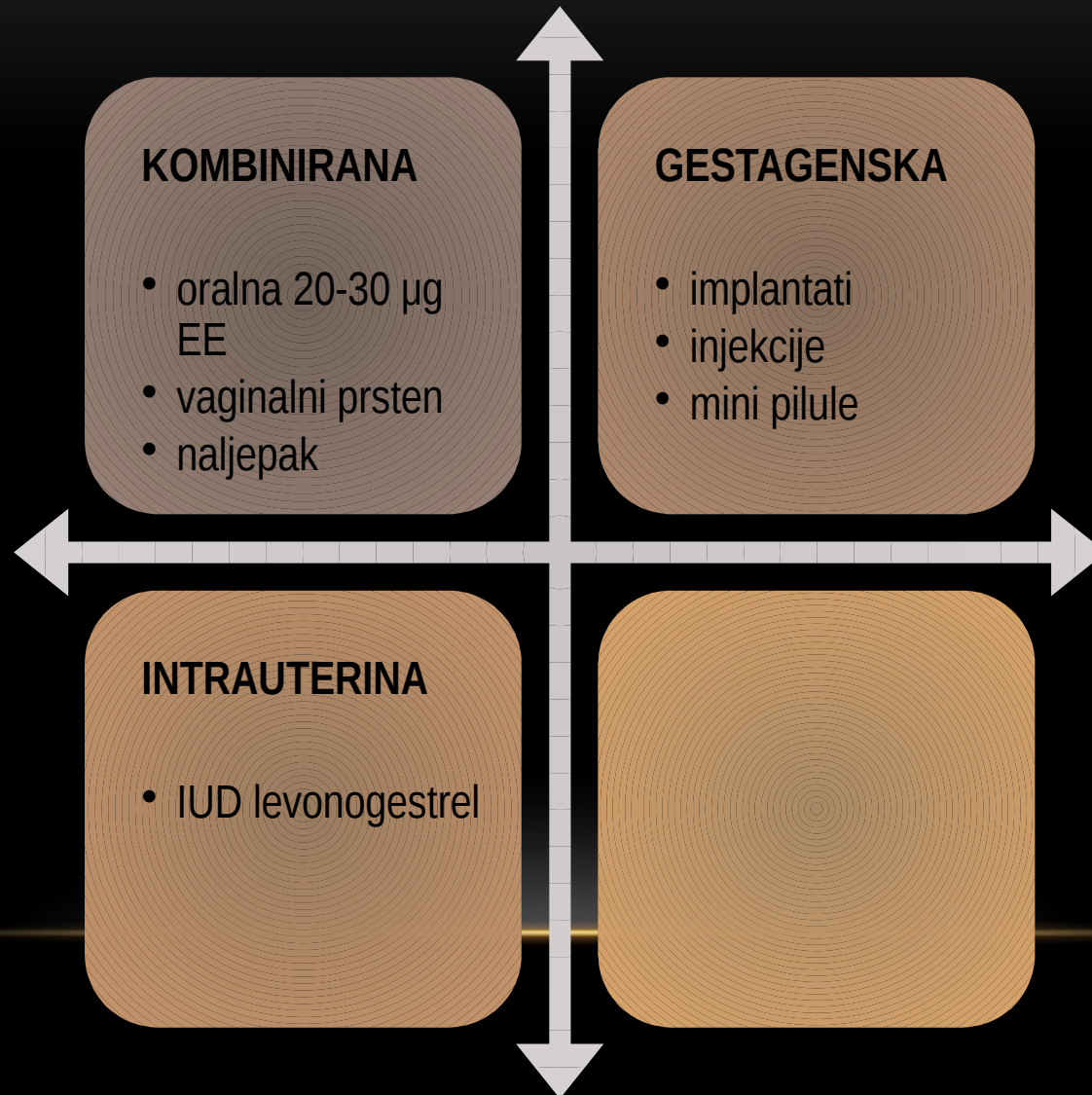

Mehanizam djelovanja KHK i utjecaj na nekontracepcijske dobrobiti

Martina Šunj

Klinički bolnički centar Split

Hormonska kontracepcija

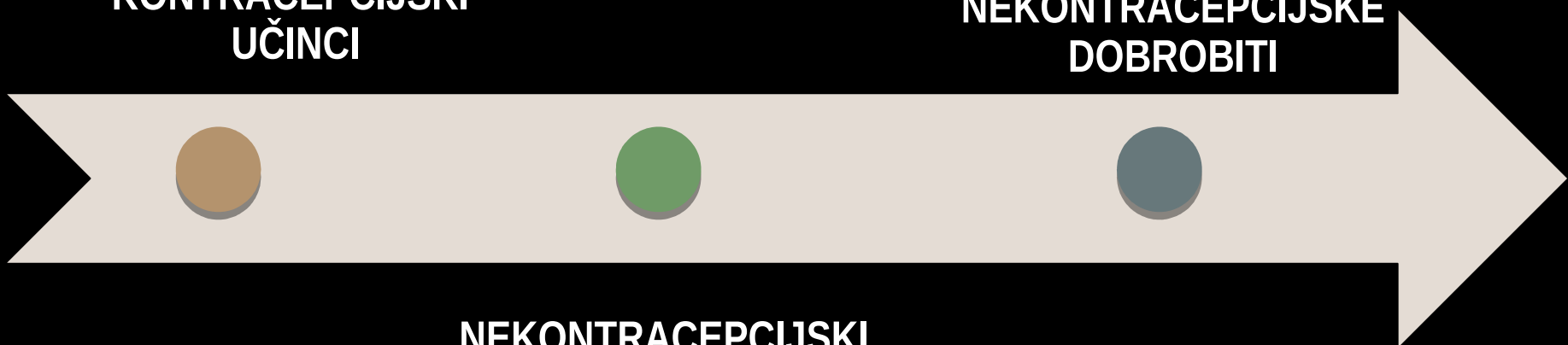


Djelovanje KHK

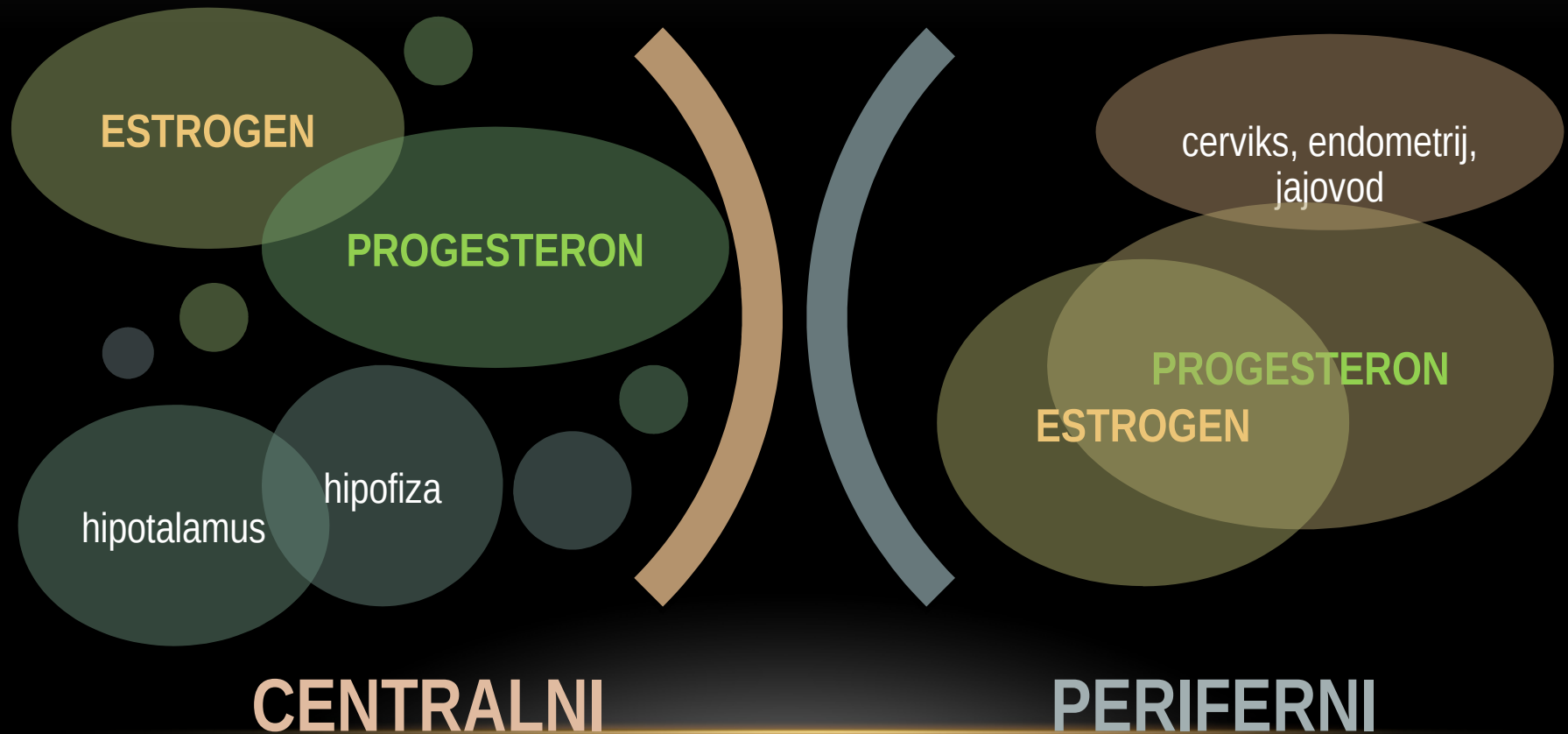
KONTRACEPCIJSKI
UČINCI

NEKONTRACEPCIJSKE
DOBROBITI

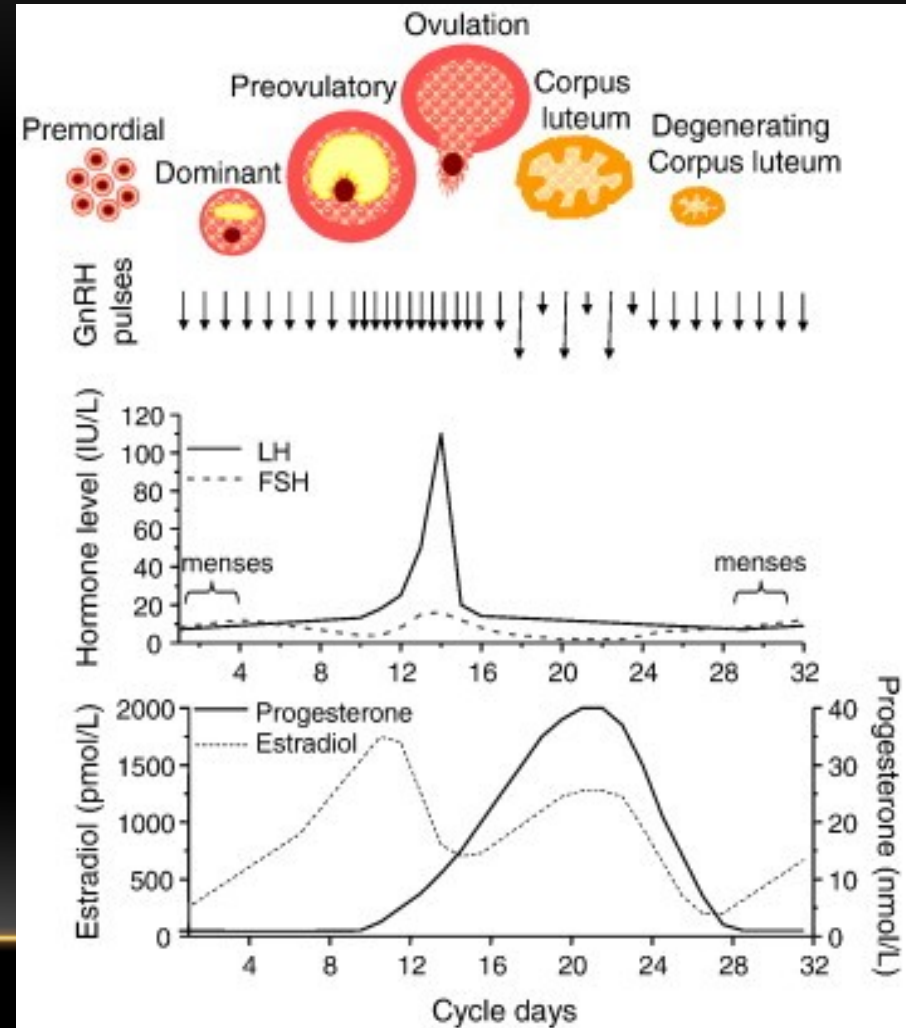
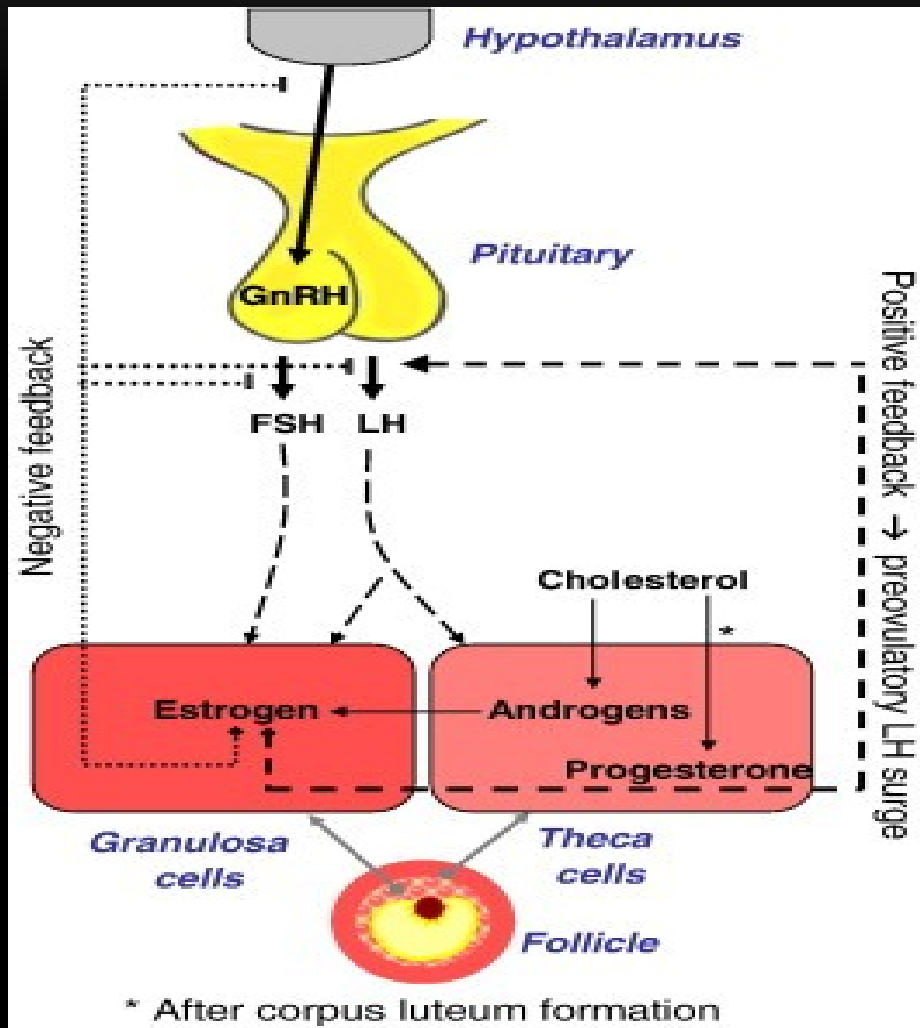
NEKONTRACEPCIJSKI
(METABOLIČKI
UČINCI)



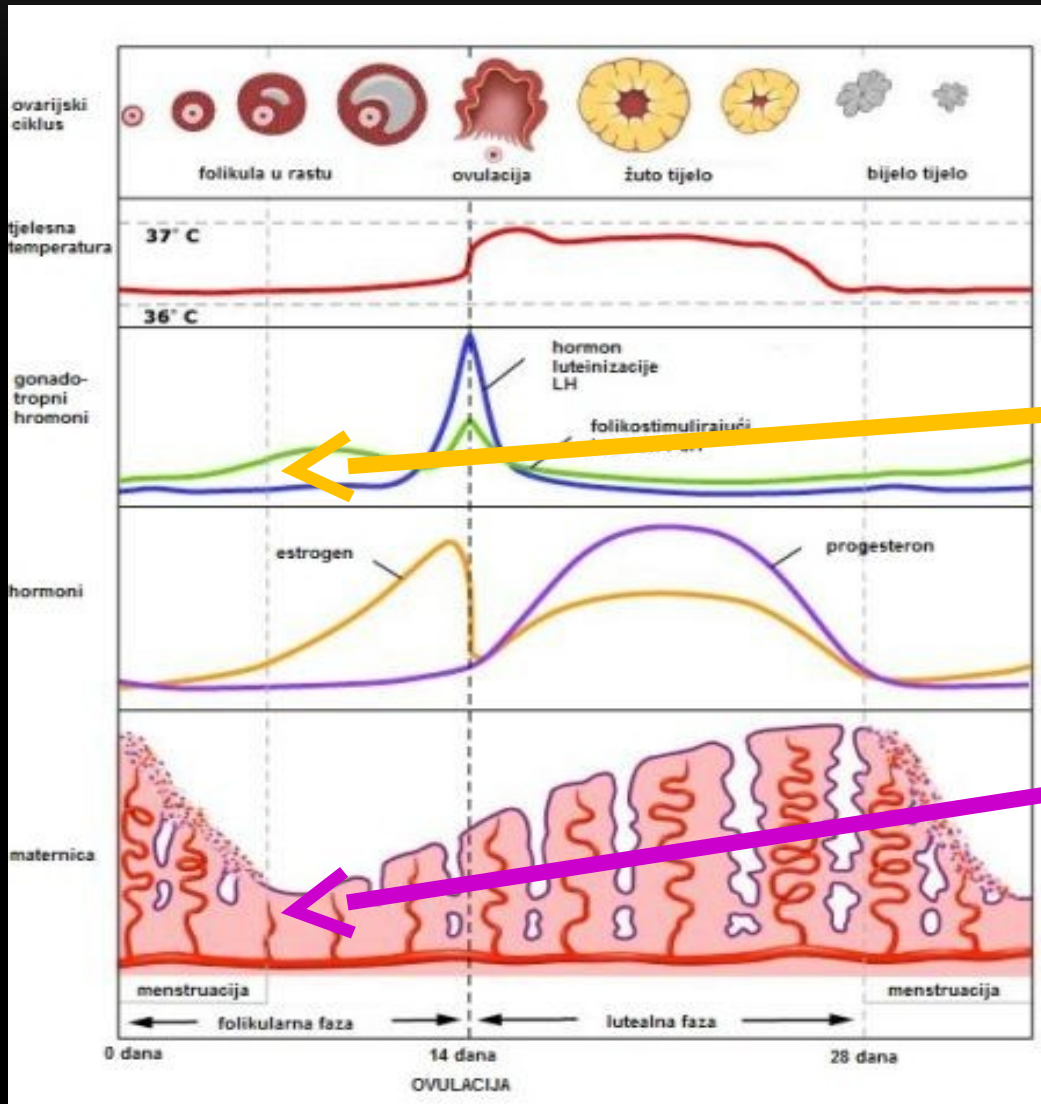
Kontracepcijski učinci KHK



Regulacija menstruacijskog ciklusa



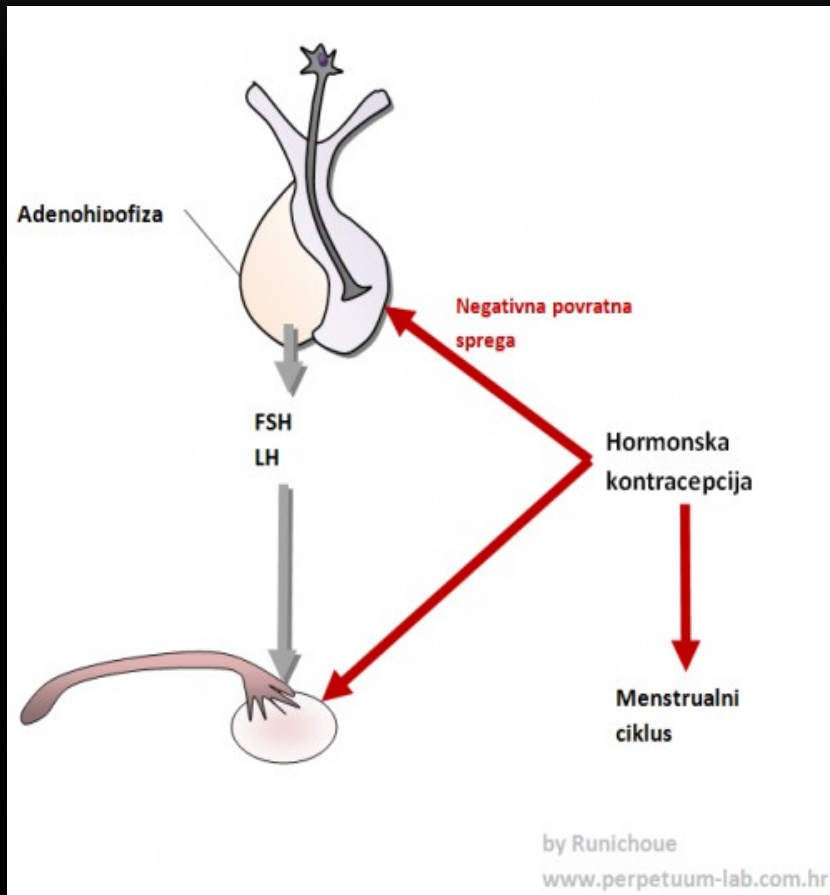
Kako KHK djeluje na menstrualni ciklus?



Estrogen i progesteron
inhibiraju FSH, LH i GnRH

Progesteron
stanjuje endometrij i mijenja
cervikalnu sluznicu

Glavni mehanizam djelovanja KHK – inhibicija ovulacije



HIPOTALAMUS

HIOFIZU

FUNKCIJU JAJNIKA

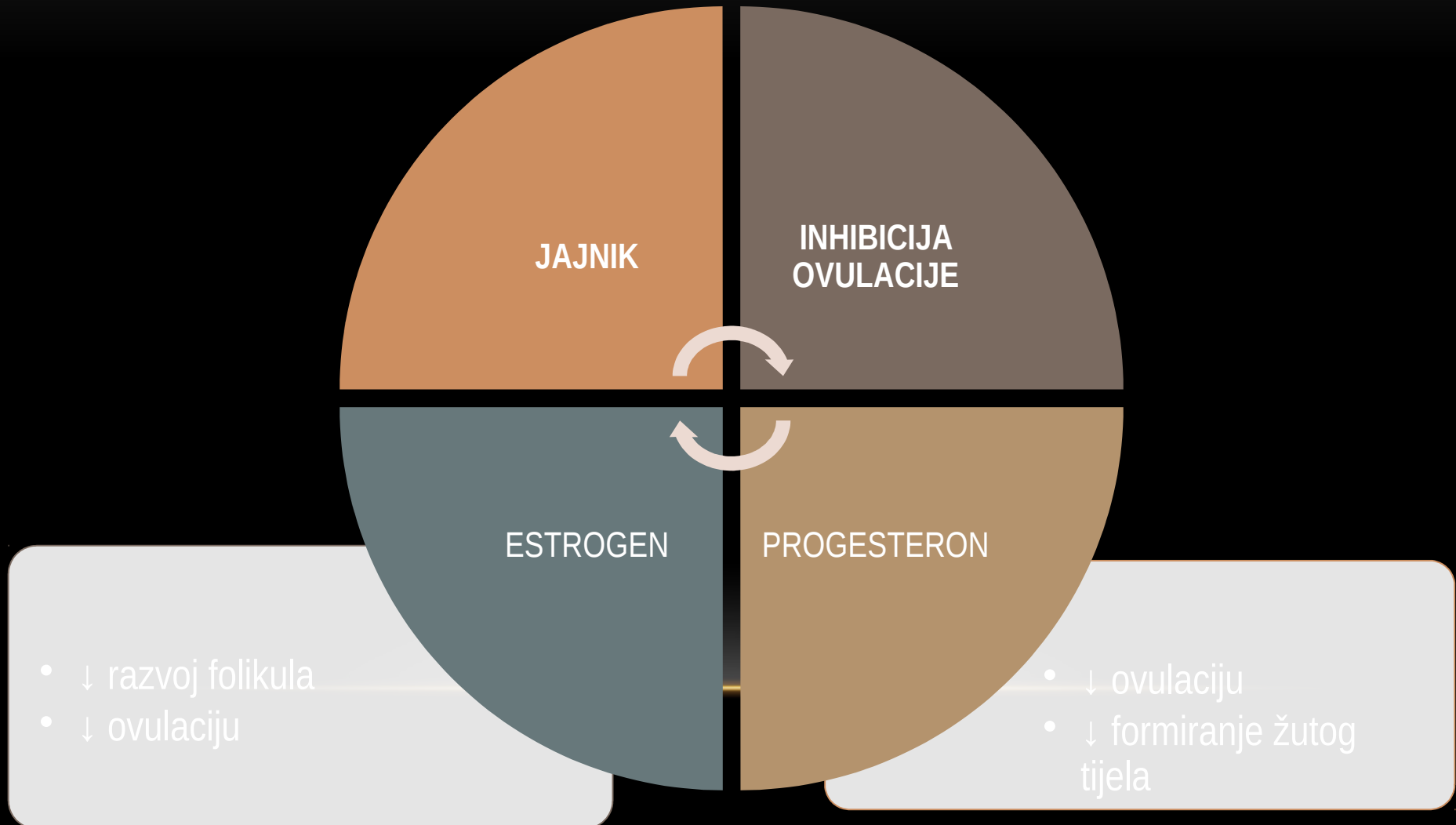
CERVIKALNU SLUZ

ENDOMETRIJ

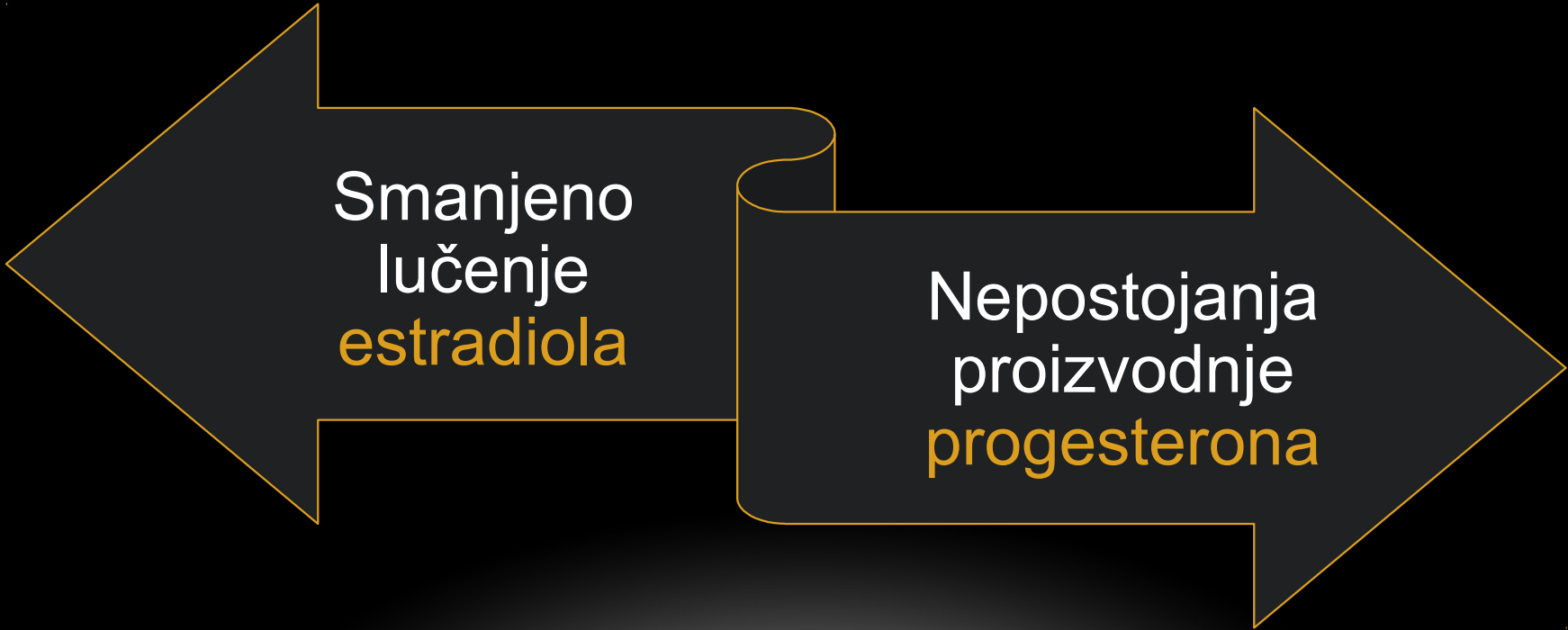
Učinak KHK na FSH i LH sekreciju



Djelovanja na funkciju jajnika



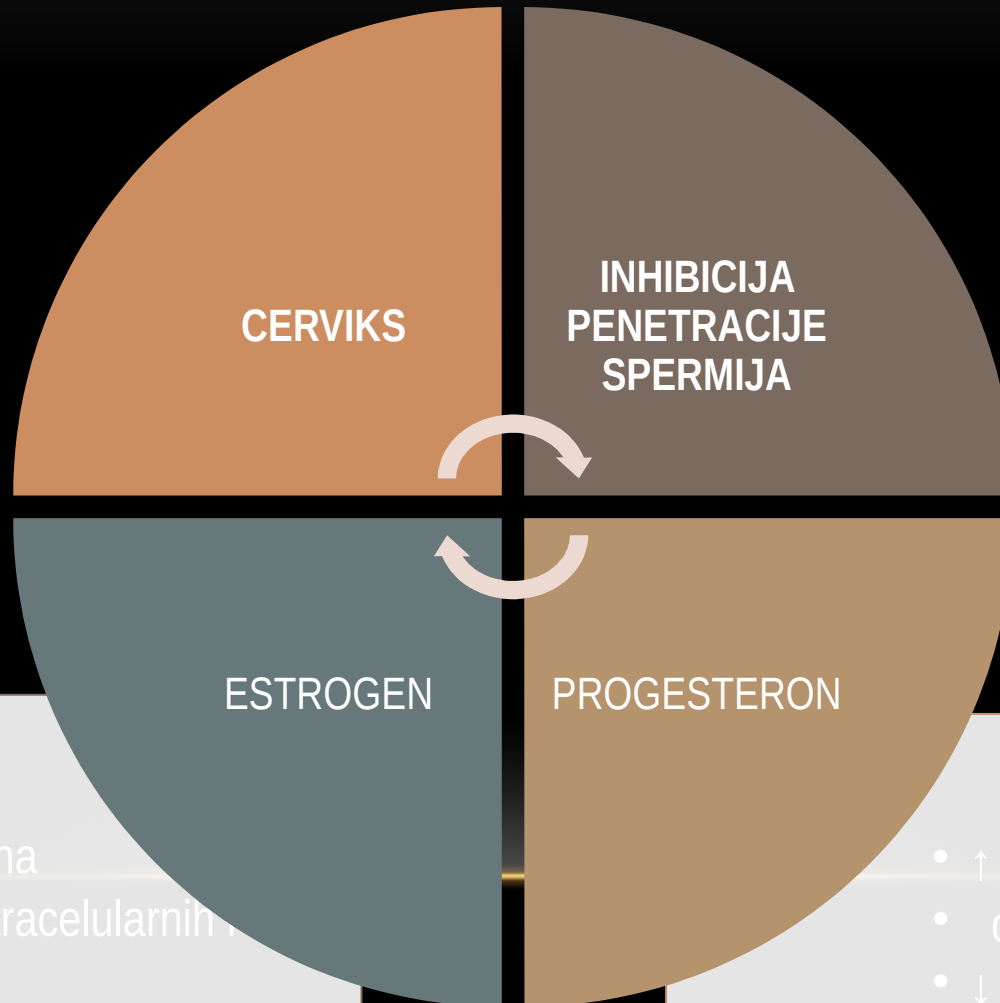
Poslijedica djelovanja KHK na jajnik



Smanjeno
lučenje
estradiola

Nepostojanja
proizvodnje
progesterona

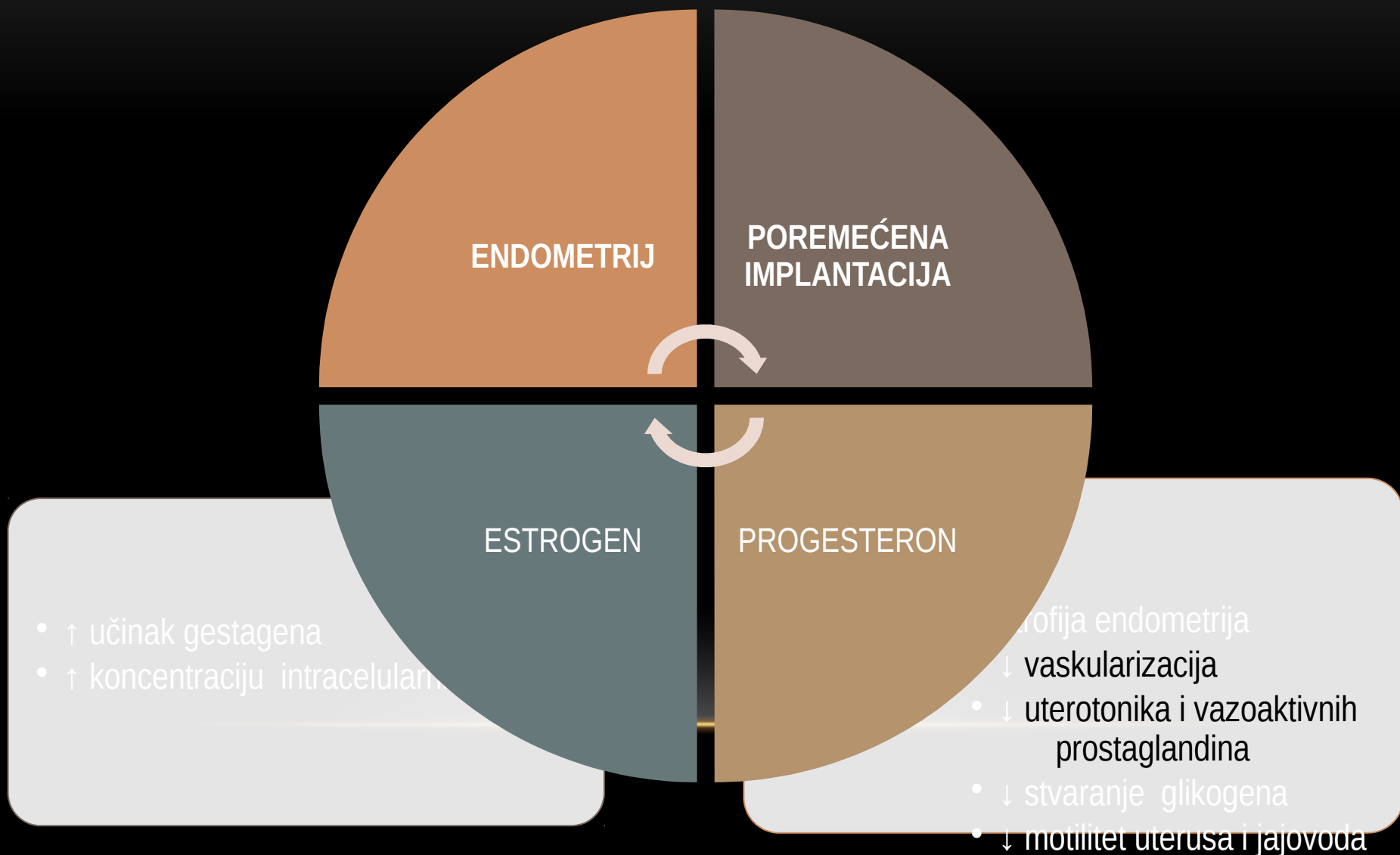
Djelovanja na cervikalnu sluz



- ↑ učinak gestagena
- ↑ koncentraciju intracelularnih

- ↑ gušća
- oskudnija
- ↓ rastezljiva

Djelovanja na endometrij



Posljedice djelovanja KHK na endometrij



Učinak KHK na FSH i LH ovisi o dozi estrogena

- manje vjerojatnost ↑ folikula
- folikularna aktivnost potisnut u većoj mjeri u prethodnom ciklusu

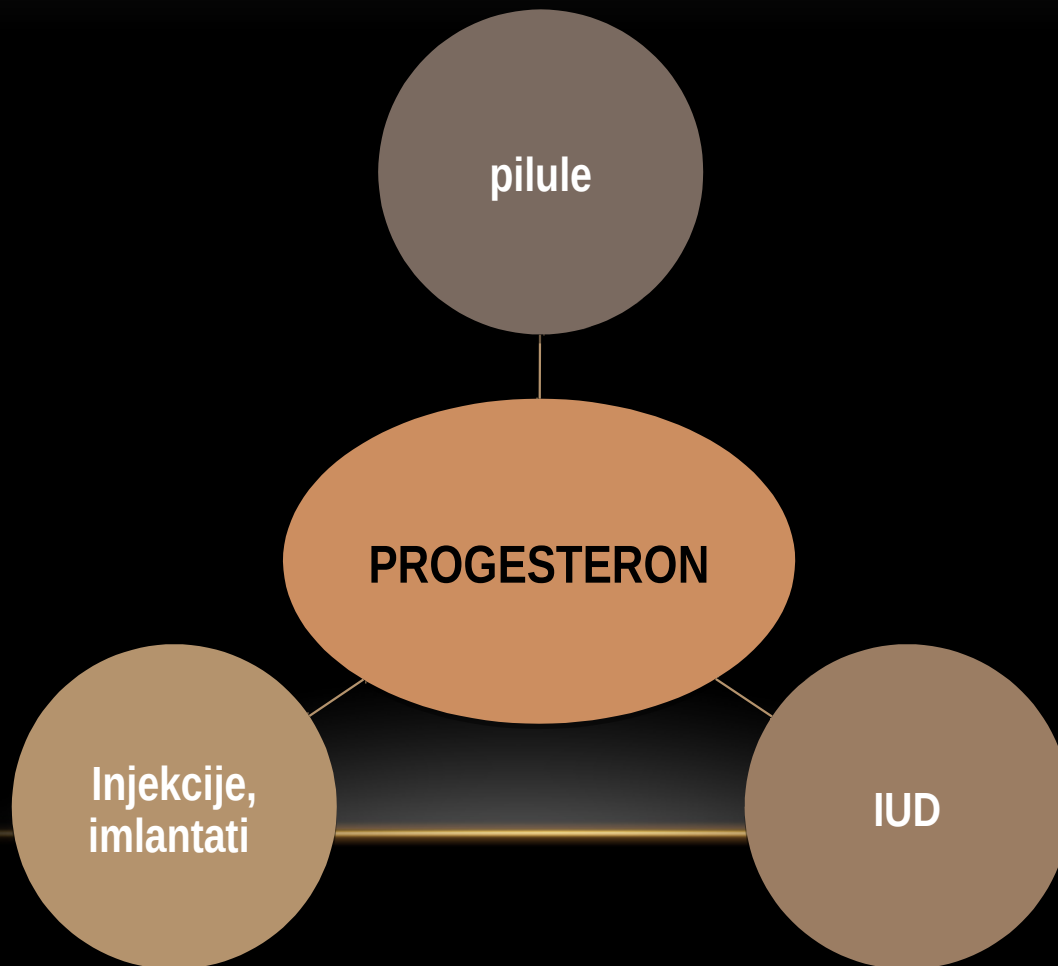
**30 ili 35µg
etinilestradiola**

**20 µg
etinilestradiola**

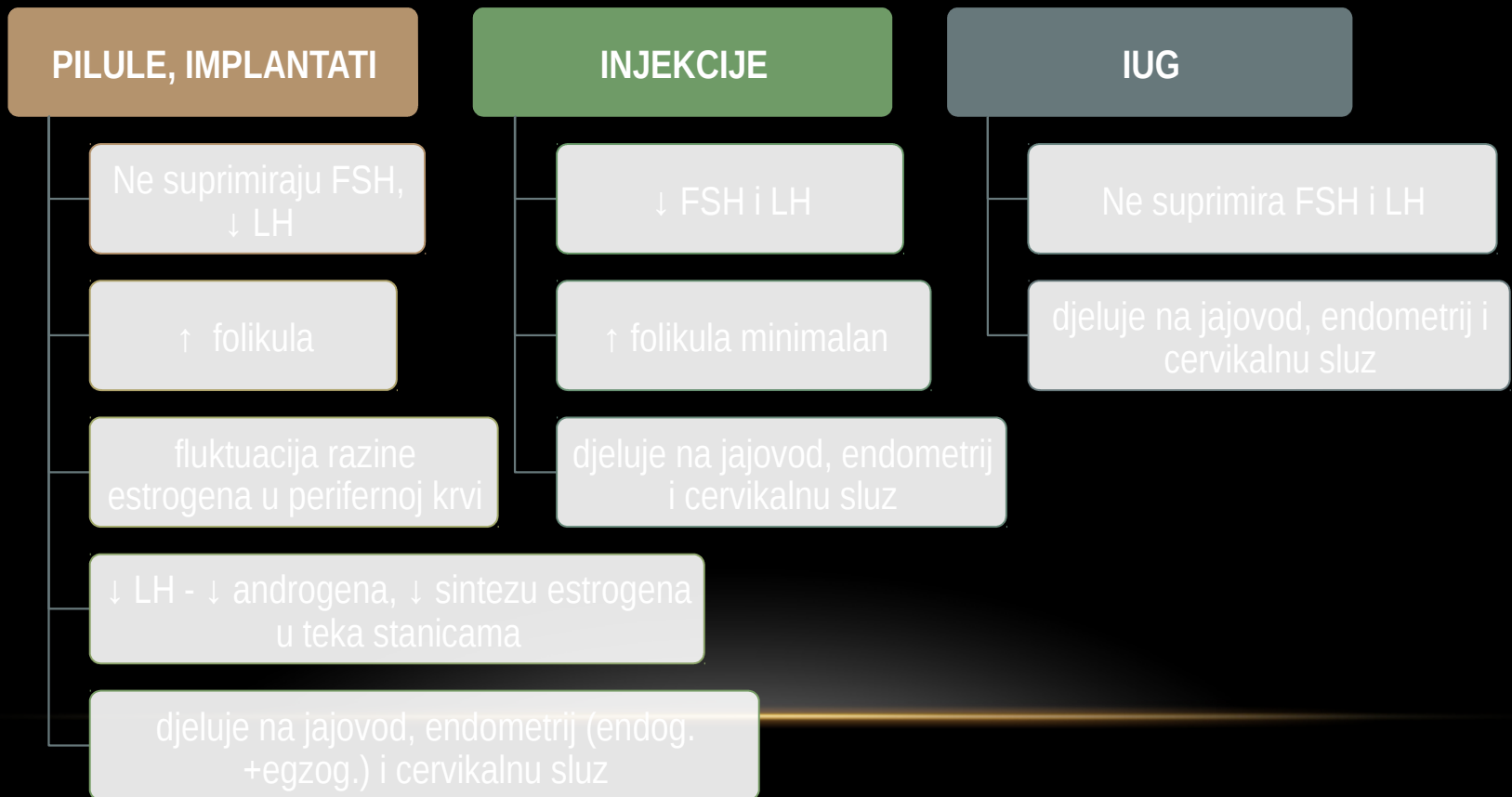
- minimalna da se pouzdano ↓FSH
- 7 dnevna pauza - ↑ FSH i LH, ↑ folikula do 10-12 mm
- kašnjenje 1 dan - folikularnog rasta i ovulacije
- kontracepcijski učinak ovisi o supresijom LH i / ili poremećaju endometrijskog ciklusa i promjeni cervikalne sluzi



Progesteronska kontracepcije



Mehanizam djelovanja progesteronske kontracepcije



Afinitet vezanja gestagena za steroidne receptore

AKTIVNOST	GESTAGEN.	ANDROS.	ANTIANDROS.	ANTIMINERALOK.	GLUKOKOK.
progesteron	+	-	(+)	+	-
drospirenon	+	-	+	+	-
CPA	+	-	+	-	(+)
CMA	+	-	+	-	(+)
levonogestrel	+	(+)	-	-	-
norgestimat	+	(+)	-	-	-
desogestrel	+	(+)	-	-	-
gestoden	+	(+)	-	(+)	?
dienogest	+	-	+	-	-

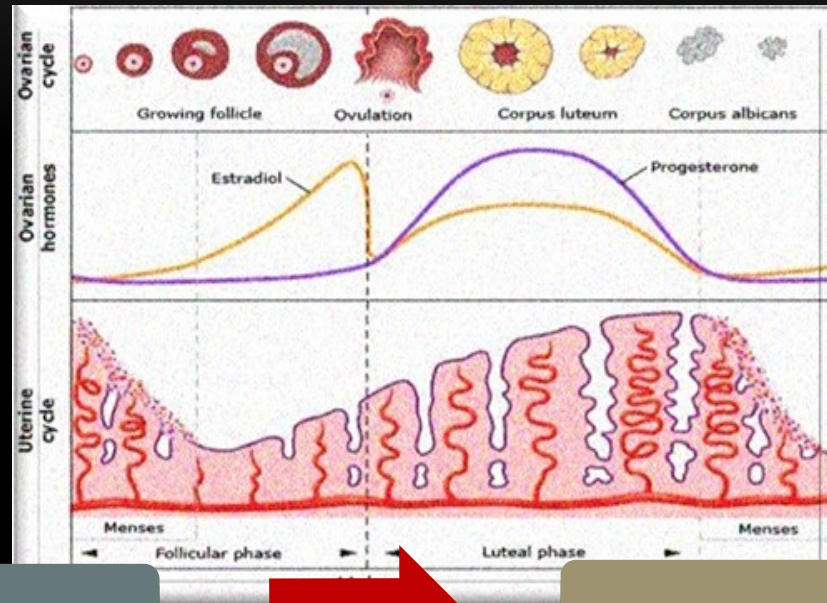
Nekontracepcijske dobrobiti hormonske kontracepcije

NEKONTRACEPCIJSKE
DOBROBITI

Menstrualni poremećaji
Dismenoreja

- Hiperandrogenemia (seboreja, akne, hirsutizam, alopecija)
- Premenstrualni sindrom (PMS) / Premenstrualni disforični poremećaj (PMDD)
- Ciste jajnika
- Endometrioza/adenomioza
- Miomi
- Zdjelična upalna bolest (PID)
- Reumatoidni artritis
- Multipla skleroza
- Menstrualna migrena
- Struktura kosti
- Glas
- Astma
- Benigna bolest dojke
- Karcinom jajnika
- Hiperplazija endometrija /Endometrial cancer
- Karcinom kolona

Nenormalna krvarenja iz maternice



ESTROGEN

- ↑ broj ER i PR
- proliferacija stome, žlijezda, endotelnih st.
- ↑ VGEF – ↑ angiogenezu
- ↑ PAI i TF – ↑ hemostaza, angiogeneza i epitelizacija
- ↑ PGE- potiče vazodilataciju
- stabilizacija lizosoma – odgovorni za degradaciju tkiva

PROGESTERON

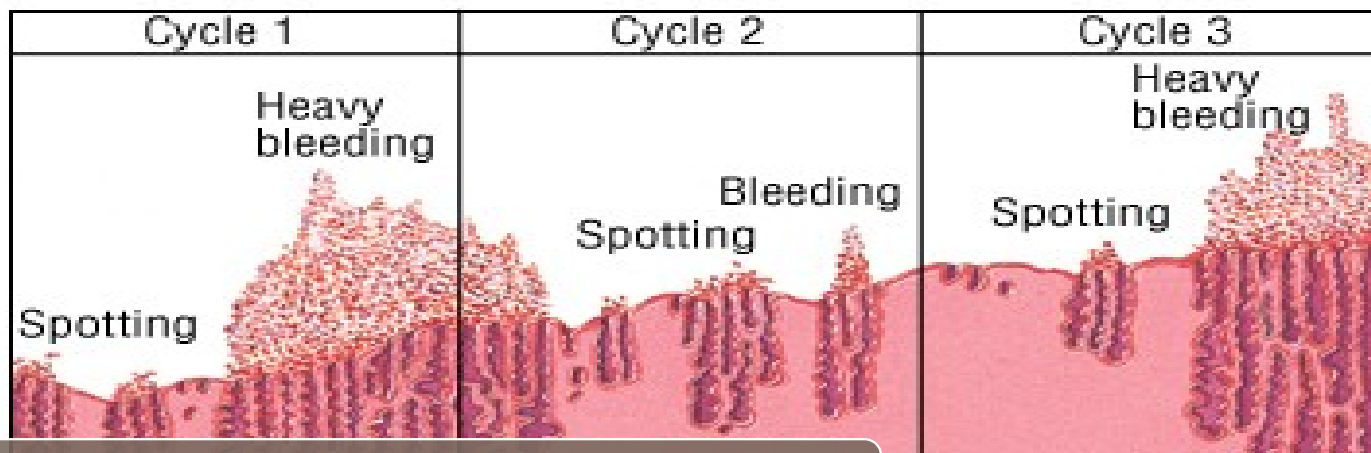
- ↓ broj ER i PR
- ↑ E_2 u E_1
- ↑ strome
- ↑ spiralizacija arterija
- ↑ PGF 2alfa
- održava integritet lizosoma
- održava i regulira aktivnost MMP
- utiče na aktivnost TF

razlog NK - izostanak stabilizirajućeg i antiproliferativnog djelovanja progesterona na endometrij.

Nenormalna krvarenja iz maternice

dijelovi endometrija cijele,
dok drugi propadaju

bez oponirajućeg utjecaja
progesterona



ESTROGEN

- kontinuirana stimulacija estrogenima
- ↑ funkcionalnog endometrija
- ↑ estrogen, postepeni ↓ FSH
- opskrba krvi postaje nedostatna
- dijelovi endometrija propadaju

NEDOSTATAK PROGESTERONA

- izostanka stromalne podrške
- izostanak spiralizacije arterija
- abnormalno stvaranje vaskularnih čimbenika-dilatacija
- abnormalan proces koagulacije i fibrinolize

Terapija NKM



OHK

- balansira produkciju prostaglandina, MMP, čimbenika rasta i hemostaze
- ↓ prolif., ↑ sekrecijske promjene end.
- promjene sinhronne - atrofija endometrija
- skraćuje trajanje i volumen krvarenja
- zaustavlja akutna krvarenja (75%)
- kontinuirana primjena
- 30 µg EE -drospirenon, gestoden, levonorgestrel, norgestimat, desogestre

• AUB-O, AUB-E, AUB-C, AUB-I



GESTAGENI

- čest izbor liječenja NKM
- učinkovitiji u liječenju DKM
- 5. do 25. dana ciklusa (80%)
- AUB -O



IUD

- čest izbor liječenja NKM
- jača redukcija krvarenja
- 86 %, (>3mj)
- 95 %, (>12 mj)
- atrofija žljezdanog epitela
- jake decidualizacije strome endometrija
- ↓ spiralizacija arterija
- down regulacija - receptora
- učinkovitost usporediva s ablacijom endometrija i histerektomijom
- AUB-E, AUB-C

Dismenoreja



Tijekom menstruacije, stanice endometrija otpuštaju PGF 2a koji stimulira miometrijske kontrakcije - ishemija - osjetljivost živčanih završetaka

- prevalencija 30-40% žena
- bol - ↑ oslobađanje prostaglandina, ↑ miometrijska aktivnost



Primarna

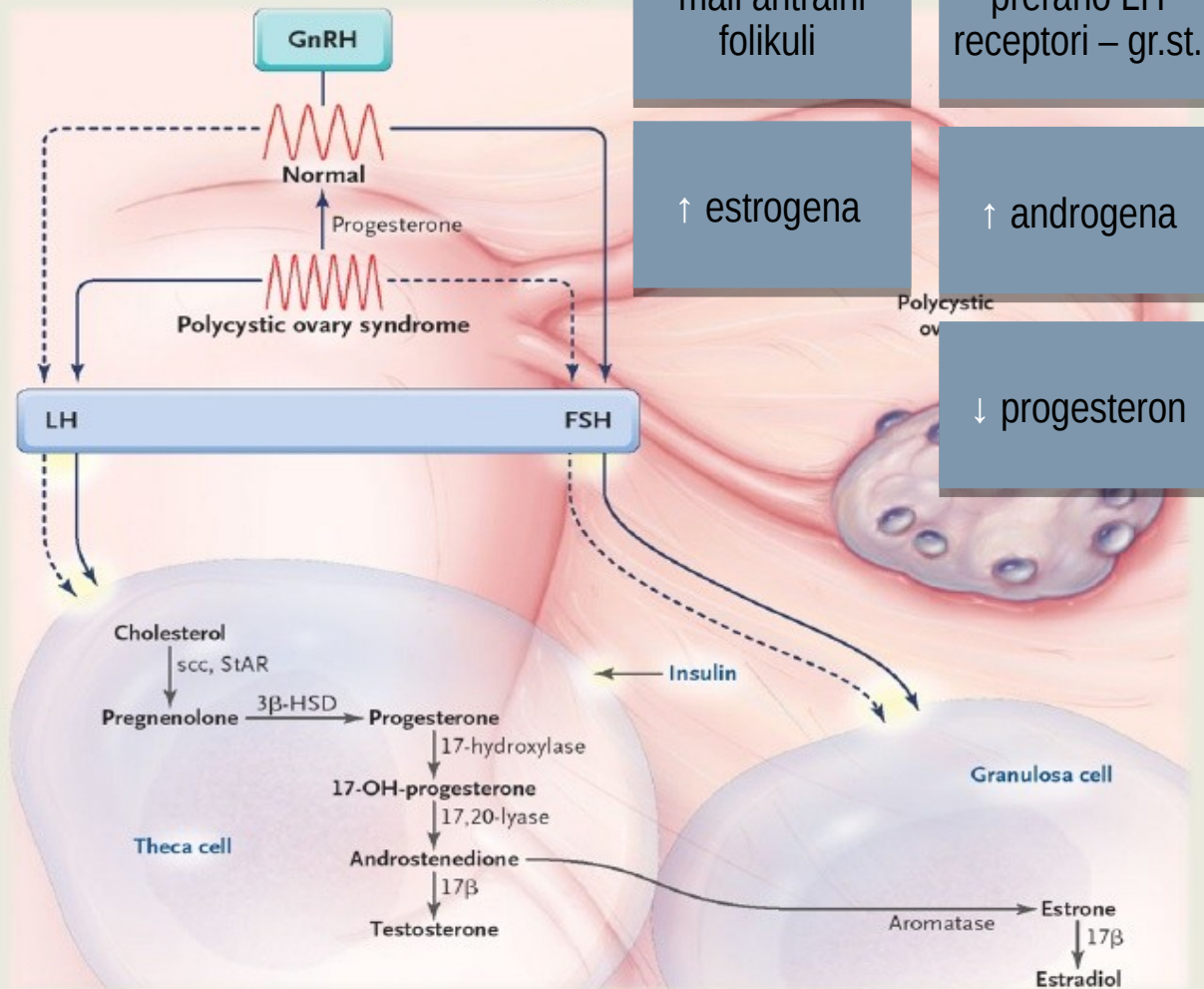
- OHK - ↓ oslobađanje prostaglandina ↓ kontraktilnost maternice
- 90% uspješnost
- kontinuirano



Sekundarna

- liječimo uzroke ili samo simptome zdjelične boli
- želimo li izbjeći kirurški zahvat
- izbor OHK, gestageni i Mirena

PCOS Etiology:



mali antralni folikuli

prerano LH receptori – gr.st.

LH - ↑ aktivnost aromataze

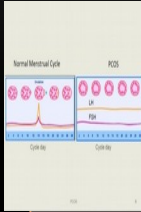
↑ estrogena

↑ androgena

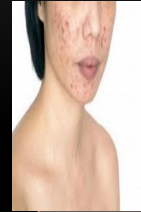
↑ LH, ↓ FSH

↓ progesteron

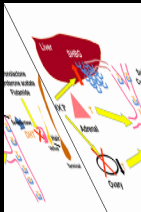
Hiperandrogenizam i KHK



↓ izlučivanje LH



↓ lučenje androgena iz jajnika



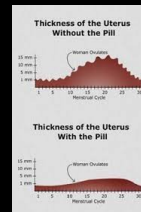
↑ SHBG, smanjena količina slobodnih androgena



↓ normalizacija volumena jajnika



regulacija menstruacijskog ciklusa



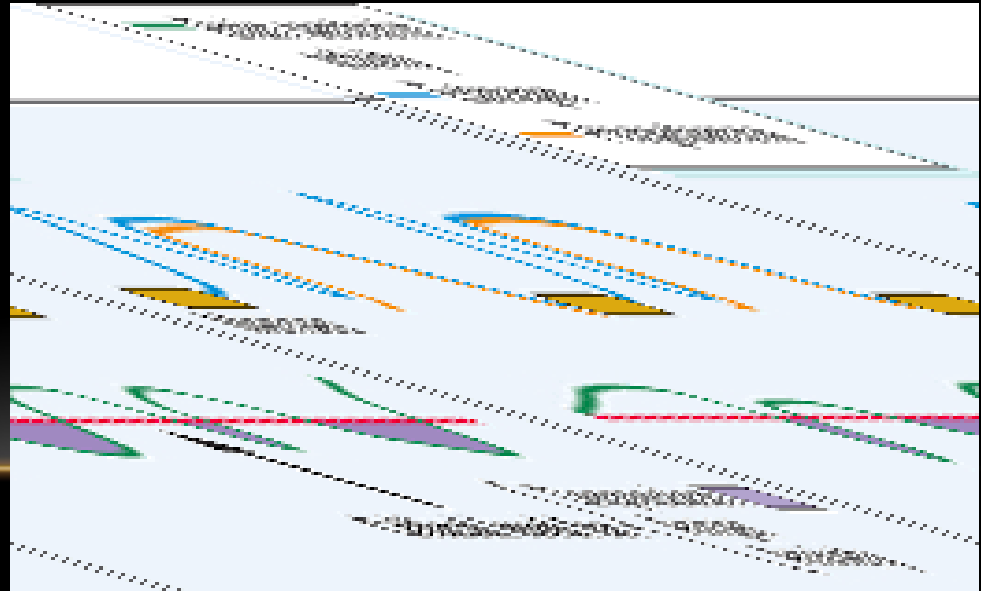
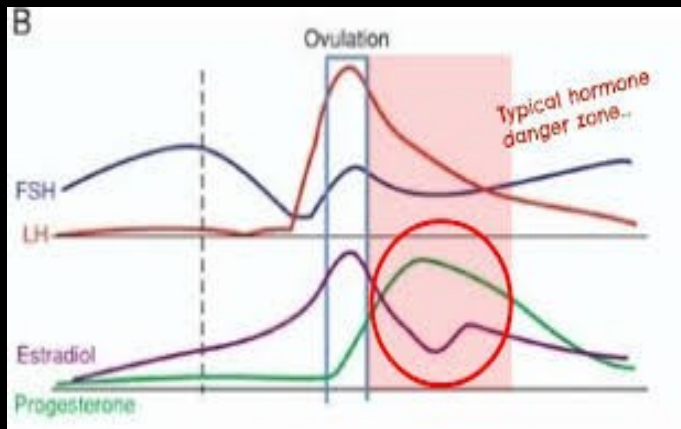
zaštita endometrija od pretjerane stimulacije estrogenima



ciproteron acetat, klormadinon acetat , dienogest i drospirenon blokiraju androgene receptore – inhibiraju djelovanje cirkulirajućih androgena



PMDD



Liječenje PMS i PMDD



- 20-40 % PMS
- 3-8 % PMDD

OHK

- niskodozirana s drospirenon (FDA - Yaz)
- antimineralokortikoidni učinak , ↓ nakupljanje vode, porast težine, nadutost
- u 80% žena pozitivan utjecaj na funkciju mozga
- Ostala hormonska kontracepcija i gestageni
- KHK (3. i 4. generacija)
- mikronizirani progesteron

Ciste jajnika

2 - 5 ‰ - učestalost hospitalizacija

efekt na liječenje postojeće ciste je zanemariv

ubrzavaju nestanak cista nastalih indukcijom ovulacije

↓ rizik za luteinske i folikularne ciste

OHK inhibira ovulaciju

30 µg EE –protektivni učinak 32%

Endometrioza

učinkovitost ovisi o supresiji jajnika i statusu progesteronskih receptora u endometriotičkim lezijama

- prva linija liječenja - ↓ bol
- ↓ umor, iscrpljenost
- ↓ simptome (decidualizaciju, atrofiju i ↓ upalu ektopičnog endometrija)
- ↑ kvalitetu života
- 15-30 µg etinil estradiola ili 2 mg estradiol valerata uz drospirenon, gestoden, desogestrel i dienogest
- kontinuirano - ↓ retrogradno otjecanje KIVI

OHK

GESTAGENI

- decidualizacija, inhibiraju ovulaciju, atrofija endometrija
- inhibiraju prostaglandine i MMP
- ↓ 80% simptome – dugotrajno, kontinuirano
- probojna krvarenja – smanjuju suradljivost
- ORALNO (norethisteron acetat - NETA, cyproteron acetat - CPA, dydrogesteron, dienogest)
- INTRAMUSKULARNO (ILI SUBKUTANO) medroxiprogesteron acetat -MPA
- INTRAUTERINO (levonorgestrel IUD)

Adenomioza

SIMPTOMI

- nenormalna krvarenja iz maternice
- dismenoreja 10-30%
- dispareunija 20%
- neplodnost

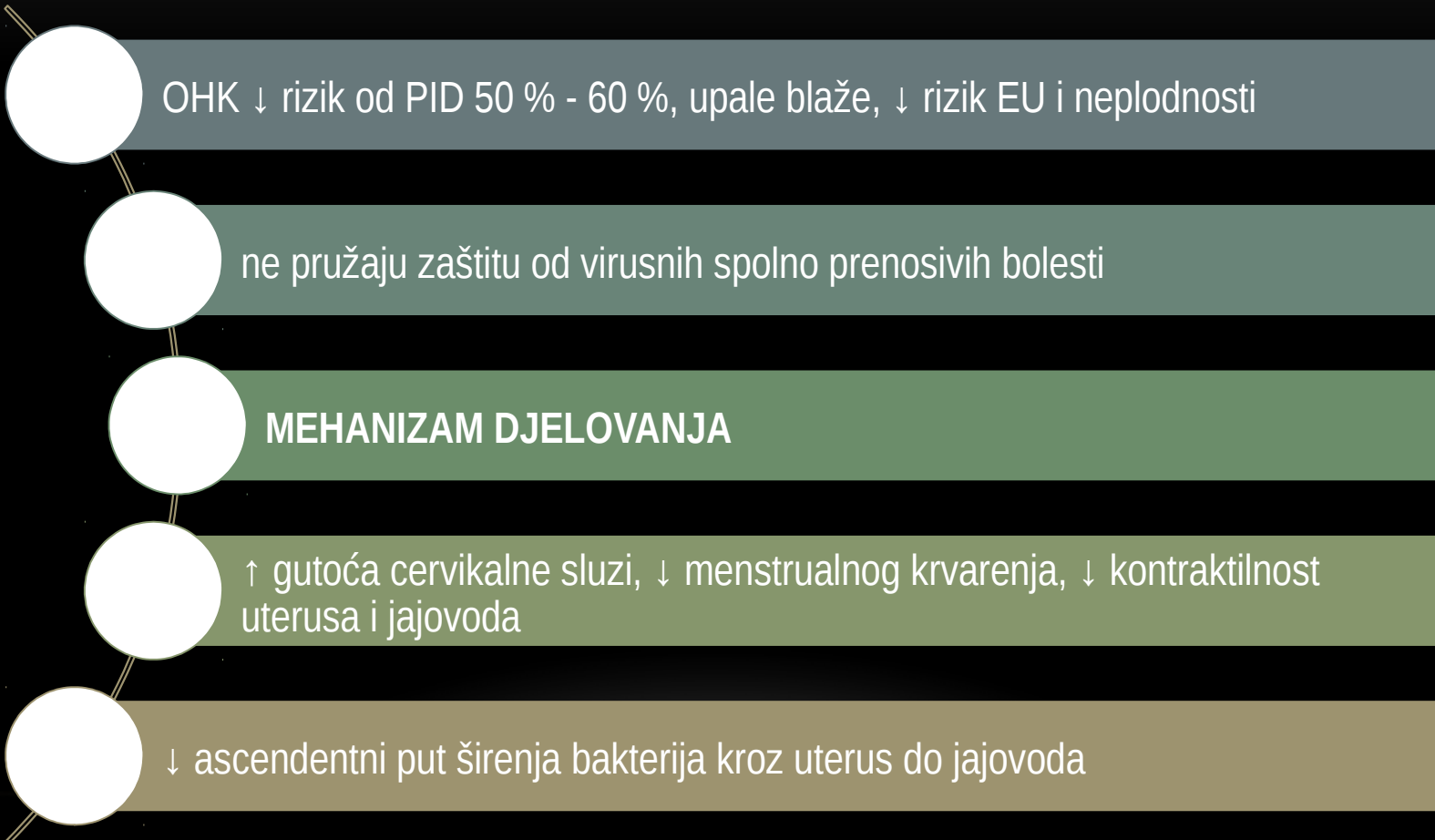
HORMONSKO LIJEČENJE

- gestageni
- OHK

Levonorgestrel (MIRENA)

- primarno djeluje na endometrij i uterus
- atrofija žljezdanog epitela
- jake decidualizacije strome endometrija
- ↓ spiralizacija arterija
- down regulacija - receptora

Upalne bolesti zdjelice (PID)



OHK ↓ rizik od PID 50 % - 60 %, upale blaže, ↓ rizik EU i neplodnosti

ne pružaju zaštitu od virusnih spolno prenosivih bolesti

MEHANIZAM DJELOVANJA

↑ gutoća cervikalne sluzi, ↓ menstrualnog krvarenja, ↓ kontraktilnost uterusa i jajovoda

↓ ascendentni put širenja bakterija kroz uterus do jajovoda

Reumatoidni artritis

OHK ↓ 30 % rizik, OHK > 5 god ↓ rizika 50-60%



ne utječu na dugoročni ishod bolesti, nema tumačenja mehanizma zaštite



ne može imati "zaštitni učinak", izmjena procesa bolesti



↓ estrogena i PRL - ↓ progresiju RA



MEHANIZAM DJELOVANJA



održavanje konstantnih ↓ razina
estrogena

Multipla skleroza

POGORŠANJE

- lutealna faza - $\uparrow$ TT i $\downarrow$ E
- menstruacija - $\downarrow$ E

POBOLJŠANJE

- trudnoća - $\uparrow$ 17 β -estradiol (E_2) i (E_3)
- liječenje E_3 - $\downarrow$ lezija na MRI
- 4-10 > simptoma u tjedanu bez OHK

MEHANIZAM OHK

- EE 100-500 x potentniji od E_2
- održavanje razine estrogena

Menstrualna migrena



minimalna promjena u
hormonalnim koncentracijama
uz OHK

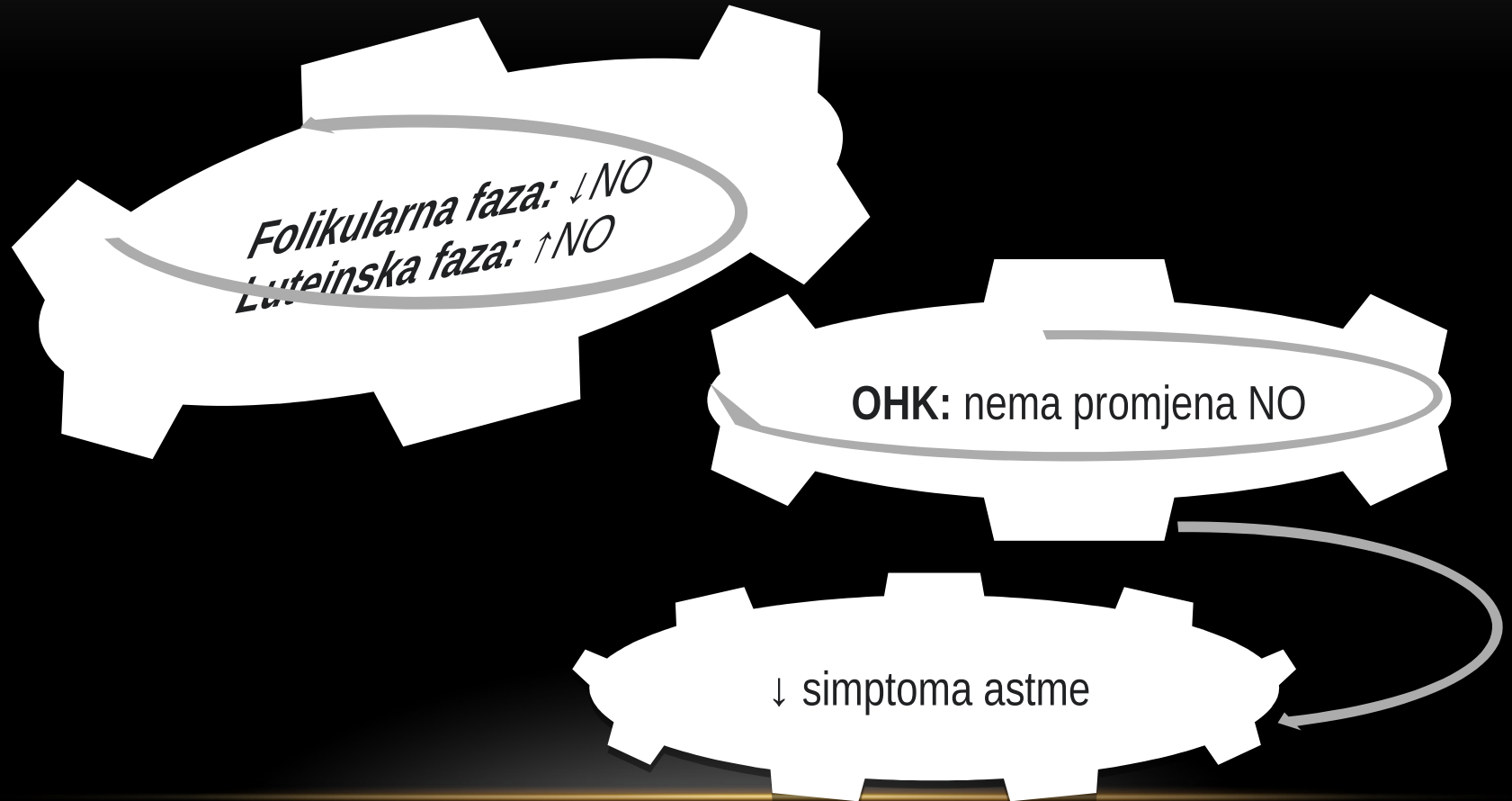
uzimanje kontinuirano bez
pauze

Glas

Glasnice - hormonski ovisine

KHK

Astma



Benigna bolest dojke

FIBROCISTIČNA BOLEST I FIBROADENOM

↑ RIZIK

MENSTRUACIJA

cikličke promjene i
neravnoteža
hormona

proliferacija
st. dojke

suzbijanje
ovulacije

OHK (I

↓
proliferacija

↓ rizik 30-60%
↓ rizik dukt.
metaplazije (OHK>8
god)

Rak jajnika

↓ rizika za rak jajnika - najvažnija korist

↓ rizika za serozan, endometroid, mucinozni, klarocelularni (pokrovnog epitela)

nema smanjenja rizika za rak zametnih stanica

MEHANIZAM DJELOVANJA

supresija ovulacije, ↓ razine FSH i LH, ↓ povrede na površini jajnika

učinak nakon 3 - 6. mjeseci

↓ rizika do 80% (>10 godina), učinak i niskodoziranom preparatima

↓ 20 % za svakih 5 god korištenja

protektivni učinak do 30 god.

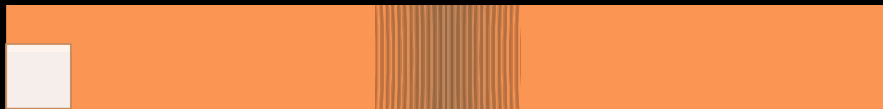
poništava hereditarni rizik od epitelnog carcinoma (>10 godina)

OHK predloženi kao prevencije raka jajnika kod žena s BRCA mutacijom

endometrioza - skupina visokog rizika za rak jajnika (OHK >10 godina, ↓ 20%)

Rak endometrija

OHK



■ 50% ↓ rizika za raka endometrija (> 1 god)

■ ↓ rizika 80% -10 god od prestanka

■ ↓ 20% - 20 god od prestanka

■ jaki gestageni, bez obzira na dozu
estrogena

■ adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom,
adenoacanthoma

IUD - levonorgestrel



■ ↑ koncentracije u endometriju

■ tretman za hiperplazijebez atipije

Rak debelog crijeva

OHK- ↓ rizika 20% (40%)

↓ rizika samo u nedavnih korisnika, bez obzira na duljinu korištenja OHK

MEHANIZAM DJELOVANJA

↓ proizvodnje žučne kiseline i učinak na sluznicu debelog crijeva

nije poznato kako OHK mijenja uvjete u mukozi crijeva

ZDRAVSTVENE BENEFICIJE hormonske kontracepcije

učinci na reproduksijski sustav – krvarenja

↓ proizvodnju androgena

prevencija menstrualne migrene i predmenstrualnog disforičnog poremećaja

liječenje boli – endometrioze, dismenoreje

↓ rizika od raka jajnika i endometrija

učinci na benigne bolesti dojke, kosti i raka debelog crijeva su manje jasni i zahtijevaju daljnja istraživanje

Korist veća od potencijalnih rizika?

