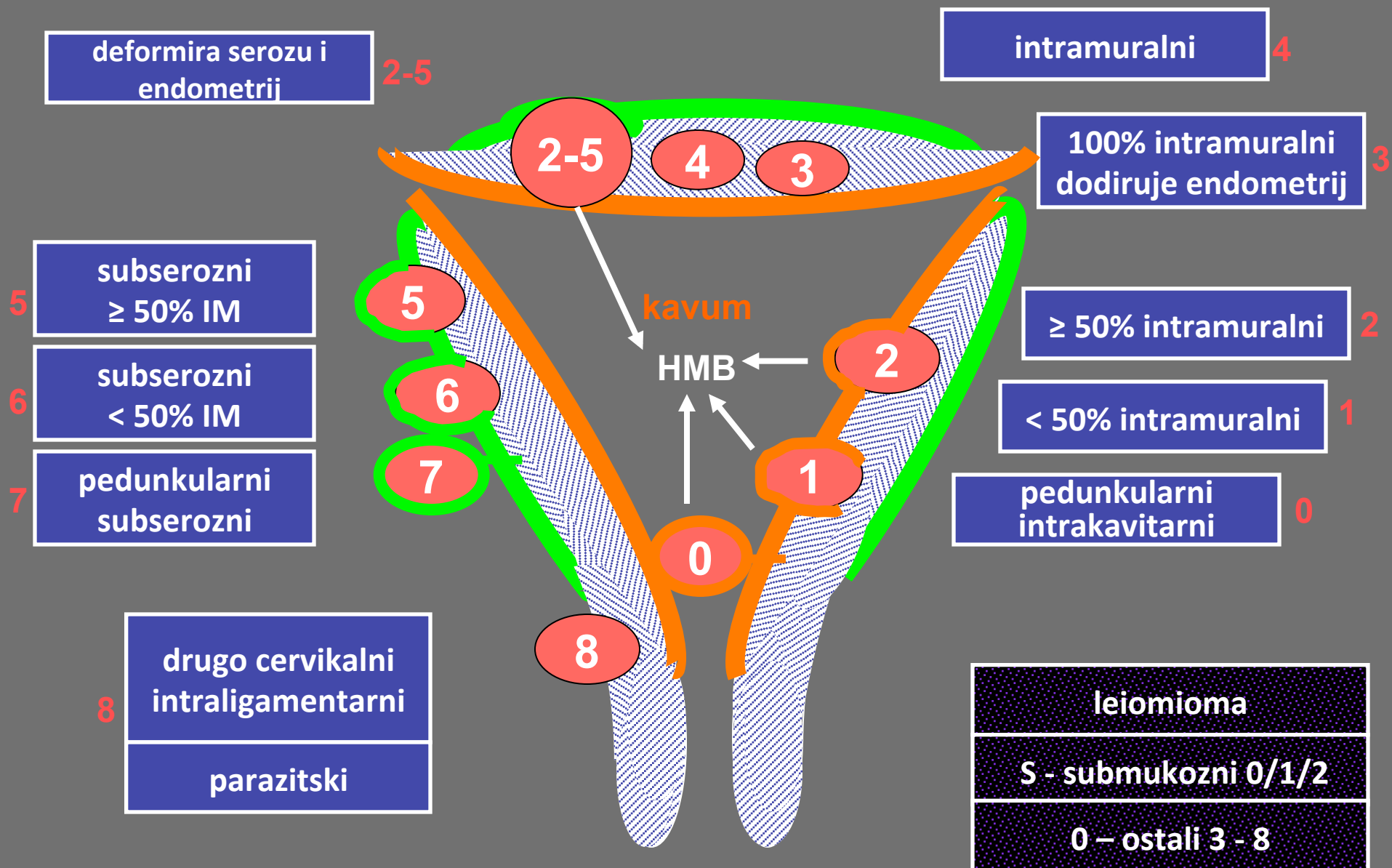
Junctional zone

AUB – 30% (HMB 15%)

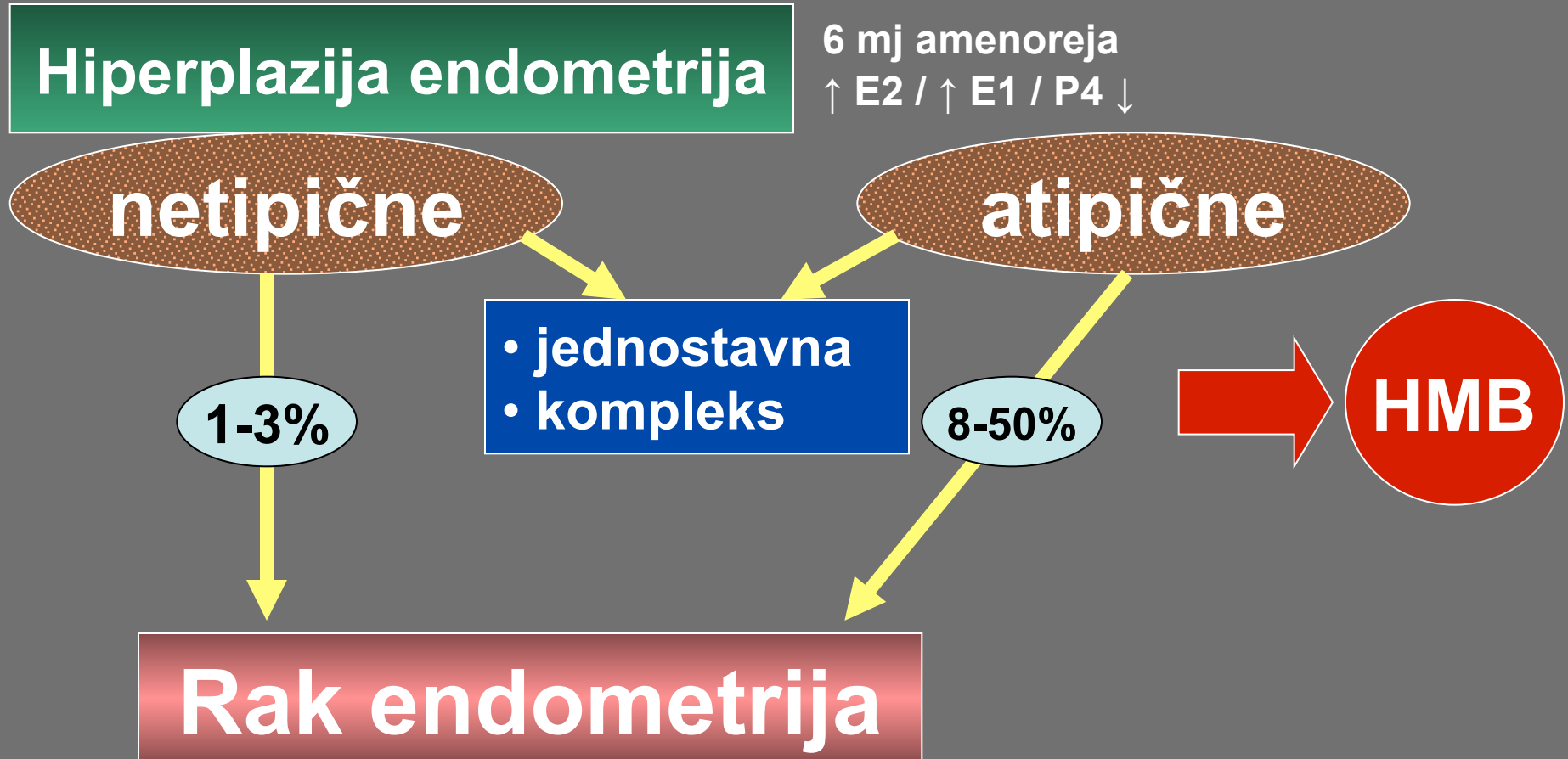
Klasifikacija

- primarna – simptomatski / asimpt.
- sekundarna – dodiruje endometriju – S
 - ne dodiruje – O
- tercijarna
 - S 0,1,2
 - O 3,4,5,6,7,8,2-5

Tercijarna klasifikacija mioma



AUB-M / NKM-M: premaligne i maligne promjene endometrija



Nenormalna krvarenja iz maternice: AUB: nestrukturna

C O E I N

Coagulopatije

Ovulacijska

Endometrijska

Iatrogena

Nedefinirana

disfunkcijska

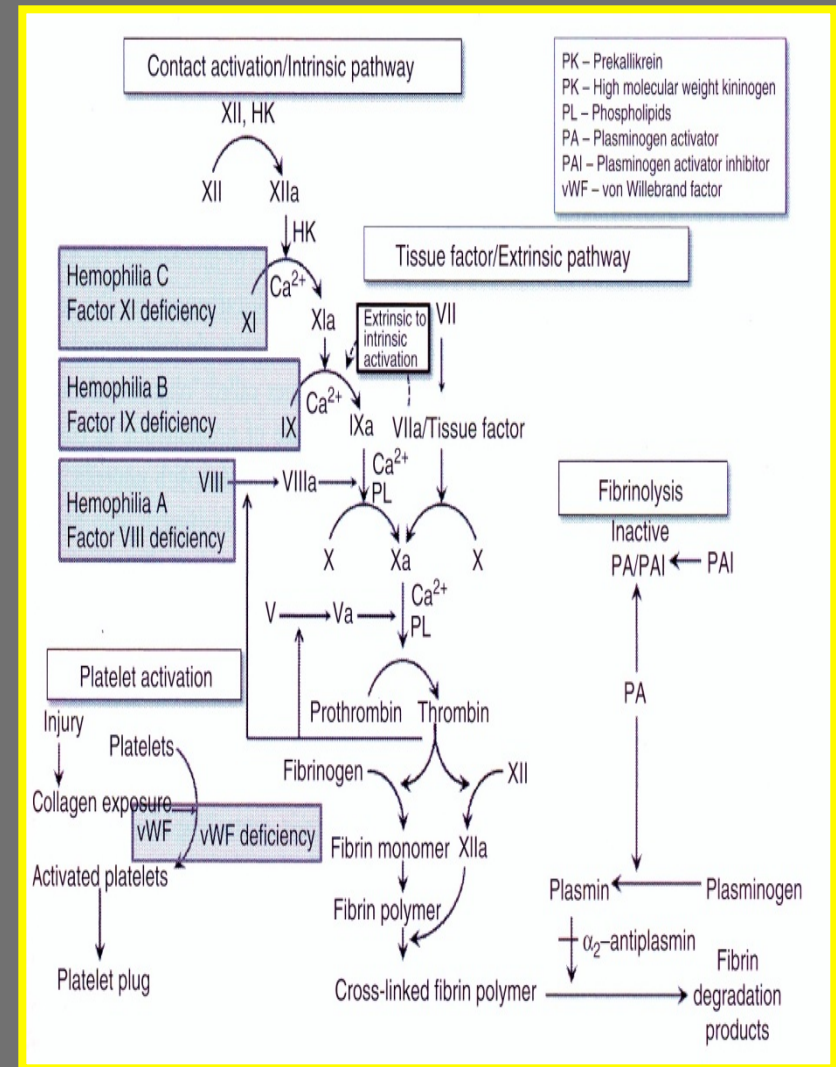
AUB-C: koagulopatije

- uglavnom kao HMB-C

- urođene
- stečene
- jatrogene (AUB-I)

- 20% juvenilnih HMB
- 13% svih HMB

- 11% HMB – v.Wilebrand
 - tip 1 (60-80%) → HMB
 - tip 2 – modrice
 - tip 3 – obilno k. uz povredu



AUB-O: disfunkcija ovulacija

- najčešće AUB – 70%
 - kronične
 - hitne

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

AUB-E: endometrijski uzroci

→ ovulacije / nemaju koagulopatije ni organske uzroke

- lokalne molekularne promjene
- poremećena vazokonstrikcija
- pojačana fibrinoliza
- genetski čimbenici
 - EBAF / LEFTY-A

→ izostaju fiziološke promjene – menstruacija
→ AUB-E (IMB) → HMB-E



ranije ovulacijska DUB

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

AUB-N: neklasificirana

- često su HMB

- arterio-venozne malformacije
- površne žile tanke stijenke – fragilne
- poslije traume – kirurgija, kiretaža
- kronični endometritis – poremećaj angiogeneze
 - IMB
 - HMB

nenormalna krvarenja iz uterusa
3 razine dijagnostike

subjektivna
ocjena

objektivna
ocjena

dob
BMI

primarna obrada

anamneza

ginekološki
pregled
PAPA

HCG

UZV

KKS

sekundarna obrada

sono HSG

upala
C / E

testovi
anemije

koagulacija

P₄
tiroideja

testovi
jetre

trombofilije

tercijarna obrada

biopsija

frakc.
kiretaža

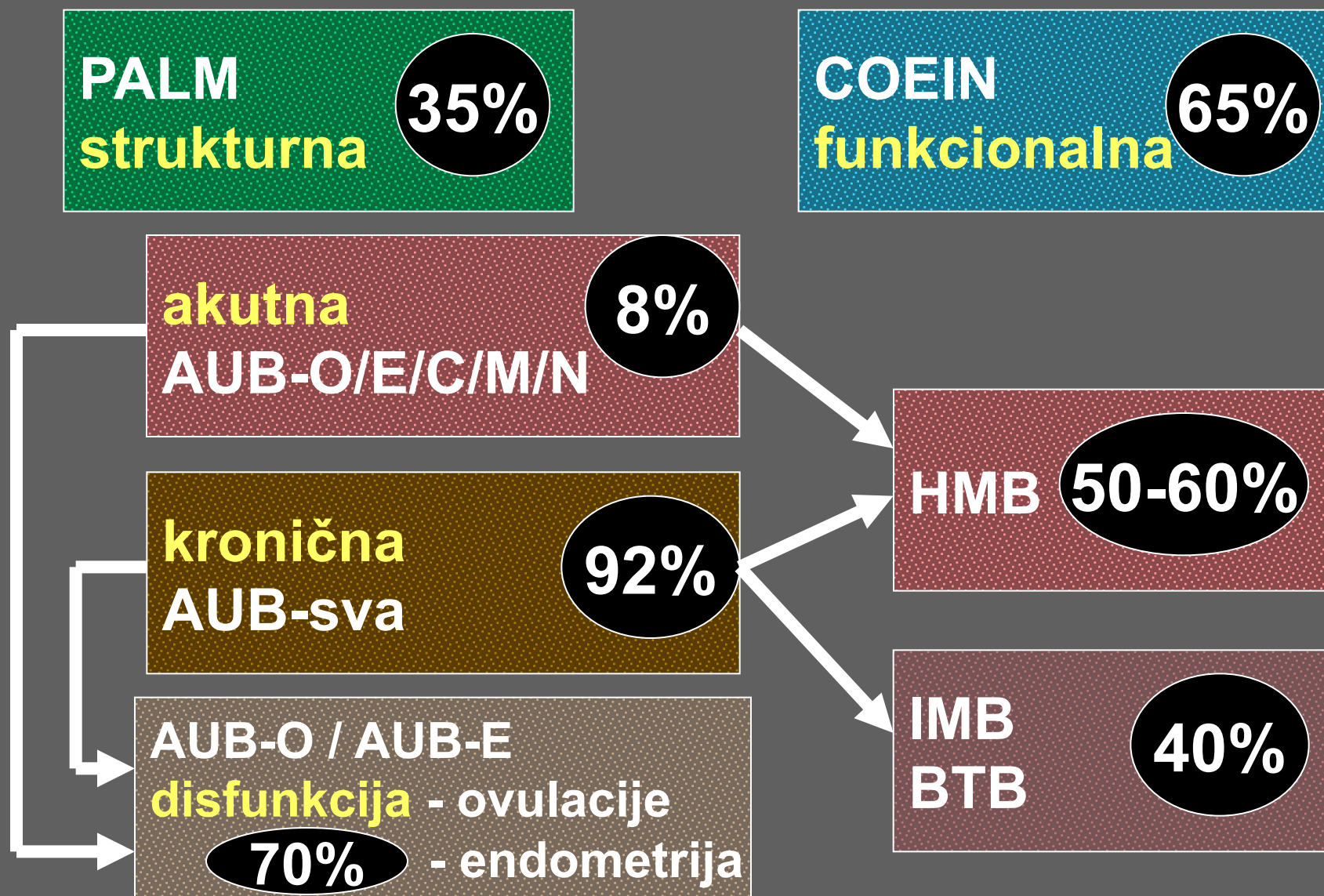
histeroskopija

MR

T
E
R
A
P
I
J
A

A

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

Abnormal uterine bleeding - AUB:postupak

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
- MR
- HSC

disfunkcijsko
AUB-C/O/E

medikamentno
liječenje

organsko
AUB PALM-IN

kirurško
liječenje

Nenormalna krvarenja iz maternice: akutna – medikamentno 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

- E₂V+DNG
- produženi režim

Dydrogesteron

- kontinuirano
- ciklički
- 20-30 mg/dn

Provera

- kontinuirano
- ciklički
- 10-20 mg/dn

LNG - IUS

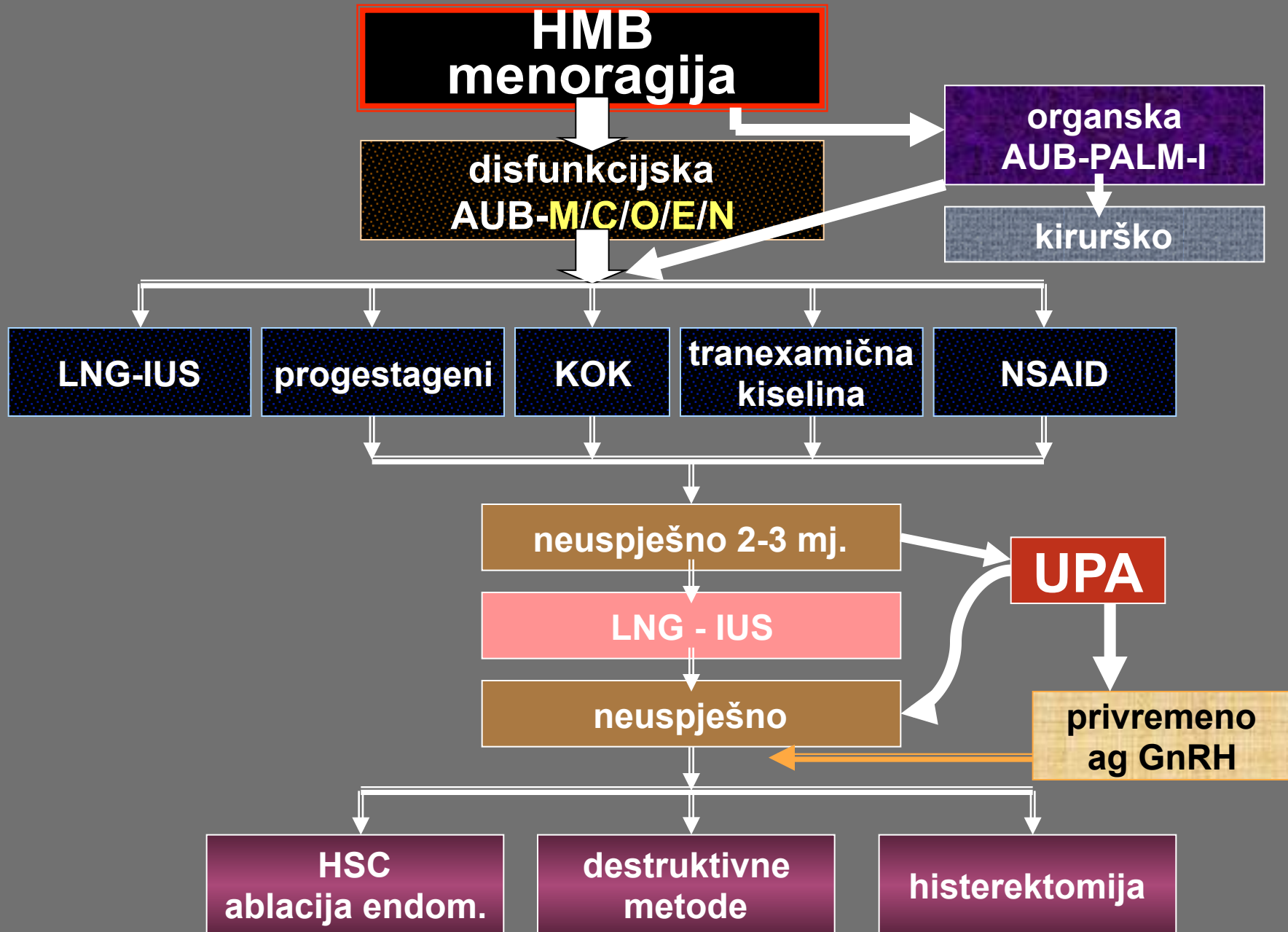
- MIRENA**
- 5 godina

- izbor preparata ovisan → ovulacijsko / anovulacijsko AUB

visoka doza estrogena → rizik VTE

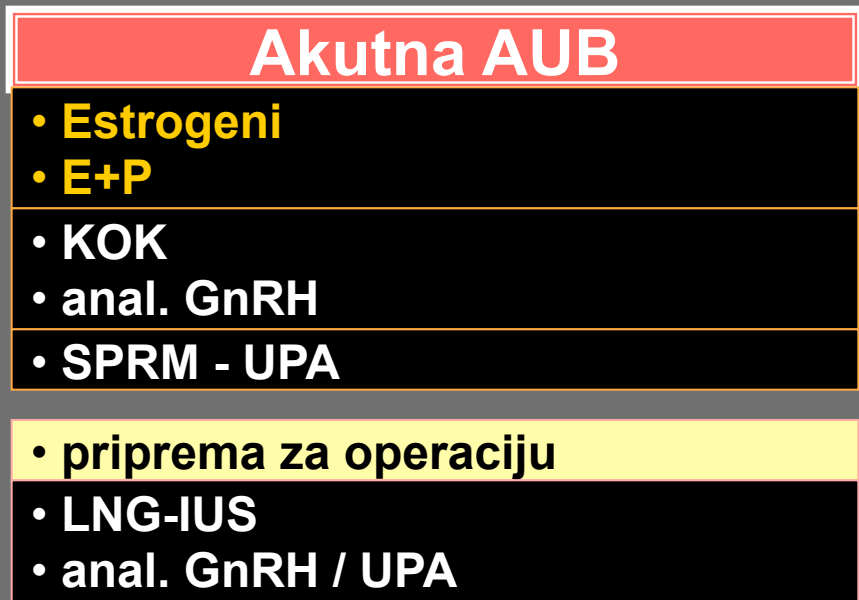
posebno → desmopresin/NOVO 7

POSTUPNIK ZA LIJEČENJE

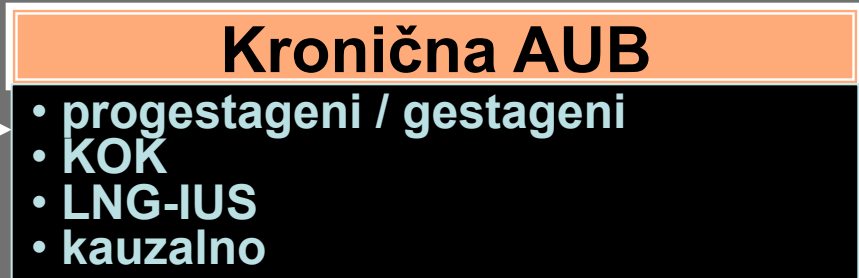


Način liječenja AUB

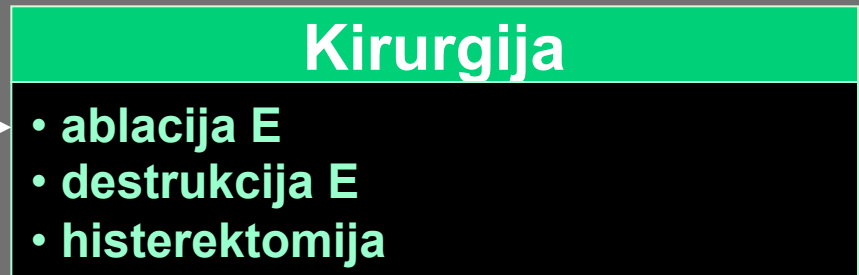
HITNO
privremeno



dugotrajno



definitivno



Žele trudnoću ⇒ didrogesteron / NSAID

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

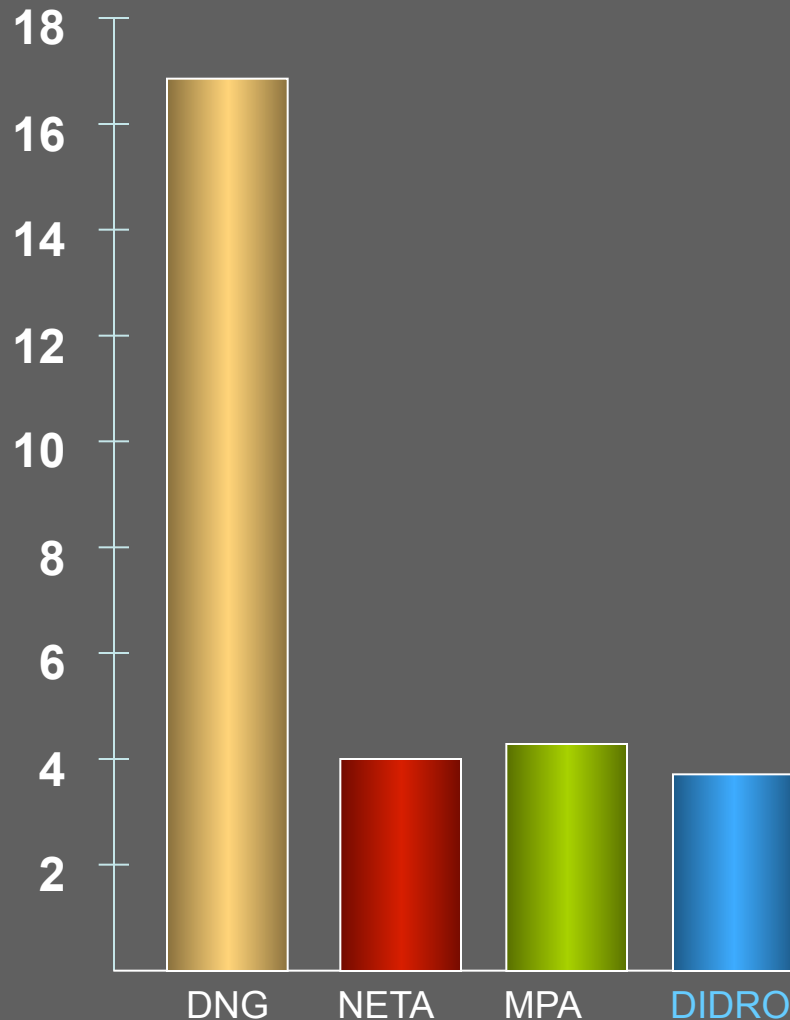
- akutne
 - kronične – sve?
 - AUB – L/A
- 10-20% opt.

5-10 mg
intermitentno

3-9 mjeseci

Zašto odabrati didrogesteron za liječenje AUB?

Uterotropni indeks



Didrogesteron

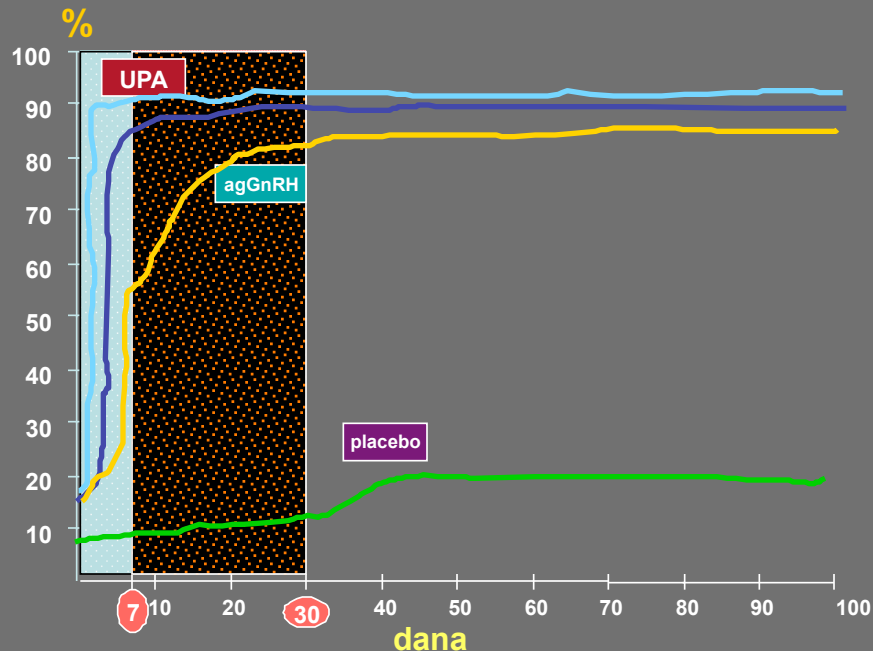
**20-30 mg
10/15/20 dana**

**ciklički
kontinuirano**

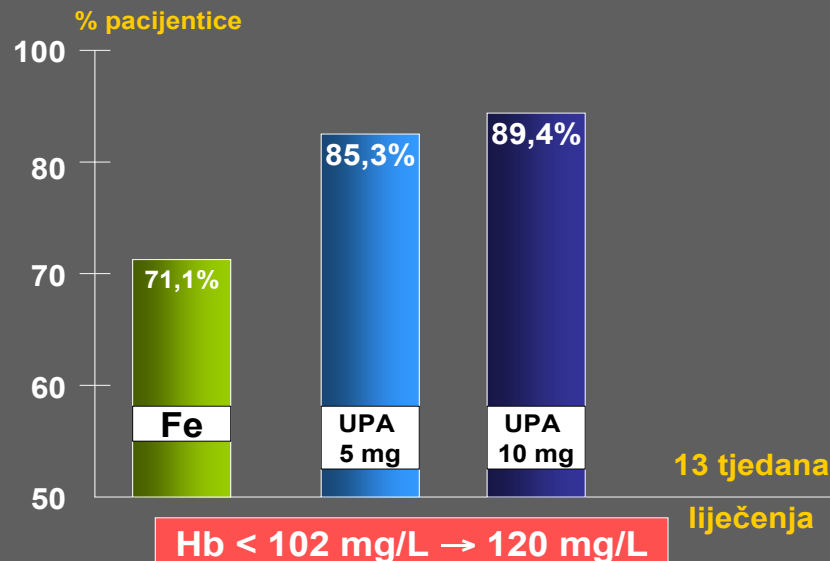
- optimalan uterotropni indeks – transformacija
 - bez atrofije E / fragilne žile / inaktivni E
- samo na PR
- nema androgenog / glukokortikoidnog efekta
- ne inhibira ovulaciju/endogene hormone
- ne veže SHBG
- ne utječe na hemostazu
- nema teratogeni efekt
- imunomodulator
- pogodan za sve AUB
- minimalno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

UPA – 5-10 mg / dn ⇒ 3-9 mj

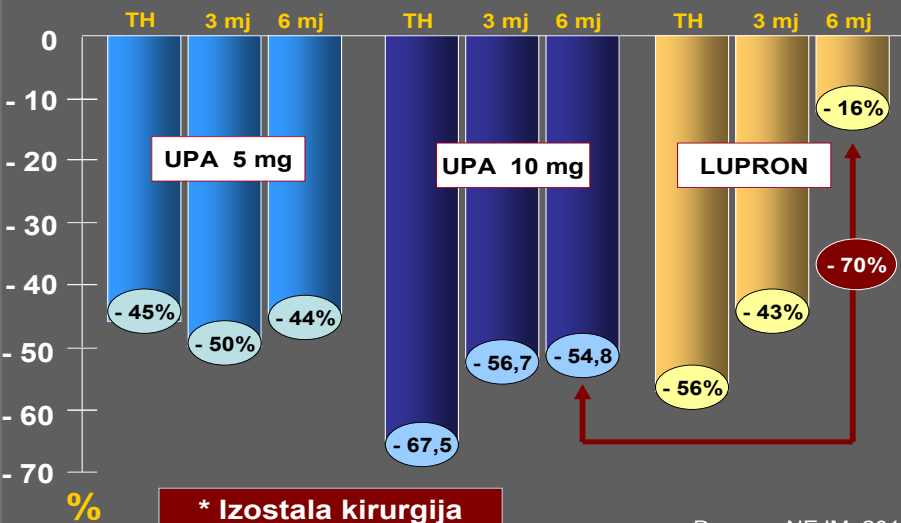
Kontrola – normalizacija krvarenja uz liječenje



Ulipristal acetat: korekcija anemije



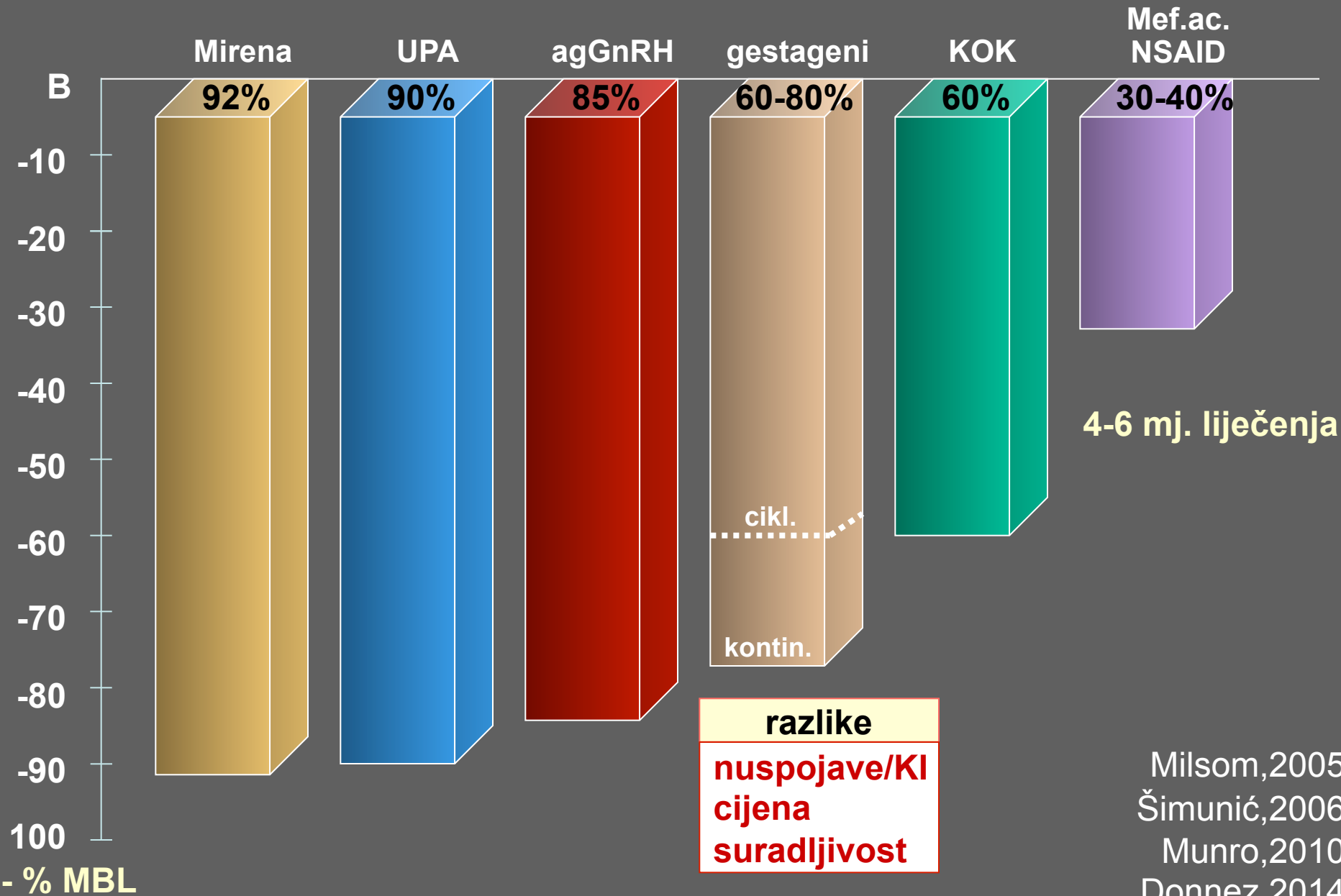
Miomi nakon liječenja – rezidualno reducirani volumen



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

HMB / menoragije: umanjuju gubitak krvi - MBL

PBAC → 100-450



Milsom, 2005.
Šimunić, 2006.
Munro, 2010.
Donnez, 2014.

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