

# Wpływ doustnej antykoncepcji na profil hormonalny oraz czynność skurczową macicy u pacjentek z pierwotnym zespołem bolesnego miesiączkowania

Grzegorz Mrugacz, \*Cezary Grygoruk, Piotr Sieczyński, Mirosław Grusza, Piotr Pietrewicz, Bartosz Pietrzycki

Centrum Położniczo-Ginekologiczne „Bocian”, Białystok  
Kierownik Centrum: dr n. med. Grzegorz Mrugacz

## INFLUENCE OF ORAL CONTRACEPTIVE ON HORMONAL PROFILE AND UTERUS CONTRACTIONS OF PATIENTS WITH PRIMARY DYSMENORRHEA

### Summary

**Introduction.** Dysmenorrhea is a common and sometimes disabling condition among women in childbearing age. The exact cause of dysmenorrhea is not completely understood. Oral contraceptives are one of the treatment methods of primary dysmenorrhea. The exact mechanism of action of oral contraceptives in dysmenorrhea is not well understood.

**Aim.** The aim of this study was to determine the influence of oral contraceptive on hormonal profile and uterus contractions of patients with primary dysmenorrhea.

**Material and methods.** There were 10 female patients with primary dysmenorrhea included into the study. The serum level of oxytocin, vasopressin, PgF<sub>2α</sub> metabolite and uterus contractions activity were measured before and one month after application of oral contraceptive pills.

**Results.** Significant decrease in serum level of oxytocin, vasopressin, PgF<sub>2α</sub> metabolite and uterus contractions activity were observed after one month oral contraceptive treatment.

**Conclusions.** Oral contraceptives through influence on hormonal profile, synthesis of prostaglandins and uterus contractions decrease symptoms of dysmenorrhea. Unexplained mechanisms and multiple factors involved in the pathogenesis of primary dysmenorrhea indicates a need for the further studies on this subject.

Key words: dysmenorrhea, prostaglandin, uterine contraction

### WSTĘP

Zespół bolesnego miesiączkowania (ZBM) to jedna z częstszych dolegliwości młodych kobiet w okresie rozrodczym. Na podstawie licznych badań epidemiologicznych obejmujących duże populacje ocenia się, że ponad połowa młodych kobiet cierpi na dolegliwości związane z ZBM. Mimo tak częstego występowania, etiopatogeneza tego zespołu chorobowego nadal pozostaje niewyjaśniona i jest przedmiotem wielu kontrowersji w piśmiennictwie światowym. W literaturze światowej wymienia się wiele czynników mogących brać udział w powstawaniu lub predysponujących do tego zespołu. Wśród najważniejszych zwraca się uwagę na nadmierną czynność skurczową macicy, zaburzenia w ukrwieniu macicy, wzmożoną syntezę prostaglandyn oraz nieprawidłowości anatomiczne żeńskiego układu rozrodczego. Pierwotny ZBM

charakteryzuje się bolesną menstruacją bez innych uchwytnych w badaniu klinicznym zmian w obrębie miednicy mniejszej. Natomiast wtórny ZBM obejmuje te przypadki bolesnych krwawień miesięcznych, które związane są z różnymi zaburzeniami występującymi w obrębie miednicy mniejszej.

Wśród licznych metod terapeutycznych antykoncepcja hormonalna stanowi jeden z podstawowych elementów leczenia ZBM. Pomimo wieloletnich doświadczeń w stosowaniu antykoncepcji hormonalnej w terapii ZBM nie wszystkie mechanizmy jej działania zostały dokładnie opisane.

### CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu doustnej antykoncepcji na profil hormonalny oraz czynność skurczową macicy u pacjentek z pierwotnym ZBM.

## MATERIAŁ I METODY

W badaniach brało udział 10 kobiet w wieku od 20 do 28 lat z rozpoznaniem pierwotnym zespołem bolesnego miesiączkowania. Wszystkie pacjentki były nieródkami z regularnymi cyklami miesięcznymi. Na podstawie danych z wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych wykluczono inne schorzenia mogące być przyczyną zespołu bolesnego miesiączkowania. Przed przystąpieniem do badań pacjentki nie przyjmowały doustnych środków antykoncepcyjnych przez okres co najmniej 6 miesięcy i nie stosowały domacicznych wkładek antykoncepcyjnych.

W okresie bolesnego miesiączkowania pacjentkom pobierano krew i oznaczano aktywność wazopresyny, oksytocyny oraz stężenie 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub>. Rejestrację ciśnienia wewnątrzmacicznego przeprowadzano w czasie bolesnego miesiączkowania metodą bezpośrednią przy użyciu mikroprzetwornika ciśnienia firmy Miller Instruments, Huston, Texas (Microtransducer catheter typ PC-350) opracowaną przez Akerlunda i wsp. (1). Sterylny mikroprzetwornik ciśnienia wprowadzano w warunkach aseptycznych do jamy macicy i umieszczano w okolicy dna. Przez 30 min rejestrowano podstawową, spontaniczną czynność skurczową macicy.

Po przeprowadzeniu wstępnych badań pacjentki stosowały przez miesiąc preparat antykoncepcyjny zawierającyienne dawki lewonorgestrelu 150 mg i etynloestradiolu 30 mg. W czasie krwawienia miesięcznego po zakończeniu przyjmowania antykoncepcji doustnej ponownie wykonywano oznaczenia aktywność wazopresyny, oksytocyny oraz stężenia 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub>, jak również przeprowadzano pomiar ciśnienia wewnątrzmacicznego.

Całość wyników uzyskanych z badań biochemicznych i obliczeń planimetrycznych opracowano przy użyciu programu komputerowego STAR (Statistical Treatment and Analysis). Różnice statystyczne oceniano przy użyciu testu Wilcozona. Wykonywane badania zostały zaakceptowane przez lokalną komisję bioetyczną.

## WYNIKI

Średnie stężenie wazopresyny w osoczu krwi pacjentek w czasie dysmenorrhea wynosiło  $2,2 \pm 0,4$  pmol/l, średnie stężenie oksytocyny  $5,9 \pm 0,9$  pmol/l, a stężenie metabolitu 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub> –  $321 \pm 34$  pmol/l. W czasie bolesnego miesiączkowania zapisy ciśnienia wewnątrzmacicznego wskazywały na nasiloną spontaniczną aktywność skurczową macicy z podwyższonym napięciem podstawowym, wysoką częstotliwością i am-

plitudą skurczów. Średnia wartość TPA – parametru charakteryzującego aktywność skurczową macicy, wynosiła  $3,8 \pm 0,2$  kPa x 10 min ciśnienia wewnątrzmacicznego. Silne bóle kolkowe osiągały swe maksimum w  $30 \pm 45$  sek. po skurczu zarejestrowanym w zapisie ciśnienia wewnątrzmacicznego. Ból ten ustępował również z podobnym przesunięciem czasowym w stosunku do zapisu czynności skurczowej macicy.

Po miesięcznej terapii lekami antykoncepcyjnymi uzyskano obniżone wartości stężeń hormonów we krwi. Stężenia wazopresyny, oksytocyny, 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub> w surowicy krwi kobiet z pierwotnym zespołem bolesnego miesiączkowania w pierwszym dniu menstruacji przed leczeniem doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i po jego zakończeniu zostały przedstawione w tabeli 1.

Po miesięcznej kuracji doustnymi lekami antykoncepcyjnymi z dominacją gestagenów uzyskano obniżenie wartości TPA odpowiednio z  $3,8 \pm 0,8$  przed leczeniem do  $1,2 \pm 0,2$  po leczeniu. Zmiany w aktywności skurczowej dotyczą zarówno częstości, jak i napięcia podstawowego oraz amplitudy skurczów.

U wszystkich pacjentek zaobserwowano leczniczy wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych w dysmenorrhea. Zgłaszane dolegliwości bólowe ustępowały całkowicie lub znacznie się zmniejszały.

## DYSKUSJA

Etiopatogeneza pierwotnego ZBM nie jest do końca poznana. W literaturze światowej wymienia się wiele czynników mogących brać udział w powstawaniu lub predysponujących do tego zespołu. Na podstawie wyników badań własnych można przyjąć, że nadmierna, patologiczna czynność skurczowa macicy jest jednym z najistotniejszych czynników etiologicznych w pierwotnym ZBM. Fakt ten zaobserwowali również Novak i Reynolds już w 1932 roku (2). W późniejszych latach wielu autorów wykazało, że mięsień macicy posiada zdolność do samoistnej czynności skurczowej, różniącej się w poszczególnych fazach cyklu miesięcznego. Czynność skurczowa charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą, co potwierdzono zarówno w badaniach klinicznych, jak również w warunkach *in vitro* (3). Różnice w charakterystyce samoistnej czynności skurczowej w poszczególnych fazach cyklu miesięcznego wiąże się ze zmianami stężeń jajnikowych hormonów steroidowych. W czasie fazy folikularnej, gdy stężenie estradiolu jest wysokie, a progesteronu niskie, samoistną czynność skurczową macicy cechuje duża częstotliwość, lecz niska amplituda i krótki czas trwania skurczu. Skurcze ograniczają się zwykle do

Tabela 1. Stężenia wazopresyny (VP), oksytocyny (OXY), 15-keto-13,14-dihydro-PGF<sub>2α</sub> (PGF) w surowicy krwi oraz całkowite pole pod krzywą ciśnienia wewnątrzmacicznego (TPA) kobiet z pierwotnym zespołem bolesnego miesiączkowania w pierwszym dniu menstruacji przed leczeniem doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i po jego zakończeniu (OC).

Doustna antykoncepcja (OC)	Wazopresyna [pmol/l] (SD)	Oksytocyna [pmol/l] (SD)	PGF [pmol/l] (SD)	TPA [kPa x 10 min] (SD)
Przed leczeniem	2,2 (0,4)	5,9 (0,9)	321 (34)	3,8 (0,2)
Po miesięcznej terapii OC	0,6 (0,1)	4,6 (0,8)	261 (19)	1,3 (0,2)

małego obszaru myometrium i nie obejmują całej macicy. W fazie lutealnej czynność skurczowa obejmuje większe obszary myometrium, cechuje się wyższą koordynacją, skurcze są rzadsze, ale o wyższej amplitudzie. Ten typ aktywności skurczowej występuje najczęściej również w okresie krwawienia miesięcznego, by po kilku dniach powrócić do stanu charakterystycznego dla wczesnej fazy folikularnej. Biorąc pod uwagę czynność skurczową macicy, Dawood sądzi, że dolegliwości bólowe w ZBM związane są z podwyższonym napięciem podstawowym (powyżej 10 mmHg), podwyższeniem amplitudy skurczów (powyżej 120 mmHg) oraz wzrostem częstości skurczów (4). Według Moira wystąpienie bólu w pierwotnym ZBM jest ściśle związane ze zmniejszonym przepływem krwi przez macicę (1). Wiadomo, że przepływ krwi w dużym stopniu zależy od aktywności skurczowej myometrium. Można przyjąć, że w ZBM hiperaktywność skurczowa macicy powoduje wzmożony ucisk naczyń macicznych i w konsekwencji niedokrwienie narządu i ból. Dodatkowo zmniejszony przepływ krwi przez macicę może być wywołany działaniem czynników, które stymulują zwiększoną aktywność skurczową myometrium, jak i mięśniówkę gładką naczyń macicznych. Z innych przyczyn zmniejszających przepływ krwi przez macicę wymienia się nieprawidłowości anatomiczne myometrium i układu naczyń. Zmiany te są najczęściej nieuchwytnie makroskopowo, ale wystarczająco duże, aby w warunkach podwyższonej aktywności skurczowej ograniczyć przepływ krwi.

Hormonalna regulacja fizjologicznej i nadmiernej czynności skurczowej macicy jest wypadkową działania i interakcji wielu różnych czynników. Jajnikowe hormony sterydowe odgrywają kluczową rolę w regulacji spontanicznej aktywności skurczowej macicy zarówno u kobiet zdrowych, jak i w ZBM. Powodują one zmianę aktywności skurczowej macicy, działając bezpośrednio na myometrium albo pośrednio, uwalniając lub modyfikując działanie czynników stymulujących aktywność skurczową. Skojarzone działanie estradiolu i progesteronu przygotowuje myometrium do pełnej aktywności skurczowej w czasie menstruacji (4). W cyklach bezowulacyjnych, gdy mamy do czynienia z dominacją estrogenów, Moawad i Bengtsson wykazali znacznie obniżoną aktywność skurczową macicy (5). Z drugiej strony Ylikorkala i wsp. badając stężenia estradiolu w surowicy krwi, w fazie lutealnej u kobiet z zespołem pierwotnego bolesnego miesiączkowania obserwowali wyższe stężenia tego hormonu w porównaniu do kobiet zdrowych (6). Forsling i wsp. uważają, że jednym z mechanizmów pobudzania aktywności skurczowej macicy przez estrogeny może być wpływ na uwalnianie wazopresyny z przysadki (7). Inna hipoteza przedstawiona przez Maathuisa i Kelly'ego zakłada wpływ estradiolu na metabolizm kwasu arachidonowego i uwalnianie prostaglandyn (8). Progesteron antagonizuje stymulujący efekt działania estradiolu na uwalnianie substancji pobudzających aktywność skurczową myometrium, np. estradiol powoduje wzrost wydzielania wazopresyny z przysadki, lecz działanie to jest hamowane przez progesteron (7). W badaniach *in vitro* na skrawkach nieciążarnej macicy ludzkiej wykazano, że estradiol stymuluje proces syntezy prostaglandyn,

natomiast progesteron jest czynnikiem hamującym (9). Jest to znaczący dowód potwierdzający rolę jajnikowych hormonów sterydowych w regulacji czynności skurczowej macicy.

Szczególną rolę w powstawaniu pierwotnego ZBM przypisuje się prostaglandynom (10). Obecnie wiadomo, że są to hormony działające miejscowo, syntetyzowane głównie w endometrium, ale również w ścianie naczyń i myometrium. Prostaglandyny są metabolitami przemiany kwasu arachidonowego, nie są magazynowane w tkankach, a ich synteza ma miejsce bezpośrednio przed uwolnieniem. Estrogeny wzmagają syntezę prostaglandyn w endometrium. Wykazano współzależność między stężeniem prostaglandyn F w endometrium a stężeniem estradiolu w macicznej krwi żyłnej oraz między stężeniami estrogenów i prostaglandyny F we krwi żyłnej jajników (9). Progesteron ma działanie stabilizujące błonę lizosomalną i w okresie aktywności ciała żółtego hamuje syntezę prostaglandyn. Proces luteolizy w cyklu miesięcznym prowadzi do obniżenia sekrecji progesteronu. Zmniejszenie stężenia progesteronu aktywuje fosfolipazę A i zapoczątkowuje łańcuch przemian, których końcowym produktem są prostaglandyny. Najlepszym przykładem potwierdzającym istotną rolę prostaglandyn w pierwotnym ZBM jest korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn – niesterydowych leków przeciwzapalnych, takich jak aspiryna, naproxen, ibuprofen, ketoprofen. W licznych badaniach klinicznych po terapii tymi lekami uzyskano obniżenie napięcia podstawowego, częstości i amplitudy skurczów oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych w ZBM (11).

Wśród innych czynników mogących wpływać na czynność skurczową mięśnia macicy można wymienić wazopresynę i oksytocynę. Hormony te są syntetyzowane w podwzgórzu i uwalniane przez tylny płat przysadki mózgowej. Dodatkowym źródłem oksytocyny w fazie lutealnej jest ciało żółte. Ze względu na efekty, jakie wywołuje oksytocyna i wazopresyna, można sądzić, że są one istotnymi czynnikami w wywoływaniu pierwotnego ZBM. U kobiet z ZBM stężenie wazopresyny we krwi jest znacznie podwyższone (12). Wrażliwość macicy na wazopresynę zmienia się w zależności od fazy cyklu. W fazie folikularnej działanie wazopresyny na aktywność skurczową i przepływ krwi przez macicę jest najsłabsze (13). Reaktywność mięśnia macicy na wazopresynę wzrasta w fazie lutealnej, by osiągnąć swe maksimum wraz z początkiem menstruacji. Również stężenia wazopresyny we krwi zmieniają się cyklicznie, będąc odwrotnością wrażliwości myometrium na ten hormon (14). Najwyższe stężenie obserwuje się w okresie owulacji, najniższe zaś w okresie miesiączki. Czynniki wywołujące cykliczną zmienność stężeń hormonu we krwi, jak i wrażliwości macicy nie są w pełni poznane. Uważa się, że może to być następstwem zmian stężeń estrogenów i progesteronu. Prawdopodobnie wzrost wrażliwości myometrium na wazopresynę, tak jak i na oksytocynę spowodowany jest wzrostem ilości miejsc swoicie wiążących hormon (15). Działając poprzez receptory typu V1, wazopresyna nasila aktywność skurczową macicy, co doprowadza do zmniejszonego przepływu krwi. Spadek ten jest spowodowany

nie tylko uciśnięciem naczyń przy skurczu, lecz również bezpośrednim działaniem wazopresyny na ich mięśniówkę (13). Zmniejszony przepływ krwi przez macicę doprowadza do niedokrwienia, co pociąga za sobą narastające niedotlenienie i ból (16). Mechanizmy regulujące wydzielanie wazopresyny nie są w pełni poznane, choć niewątpliwie najistotniejszym czynnikiem pobudzającym jest wzrost osmolarności osocza krwi (17).

#### PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że doustne środki antykoncepcyjne pozwalają istotnie zmniejszyć dolegliwości bólowe u pacjentek z ZBM. Korzystny efekt terapeutyczny stosowania antykoncepcji hormonalnej udaje się osiągnąć dzięki wpływowi na wydzielanie hormonów, syntezę prostaglandyn oraz czynność skurczową macicy. Niewyjaśnione całkowicie mechanizmy oraz wielorakość czynników biorących udział w etiopatogenezie pierwotnego ZBM wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań. □

#### Piśmiennictwo

1. Moir C: Recording the contractions of the human pregnant and non-pregnant uterus. *Tr Edinburgh Obst Soc* 1934; 54: 42. 2. Novak E, Reynolds SRM: The Cause of Primary Dysmenorrhea. *Journal of the American Medical Association* 1932; 99: 1466. 3. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V et al.: Uterine contractility during the menstrual cycle. *Human reproduction* 2000; 15: 81-89. 4. Dawood MY: Concepts in the Etiology and Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1986; 65: 7-10. 5. Moawad A, Bengtsson LP: *In vivo* studies of the motility

pattern of the nonpregnant human uterus. 3. The effect of anovulatory pills. *American journal of obstetrics and gynecology* 1968; 101: 473-478. 6. Ylikorkala O, Puolakka J, Kauppila A: Serum gonadotrophins, prolactin and ovarian steroids in primary dysmenorrhoea. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1979; 86: 648-653. 7. Forsling ML, Strömberg P, Åkerlund M: Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *Journal of Endocrinology* 1982; 95: 147-151. 8. Maathuis J, Kelly R: Concentrations of prostaglandins  $F_{2\alpha}$  and E2 in the endometrium throughout the human menstrual cycle, after the administration of clomiphene or an oestrogen-progestogen pill and in early pregnancy. *Journal of Endocrinology* 1978; 77: 361-371. 9. Cane EM, Villet CA: The synthesis of prostaglandin F by human endometrium in organ culture. *Prostaglandins* 1975; 9: 281-288. 10. Bygdeman M, Bremme K, Gillespie A et al.: Effects of the prostaglandins on the uterus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1979; 58: 33-38. 11. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Review). 2009. 12. Åkerlund M, Strömberg P, Forsling M: Primary dysmenorrhoea and vasopressin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1979; 86: 484-487. 13. Åkerlund M, Andersson KE: Vasopressin response and terbutaline inhibition of the uterus. *Obstetrics & Gynecology* 1976; 48: 528-536. 14. Forsling ML, Åkerlund M, Strömberg P: Variations in plasma concentrations of vasopressin during the menstrual cycle. *Journal of Endocrinology* 1981; 89: 263-266. 15. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P et al.: Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982; 215: 1396-1398. 16. Åkerlund M, Andersson KE, Ingemarsson I: Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow, and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhea. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1976; 83: 673-678. 17. Robertson G: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent progress in hormone research* 1976; 33: 333-385.

nadesłano: 21.10.2013  
zaakceptowano do druku: 18.11.2013

Adres do korespondencji:  
\*Cezary Grygoruk  
Centrum Późniczo-Ginekologiczne „Bocian”  
ul. Akademicka 23, 15-267 Białystok  
tel.: +48 (85) 744-77-00  
e-mail: cezary.grygoruk@gmail.com