

Doustna antykoncepcja w leczeniu bólu towarzyszącego endometriozie

Catherine A. Brankin, MD, Michael Cackovic, MD

W tej serii artykułów przyjrzymy się dokładnie niektórym elementom praktyki ginekologiczno-położniczej, takim jak suplementacja żelaza w okresie ciąży, podawanie antybiotyków przed operacją ginekologiczną oraz skrining bakteriomoczu bezobjawowego, dokonamy też przeglądu dowodów potwierdzających skuteczność tych strategii postępowania. Dzięki ocenie dostępnych dowodów, przy użyciu takich danych, jak: randomizowane badania kliniczne, meta-analizy oraz dane z bazy Cochrane Collaboration, dokonamy przejrzystej oceny tego, co wiemy na ten temat, oraz jak skuteczne w rzeczywistości są nasze działania. W wielu przypadkach wnioski mogą być zaskakujące, w niektórych artykuły będą się raczej skupiały na tym „co myślimy, że wiemy, choć tak naprawdę tego nie wiemy” niż na tym „co wiemy”.

Przypadek. Dwudziestosześcioletnia nieródka z podejrzeniem endometriozy przed miesiącem zgłosiła się do poradni ginekologiczno-położniczej, skarżąc się na bolesne miesiączkowanie i bolesność odczuwaną podczas współżycia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ruchomą macicę i tkiwe guzki w zagłębieniu krzyżo-

wo-macicznym. Na podstawie badania ginekologicznego i objawów zgłaszanych przez pacjentkę podejrzewano endometriozę i rozpoczęto leczenie złożoną tabletką antykoncepcyjną. Po miesiącu terapii kobieta zgłasza minimalną, prawie żadną poprawę. Pacjentka pyta „czy te tabletki naprawdę zmniejszą moje dolegliwości bólowe?”

Endometrioza jest chorobą charakteryzującą się obecnością błony śluzowej macicy poza macicą, najczęściej w otrzewnej miednicy mniejszej lub jajniku.¹ Choroba występuje u 7-10% kobiet w ogólnej populacji oraz u 71-87% z przewlekłym zespołem bólowym miednicy mniejszej.¹ Objawami dolegliwości w przebiegu endometriozy są: bolesne miesiączkowanie, dyspareunia, bolesność towarzysząca defekacji, przewlekły zespół bólowy miednicy mniejszej oraz niepłodność. Toczy się poważna dyskusja na temat skuteczności różnych metod leczenia bólu towarzyszącego gruczolistości.

Ból związany z chorobą jest trudny do leczenia i wymaga indywidualnej oceny przypadku. Można zastosować różne metody terapii. Doustna tabletki antykoncepcyjna jest często stosowana w terapii bólu towarzyszącego endometriozie, chociaż dowody jej skuteczności są ograniczone i pochodzą przede wszystkim z obserwacji. Istnieje niewiele badań randomizowanych poświęconych tej strategii postępowania.² Postulowano, że za czasowe zahamowanie rozsiewu wszczepów

endometrialnych, zmniejszenie odczynu zapalnego i towarzyszącego bólu odpowiada stabilność hormonalna oraz zahamowanie owulacji osiągnięte za pomocą tabletek antykoncepcyjnych.³ Ponadto okazało się, że jednofazowa doustna tabletki antykoncepcyjna hamuje proliferację komórek i nasila apoptozę komórek endometrium u pacjentek cierpiących na endometriozę.⁴

Zastosowanie w leczeniu bólu związanego z endometriozą znajdują również progestageny, danazol, analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (gonadotropin-releasing hormon, GnRH) oraz antyprogestageny.⁵ Badania kliniczne poświęcone tym metodom leczenia są jednak trudne do interpretacji i niewiele z nich ukończono. Dotyczyło to zwłaszcza badań z zastosowaniem doustnej antykoncepcji, w których napotymano na trudności ze stosowaniem się uczestniczek do zaleceń oraz z wielkością próby. Niewiele badań porównywało skuteczność tej metody leczenia z innymi. W przeglądzie bazy Cochrane stwierdzono ograniczoną liczbę danych pochodzących z badań randomizowanych poświęconych doustnej antykoncepcji stosowanej w leczeniu bólu towarzyszącego endometriozie.⁶

Chociaż liczba publikacji poświęconych stosowaniu doustnej antykoncepcji w leczeniu bólu wywołanego endometriozą jest ograniczona, to niektóre badania potwierdzają skuteczność tej terapii.^{4,7,8} Jedno randomizowane badanie porównujące skuteczność antykoncepcji doustnej ze

LT Brankin, MD, MC, USN, resident in obstetrics and gynecology, Naval Medical Center San Diego, California. CDR Cackovic, MD, MC, USN, maternal-fetal medicine physician, Naval Medical Center San Diego, California. Redaktor działu, Edmund F Funai, MD, chief of obstetrics, Yale-New Haven Hospital, associate chair for clinical affairs, Department of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut. Autorzy ani redaktor działu nie zgłaszają żadnych powiązań finansowych ani innych dotyczących produktów omawianych w artykule.

skutecznością analogów GnRH w leczeniu bólu endometrialnego nie wykazało przewagi żadnego z leków, chociaż każdy z nich znacząco zmniejszał dolegliwości bólowe.⁷ Kobiety leczone analogami GnRH częściej doświadczały uderzeń gorąca, bezsenności i suchości pochwy, natomiast stosujące antykoncepcję doustną częściej skarżyły się na bóle głowy i przyrost masy ciała. Sześć miesięcy po zakończeniu leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w częstości nawrotów dolegliwości bólowych między porównywanymi grupami.⁷ Badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo, oceniające skuteczność niskodawkowej tabletki antykoncepcyjnej u pacjentek boleśnie miesiączkujących w przebiegu endometriozy, wykazało istotne złagodzenie miesięczkowych dolegliwości bólowych w grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo.⁸ Inną opcją terapeutyczną jest doustna tabletkowa antykoncepcja przyjmowana w sposób ciągły. W wielu badaniach obejmujących kobiety cierpiące z powodu bólu miesięczkowego odnotowano potencjalne korzyści z terapii ciągłej,³ a badanie prospektywne udowodniło, że doustna antykoncepcja ciągła może być

uznana za skuteczną metodę leczenia kobiet z objawową endometriozą.⁴

Ograniczone dane sugerują, że antykoncepcja doustna jest właściwą terapią pierwszego rzutu w leczeniu bólu towarzyszącego endometriozie. Postępowanie to łączy wiele korzystnych działań i ma wiele zalet, takich jak: działanie przeciwbólowe, blokowanie wpływu estrogenów, dobra tolerancja, możliwość natychmiastowego odstawienia, działanie antykoncepcyjne, niskie koszty leczenia oraz możliwość długotrwałego prowadzenia terapii.⁴ Pacjentki należy informować, że uzyskanie poprawy wymaga czasu, a leczenie jest długotrwałe. Niektórzy klinicyści po 6 miesiącach braku satysfakcji z leczenia sugerują zmianę metody leczenia na inną. Istnieją jednak mało przekonujące dowody na zasadność takiego zalecenia. Postępowanie lecznicze powinno być indywidualizowane zarówno z punktu widzenia lekarza, jak i pacjentki.

Oświadczenie. Zawarcie w tekście odniesień do jakichkolwiek produktów handlowych, procesów lub usług opatrzonych znakiem handlowym lub firmowym nie oznacza ich rekomendacji, popierania bądź propagowania przez rząd Stanów Zjedno-

zonych. Opinie autorów zawarte w tekście nie muszą stanowić bądź odzwierciedlać stanowiska rządu Stanów Zjednoczonych oraz nie będą używane w celu ich reklamy bądź propagowania.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 3, March 2010, p. 42. Oral contraceptives for the treatment of pain associated with endometriosis.

PIŚMIENICTWO

1. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, et al. Management of the pain associated with endometriosis: an update of the painful problems. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210(3):175-188.
2. Sanfilippo JS, Hur HC. Oral contraceptives for endometriosis-associated pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(6):525-527.
3. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009;69(6):649-675.
4. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80(3):560-563.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(5 suppl):S260-269.
6. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD001019.
7. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-79.
8. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-1588.

KOMENTARZ

Dr hab. n. med.
Robert Spaczyński
*Klinika Niepłodności
i Endokrynologii Rozwoju
Uniwersytet Medyczny
w Poznaniu*

Artkuł autorstwa Brankin i Cackovica dotyczy problemu leczenia bólu związanego z występowaniem endometriozy u kobiet nieplanujących zajścia w ciążę. Należy zauważyć, że w przedstawionym hipotetycznym przypadku klinicznym 26-letniej nieródki podejrzenie rozpoznania endo-

metriozy ustalono tylko na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych i badania ginekologicznego. Nadal panuje powszechny pogląd, że rozpoznanie endometriozy nie jest możliwe bez przeprowadzenia laparoskopii, najlepiej z weryfikacją histopatologiczną. Istnieją jednak prospektywne badania wskazujące na możliwość powtarzalnego i poprawnego nieoperacyjnego rozpoznania endometriozy.¹ W przypadku kobiet nieplanujących zajścia w ciążę opcja farmakologicznego uśmierzenia bólu, a nie natychmiastowej operacji obciążonej ryzykiem powikłań, wy-

daje się rozsądną alternatywą. Zastosowanie leczenia farmakologicznego nie jest dowodem słabości chirurga ginekologa, gdyż ponad ¼ leczonych kobiet nie odpowie lub zrezygnuje z oferowanego leczenia farmakologicznego z powodu działań niepożądanych. Ta subpopulacja kobiet nieplanujących zajścia w ciążę z ciężkimi dolegliwościami bólowymi będzie niewątpliwie wymagała chirurgicznej interwencji doświadczonego i dobrze wyszkolonego ginekologa.

Nie dysponujemy dobrymi badaniami epidemiologicznymi opisującymi częstość występowania endometri-

zy w całej populacji kobiet w wieku rozrodczym, ale badania przeprowadzone u chorych z zespołem bólowym miednicy mniejszej (ZBMM) dowiodły, że endometriozę potwierdzano podczas operacji u 20-30% kobiet. Istnieją również doniesienia wskazujące, że odsetki te mogą być niedoszacowane i faktyczna częstość występowania endometriozy w ZBMM znacząco przekracza 35%, sięgając nawet 70%.² Na endometriozę w zasadzie chorują tylko kobiety w wieku rozrodczym i szczyt rozpoznawania endometriozy przypada na przedział wiekowy 25-29 lat. Wśród klasycznej triady objawów charakterystycznych dla endometriozy (dysmenorrhoea, dyspareunia i ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem) najczęstszym objawem jest bolesne miesiączkowanie, które występuje u około 88% chorych z endometriozą otrzewnową oraz 100% z postacią rektowaginalną.³ Dyspareunia zależy od pozycji podczas współżycia i nasila się przy głębokiej penetracji oraz krótko przed miesiączką. Ból w miednicy mniejszej niezwiązany z cyklem może być naturalnym przedłużeniem bolesnej miesiączki i występuje u około 60% kobiet z endometriozą.³

W badaniu ginekologicznym najbardziej charakterystyczne dla występowania endometriozy są: 1) guzkowatość/nierregularność więzadeł krzyżowo-maciczkowych oraz 2) tkliwość więzadeł krzyżowo-maciczkowych.⁴ Należy również pamiętać, że badanie ginekologiczne dostarcza najwięcej informacji (nawet pięciokrotny wzrost czułości), jeśli jest przeprowadzane w okresie miesiączkowania.⁵ Ponadto trzecim elementem badania, obok wywiadu i badania ginekologicznego, pozwalającym znacząco zwiększyć czułość i swoistość rozpoznania endometriozy jest dopochwowe badanie ultrasonograficzne.¹ Ultrasonografia dopochwowa charakteryzuje się blisko 100% czułością i swoistością w przypadku rozpoznawania torbieli endometrialnych oraz ponad 80-90% czułością i swoistością w przypadku

diagnozowania endometriozy w zatoce Douglasa i przegrodzie maciczo-pochwowej.^{6,7} Dlatego uważam, że podczas badania kobiety z dolegliwościami bólowymi w miednicy mniejszej i podejrzeniem endometriozy wykonanie ultrasonografii dopochwowej powinno być postępowaniem standardowym już w trakcie wstępnej oceny chorej. Niestety opisane objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniu ginekologicznym nie są patognomiczne i swoiste tylko dla endometriozy. Należy zatem zawsze rozważyć przeprowadzenie pełnej diagnostyki różnicowej, ze szczególnym uwzględnieniem procesów zapalnych i nowotworowych.

Rozwój endometriozy jest procesem hormonozależnym, a współwystępujące dolegliwości bólowe mogą być konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego, powstawania zrostów i ognisk włóknienia, głębokiego naciekania narządów miednicy mniejszej, rozrastania ognisk wypełnionych krwią oraz naciekania nerwów. Z tego powodu patofizjologia bólu może być odmienna dla każdej z postaci endometriozy (otrzewnowej, jajnikowej i rektowaginalnej), a zastosowane leczenie może charakteryzować się różną skutecznością zależną od lokalizacji zmian. Należy również pamiętać, że farmakoterapia chorych z endometriozą nie prowadzi do eradykacji ognisk endometriozy i pełnego wyleczenia, gwarantuje tylko czasowe zmniejszenie dolegliwości bólowych i okresową likwidację objawów.

Dostępne prospektywne badania randomizowane wskazują, że farmakologiczna supresja czynności jajników jest skutecznym sposobem zmniejszenia dolegliwości bólowych u kobiet z rozpoznaną endometriozą, a stosowane preparaty (tabletki antykoncepcyjne, gestageny, danazol i analogi GnRH) charakteryzują się podobną skutecznością, ale różnymi kosztami i zakresem działań niepożądanych.^{8,9}

Brankin i Cackovic koncentrują się tylko na zastosowaniu doustnych ta-

bletek antykoncepcyjnych (DTA) w empirycznym leczeniu bólu w przypadku podejrzenia endometriozy. Podobne postępowanie jest zgodne z wieloma europejskimi i światowymi rekomendacjami, w których DTA (lub gestageny) w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi są leczeniem pierwszego rzutu.¹⁰ Mechanizm działania DTA polega nie tylko na indukowaniu pseudociąży, wywoływaniu atrofii endometrium i działaniu przeciwzapalnym, ale również na hamowaniu proliferacji i indukowaniu apoptozy komórek endometrium.¹¹ W wielu nierandomizowanych badaniach wykazano efektywność takiej terapii i zmniejszenie dolegliwości bólowych u ponad 75% leczonych kobiet. Należy jednak zwrócić uwagę, że cytowana metaanaliza bazy Cochrane analizująca to zagadnienie zawiera tylko jedno kontrolowane badanie randomizowane z 1993 roku przeprowadzone w grupie 57 kobiet, w której wykazano porównywalną skuteczność cyklicznej terapii niskodawkową DTA i analogiem GnRH.¹² Nadal otwartym pytaniem jest kwestia dotycząca sposobu stosowania DTA: sposób ciągły czy też cykliczny. Teoretycznie eliminacja 7-dniowej przerwy, w której dochodzi do wzrostu stężenia estradiolu i potencjalnej stymulacji ektopowych ognisk endometrium, może prowadzić do usunięcia bolesnych miesiączek i lepszej kontroli dolegliwości bólowych w całym cyklu. Niestety porównanie ciągłej i cyklicznej terapii DTA przeprowadzono dotychczas tylko w jednym niekontrolowanym i nierandomizowanym badaniu, wykazując większą skuteczność ciągłej terapii DTA w leczeniu bólu, w przypadku uprzedniego nieskutecznego leczenia DTA w sposób cykliczny.¹³ Niestety DTA stosowane w sposób ciągły zapewniają gorszą kontrolę cyklu i powodują częstsze występowanie krwawień międzymiesiączkowych.

Autorzy pracy nie wspomnieli również o innych potencjalnych (dopochwowych i transdermalnych) drogach podania niskodawkowej antykoncepcji hormonalnej u kobiet

z dolegliwościami bólowymi i podejrzaniem endometriozy. W prospektywnym badaniu nierandomizowanym wykazano skuteczność zastosowania hormonalnego pierścienia dopochwowego i plastra antykoncepcyjnego w pooperacyjnym, uzupełniającym leczeniu bólu u kobiet z objawową endometriozą. Co ciekawe i obiecujące, pierścień dopochwowy był metodą skuteczniejszą niż plaster w leczeniu endometriozy rektowaginalnej.¹⁴

W podsumowaniu należy stwierdzić, że Brankin i Cackovic przedstawili powszechnie akceptowany, tani i dobrze tolerowany sposób empirycznego leczenia bólu doustnymi tabletkami antykoncepcyjnymi u kobiet z podejrzeniem endometriozy, którego użycie powinno być zawsze

rozważone przed zastosowaniem agresywniejszego, drugorzędowego leczenia farmakologicznego i postępowania operacyjnego.

PIŚMIENNICTWO

1. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76:929-35.
2. Guo SW, Wang Y. The Prevalence of Endometriosis in Women with Chronic Pelvic Pain. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62:121-30.
3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod.* 1999;14:1332-4.
4. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JJ, Soto E, Perez C, Ramon O, Rodríguez-Escudero F. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:620-3.
5. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996;65:280-7.
6. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21:193-208.

7. Hudelist G, Oberwinkler KH, Singer CF, Tuttlies F, Rauter G, Ritter O, Keckstein J. Combination of transvaginal sonography and clinical examination for preoperative diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24:1018-24.
8. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD002122.
9. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD000068.
10. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, Endometriosis ESIGf, Endometrium Guideline Development G. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698-704.
11. Meresman G, Augé L, Barañao R, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1141-7.
12. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD001019.
13. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80:560-3.
14. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93:2150-61.

Piśmiennictwo ze str. 42

1. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185 (5):1098-1105.
2. Hassan SS, Romero R, Maymon E, et al. Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1325-1331.
3. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-1853.
4. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Gro-

- up. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5): 462-469.
5. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-189.
6. Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):375.e1-e8.
7. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical

- lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006; 367(9509):489-498.
8. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG.* 2010;117 (3):258-267.
9. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2009;114 (6):1232-1238.
10. Shanbhag S, Clark H, Timmaraju V, Bhattacharya S, Cruickshank M. Pregnancy outcome after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2009;114 (4): 727-735.