

Farmakološko liječenje dismenoreje kod žena s endometriozom

Gluhak, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:637659>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonija Gluhak

**Farmakološko liječenje dismenoreje kod žena s
endometriozom**

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonija Gluhak

Farmakološko liječenje dismenoreje kod žena s
endometriozom

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za ginekologiju i opstetriciju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Maje Banović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

NSAR – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (eng. *gonadotropin releasing hormone*)

COX – ciklooksigenaza (eng. *cyclooxygenase*)

PGE2 – prostaglandin E2 (eng. *prostaglandin E2*)

PGF2 – prostaglandin F2 (eng. *prostaglandin F2*)

FSH – folikul stimulacijski hormon (eng. *follicle-stimulating hormone*)

LH – luteinizacijski hormon (eng. *luteinizing hormone*)

TNF- α – tumor nekrotizirajući faktor (eng. *tumor necrosis factor*)

TNP-470 – O – (kloroacetilkarbamol) fumagilol (eng. *O-(chloroacetylcarbamoyl) fumagillol*)

VEGF – faktor rasta vaskularnog endotela (eng. *vascular endotel growth factor*)

CA-125 – antigen epitelnih tumora jajnika (eng. *cancer antigen 125*)

OHK – oralni hormonski kontraceptivi (eng. *oral hormonal contraceptives*)

EE₂ – etinil-estradiol (eng. *ethinylestradiol*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

ISAP – Međunarodno udruženje za proučavanje boli (eng. *International Association for the Study of Pain*)

ESHRE - Europsko društvo za ljudsku reprodukciju i embriologiju (eng. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

NICE - Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (eng. *National Institute for Health and Care Excellence*)

HHO os – os hipotalamus – hipofiza- ovarij (eng. *hypothalamic–hypophyseal–ovary axis*)

LNG – IUS – levonorgestrel otpuštajući uložak (eng. *The levonorgestrel-releasing intrauterine system*)

POP – progesteronska oralna pilula (eng. *Progestogen only pill*)

KOK – kombinirana oralna kontracepcija (eng. *Combined oral contraceptives*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ENDOMETRIOZA.....	3
2.1. Definicija i rizični faktori.....	3
2.2. Etiopatogeneza.....	5
2.3. Klasifikacija.....	8
3. SEKUNDARNA DISMENOUREJA.....	10
4. LIJEČENJE DISMENOUREJE.....	12
4.1.1 NSAR.....	12
4.1.2 Kombinirani oralni hormonski kontraceptivi.....	12
4.1.3 Transdermalni hormonski kontraceptivi.....	13
4.1.4 Vaginalni prsten.....	14
4.1.5 Progestageni.....	15
4.1.6 GnRH agonisti.....	17
4.1.7 Inhibitori aromataze.....	18
4.1.8 Danazol.....	18
4.1.9 Selektivni modulatori progesteronskih receptora.....	19
4.1.10 Eksperimentalni lijekovi.....	20
Blokatori TNF- α	20
Antiangiogenetski pripravci.....	20
Statini.....	21

	Gama ligandi receptora aktiviranog proliferatorom	
	peroksisoma.....	21
	Inhibitori matriks metaloproteinaze.....	22
	Pentoksifilin.....	22
4.2	DJELOVANJE HORMONSKE KONTRACEPCIJE S OBZIROM NA REŽIM	
	UZIMANJA.....	23
	4.2.1 Ciklički	23
	4.2.2 Kontinuirano.....	24
5	ZAKLJUČAK.....	26
6	ZAHVALE.....	27
7	LITERATURA.....	28
8	ŽIVOTOPIS.....	40

SAŽETAK

Dismenoreja je bol podrijetlom iz maternice. Učestalost je visoka, od 45 do 90% kod žena reproduktivne dobi. Najveća učestalost je u najosjetljivijoj dobnoj skupini. . Negativno utječe na kvalitetu života. Dijeli se na primarnu (bez prisutne organske lezije) te sekundarnu dismenoreju (povezana s nekom patologijom). Najčešći uzrok sekundarne dismenoreje je endometrioza, kronično stanje koje zahvaća oko 6-10% žena reproduktivne dobi. Patofiziologija bolesti još uvijek nije razjašnjena. Dijagnoza se postavlja na temelju simptoma i slikovnih pretraga, a zlatni standard je PHD. Terapija je medikamentozna ili kirurška. Dostupne su hormonske i nehormonske metode liječenja i obje se koriste za kontrolu boli i zaustavljanje širenja endometrijskih lezija. Kontracepcijske pilule, NSAR, GnRH agonisti, inhibitori aromataze su neki od najčešće upotrebljavanih lijekova. Istraživanjem patofiziologije endometrioze razvijaju se nove strategije liječenja kao što su selektivni modulatori progesteronskih receptora, antiangiogenetski faktori i imunomodulatori. Ženama koje ne odgovaraju na terapiju lijekovima ili imaju jače izražene simptome, pomaže jedino kirurška ekscizija lezija i histopatološka potvrda dijagnoze.

Ključne riječi: dismenoreja, endometrioza, metode liječenja

SUMMARY

Pharmacological management of dysmenorrhea in women with endometriosis

Dysmenorrhea is a pain originating from the uterus. The incidence is high, ranging from 45 to 90% in women of reproductive age. The highest frequency is in the most sensitive age group. It affects negatively on the quality of life. It is divided into primary (no organic lesion present) and secondary dysmenorrhea (associated with some pathology). The most common cause of secondary dysmenorrhea is endometriosis, a chronic condition that affects about 6-10% of women of reproductive age. The pathophysiology of the disease is still unclear. Diagnosis is made based on symptoms and imaging tests, and the gold standard is PHD. Therapy is medical or surgical. Hormonal and non-hormonal methods of treatment are available, and both are used to control pain and stop the spread of endometrial lesions. Birth control pills, NSAIDs, GnRH agonists, aromatase inhibitors are some of the most used drugs. With the discovery of new molecules involved in endometriosis, new treatment strategies are being developed such as selective progesterone receptor modulators, antiangiogenic factors and immunomodulators. Women who do not respond to drug therapy or have more severe symptoms are helped only by surgical excision of the lesions and histopathological confirmation of the diagnosis.

Key words: endometriosis, dysmenorrhea, treatment methods

1. UVOD

Dismenoreja je definirana kao prisutnost bolnih grčeva podrijetlom iz maternice za vrijeme menstruacije i predstavlja jedno od najčešćih uzroka zdjelične boli i menstrualnih poremećaja. Međunarodno udruženje za proučavanje boli (ISAP) definira tu bol kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjima tkiva. [1] Konkretno, kronična zdjelična bol lokalizirana je u području zdjelice i traje 6 mjeseci ili duže. [2] Dismenoreja je najčešći uzrok ginekološkog pobola kod žena reproduktivske dobi bez obzira na dob, nacionalnost i ekonomski status. [3] Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je procijenila da je dismenoreja najvažniji uzrok kronične zdjelične boli. [4] Procijenjena učestalost dismenoreje je visoka i kreće se od 45 do 93% žena reproduktivske dobi [3]. Vjerojatno je zbog visoke učestalosti prihvaćena kao normalan aspekt menstrualnog ciklusa i zbog toga se tolerira, te je žene ne prijavljuju [6] niti traže medicinsku pomoć. [7] U dijela bolesnica (3 do 33%) bolovi su toliko jaki da ih onesposobe 1 do 3 dana tijekom svakog menstrualnog ciklusa, zbog čega izostaju iz škole ili s redovnih svakodnevih obaveza. [8] Dismenoreja ima velik utjecaj na život žena, dovodeći do ograničenja dnevnih aktivnosti [9], slabijih akademskih performansi kod adolescentica [10], slabije kvalitete spavanja [11] te negativnih učinaka na raspoloženje, izazivajući anksioznost i depresiju. [12] Na temelju patofiziologije, dismenoreja se dijeli na primarnu (menstrualna bol bez organske bolesti) i sekundarnu (menstrualna bol povezana s osnovnom zdjeličnom patologijom). [13] Uzrok primarne dismenoreje nije dobro utvrđen, no odgovoran čimbenik je povećana produkcija materničnih prostaglandina, posebno PGF 2 α i PGF 2 što dovodi do pojačanog tonusa maternice i kontrakcija visoke amplitude. [14] Ta razina prostaglandina je najviša prva dva dana menstruacije. [15] Proizvodnju

prostaglandina kontrolira progesteron: kada razina progesterona padne, neposredno prije menstruacije, razina prostaglandina poraste. [14] Stoga je jasno da se dismenoreja javlja u ciklusima kod kojih je došlo do ovulacije i zašto dismenoreja dobro reagira na inhibiciju ovulacije. Međutim, mnoštvo drugih čimbenika može igrati ulogu u percepciji i ozbiljnosti boli, što ne ovisi samo o endokrinim čimbenicima. [16] Ponavljajuća menstrualna bol povezana je sa središnjom senzibilizacijom koja dovodi do strukturalne i funkcionalne modifikacije središnjeg živčanog sustava. [17] S obzirom na to da bi dismenoreja mogla dovesti do važnih dugoročnih posljedica i kasnije može povećati osjetljivost žena na kronična stanja boli, obvezno je liječiti menstrualnu bol kako bi se ograničila štetna modifikacija u središnjem živčanom sustavu. [14] Najčešći uzroci sekundarne dismenoreje su endometrioza i adenomioza. Endometrioza, zbog visoke učestalosti, ali i komplikacija, predstavlja jednu od ozbiljnijih poteškoća kod žena reproduktivske dobi te postoji još dosta prostora za istraživanje te pronalaženje novih lijekova za liječenje dismenoreje uzrokovane endometriozom jer neke žene ne odgovaraju na trenutno dostupnu terapiju. U ovom radu obratit će se pozornost na važnost problema endometrioze kao uzroka sekundarne dismenoreje te važnosti njezina liječenja.

2. ENDOMETRIOZA

2.1 Definicija i rizični čimbenici

Endometrioza je najčešći uzrok sekundarne dismenoreje. To je bolest koja s vremenom napreduje te se zbog toga i njeni simptomi, koji do tada možda nisu bili značajni, pogoršavaju. Ponekad žene uopće nemaju nikakvih tegoba te se dijagnoza endometrioze postavi tijekom ginekološke obrade zbog nekog drugog problema, najčešće neplodnosti. U nekim slučajevima, bolest se s očitim simptomima javlja jako rano, već u adolescentnom razdoblju. [14]

Bolest se najčešće pojavljuje oko dvadesete godine života i traje 20-25 godina, a prestaje oko menopauze.

Simptomi endometrioze su: kronična zdjelična bol koja je najjača za vrijeme menstruacije, bolna menstruacija (dismenoreja), bol prilikom spolnog odnosa (dispareunija), obilne i dugotrajne menstruacije, abnormalna krvarenja iz rodnice, učestali zatvori ili proljevi, napuhnutost, bol prilikom mokrenja.

Simptomi se javljaju ovisno o tome gdje se nalaze endometrijska žarišta, koliko su velika i u kojem su odnosu s organom na kojem se nalaze. U 95% žena s endometriozom pojavljuje se bol u zdjelici i donjem dijelu abdomena koja se pogoršava nekoliko dana prije menstruacije, a poboljšava s njezinim završetkom. Bol može biti i neovisna o ciklusu, odnosno konstantna. Česte su i obilne menstruacije koje traju duže od 6 ili 7 dana. Također, mogu se javiti umor i iscrpljenost zbog pojačanog gubitka krvi i jakih bolova. Bolovi mogu uzrokovati mučninu i povraćanje.

S obzirom da mogu biti zahvaćeni crijeva i mokraćni mjehur, mogu se javiti i probavni simptomi te poteškoće s mokrenjem. Pacijentice mogu imati česte zatvore ili proljeve,

krv u stolici, bolnost prilikom pražnjenja crijeva te nadutost. Ako je zahvaćen mokraćni mjehur može se javiti bol prilikom mokrenja te prisutnost krvi u mokraći.

Relativno čest simptom je i bolni snošaj, dispareunija. Nepravilna vaginalna točkasta krvarenja tijekom ciklusa također su čest nalaz. Endometrioza je po učestalosti drugi najčešći uzrok ženske neplodnosti. [15]

Rizični čimbenici za endometriozu su: poremećaji kao što su opstruktivne anomalije Müllerove tube (retrogradna menstruacija), pozitivna obiteljska anamneza, ranija dob menarhe, produžene menstruacije (>5 dana), kratki menstruacijski ciklus (<28 dana), rana pojava dismenoreje. [16]

Zaštitno na endometriozu djeluje hormonska kontracepcija, nepušenje i tjelovježba.

2.2 Etiopatogeneza

Etiopatogeneza endometrioze nije još u potpunosti razjašnjena. Najstarija teorija nastanka endometrioze datira iz 19. stoljeća kada su von Recklinghausen i Rusell, neovisno jedan o drugome, objavili da endometrioza nastaje iz stanica podrijetlom od Müllerovih kanala, odnosno embrionalnih ostataka na različitim mjestima u zdjelici, po čemu se ta teorija naziva teorija embrionalnih ostataka. [17] Trenutne spoznaje ukazuju da su embrionalni ostatci rijedak izvor endometrioze, no ovaj način može u rijetkim slučajevima dovesti do endometrioze.

Druga teorija koju su razvili Iwanoff i Meyer sugerira da endometrioza nastaje kao rezultat celomske metaplazije budući da su pokrovni epitel jajnika, peritoneum male zdjelice i Müllerovi kanali istog embrionalnog podrijetla. Indukcijska teorija, ukazuje da bi neke tvari iz menstrualne krvi pri retrogradnoj menstruaciji mogle dovesti do metaplazije peritoneuma i nastanka endometrioze. [18]

Sampson je eksperimentalno potvrdio da endometrioza može biti uzrok retrogradne menstruacije. Međutim, učestalost retrogradne menstruacije je velika, a činjenica je da većina žena unatoč retrogradnoj menstruaciji ne razvije endometriozu. Zbog toga Koninckx i suradnici smatraju da endometrioza nije samostalna bolest, već je prije ekstremna manifestacija normalnog i gotovo univerzalnog procesa. Sampson i Halban su, neovisno jedan o drugome, predložili teoriju po kojoj se endometrijsko tkivo širi u zdjelicu putem mreže limfnih žila ili krvnih kapilara. [19] Ova metastatska teorija ima i kliničko i eksperimentalno uporište. Tako je u 153 pacijentice sa zdjeličnom limfadenektomijom / operacijom uklanjanja limfnih čvorova male zdjelice, endometrijsko tkivo nađeno u 6.9% pacijentica, a u gotovo trećine ovih pacijentica dijagnosticirana je endometrioza.

Nova teorija koju su razvili Leyendecker i suradnici sugerira da do nastanka endometrioze dolazi zbog ozljede granice ljuštenja endometrija. [20] Normalno tijekom ljuštenja endometrija, za vrijeme menstruacije, granica ljuštenja nije oštro ograničena, a njena dubina određena je tkivnim gradijentom matriks metaloproteinaza, koje reguliraju stupanj kontrakcije spiralnih arterija. Na ovaj način bazalni je sloj endometrija, iz kojeg se ostali slojevi (lat. stratum functionale i spongiosum) nakon menstruacije obnavljaju, pošteđen ljuštenja. Lamina basalis endometrija je tkivo bogato estrogenskim i progesteronskim receptorima u svim fazama ciklusa, i sposobno za ektopičnu implantaciju i proliferaciju.

Nova teorija podrazumijeva pojavu hiperperistaltike maternice uz povećani intrauterini tlak koji se javljaju iz nejasnih razloga u nekih mladih žena, vjerojatno s početkom reproduktivne zrelosti i dovode do pomaka linije deskvamacije endometrija zbog čega dolazi do ljuštenja bazalnih slojeva endometrija. Povišena ekspresija matriks metaloproteinaza također doprinosi ovom procesu. Hiperperistaltika dovodi do povećanog retrogradnog transporta, a stanice koje su oslobođene kontrolnih mehanizama maternice, reaktiviraju embrionalni proces organogeneze te nakon implantacije dolazi do proliferacije strome i peristromalnog glatkog mišićnog tkiva.

Smatra se da hiperperistaltika kod endometrioze nastaje zbog povišenih razina prostaglandina tipa F2 α koji djeluje na mrežu vegetativnih živčanih vlakana koja oblažu maternicu i koja su povišena u žena sa dismenorejom. Ovaj model patogeneze govori da endometrioza zapravo nije uzrok dismenoreje već da je dismenoreja preteča u nastanku endometrijskih lezija. [20]

U nastanku endometrioze ulogu igra i poremećenost parakrinih i autokrinih regulacijskih mehanizama, o čemu govori imunološka teorija.

Promjene imunološkog odgovora uzrokovane genetski ili putem ekoloških čimbenika olakšavaju ektopičnu implantaciju endometrijskih stanica, pri čemu temeljni poremećaj čine oštećena funkcija makrofaga / natural killer – NK stanica, T i B limfocita uz izostanak uklanjanja fragmenata stranog tkiva uz patološku angiogenezu, te stvaranje novih krvnih žila. [21]

Sve ove navedene teorije nastanka i širenja endometrijskih lezija koristile su se i koriste se još danas za razvoj farmakološke terapije koja bi umanjila simptome kod žena s dijagnosticiranom bolešću.

2.3 Klasifikacija

AFS dijeli endometriozu u 4 stadija ovisno o zahvaćenosti potrbušnice, jajnika i jajovoda, gustoći priraslica, dubini prodora endometriotičnih promjena te zauzetosti Douglasova prostora (prostor između maternice i debelog crijeva). Svako navedeno obilježje izražava se bodovima. Stoga razlikujemo:

1. Minimalna endometrioza - slučajevi s 1-5 bodova
2. Blaga endometrioza - slučajevi s 6-15 bodova
3. Umjerena endometrioza - slučajevi s 16-40
4. Jaka endometrioza - slučajevi s više od 40 bodova.

Ta klasifikacija ne korelira sa simptomima i te se predlaže sveobuhvatniji pristup kojim bi se uzela u obzir boja, brojnost i dubina lezija, promjer endometrioma, vrsta i lokacija priraslica, histološka analizu lezija, sustav za bodovanje zdjelice boli i odnos boli prema tipu lezije. U novoj klasifikaciji uveo bi se i peti stupanj - inoperabilna endometrioza koja je toliko proširena da se ne može kirurški riješiti. [22]

Tablica 1. Klasifikacija endometrioze. Preuzeto iz: American Society for Reproductive AS for R, Groff T, Society TAF, Society TAF, Adamson G, Frison L, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67(5):817–21.

STADIJ – BODOVI	OBILJEŽJA, IZRAŽENA U BODOVIMA
I. stadij 0-5 (minimal)	minimalna bolest – nekoliko površnih lezija
II. stadij 6-15 (mild)	blaga bolest – veći broj lezija, neke i dublje
III. stadij 16-40 (moderate)	srednje izražena – brojne lezije, lezije na jajniku, tanke adhezije
IV. stadij 41-70 (severe)	izražena bolest – brojne lezije, endometriomi, guste priraslice, endometriozna u rekto-uterinom prostoru

3. SEKUNDARNA DISMENOREJA

Sekundarna dismenoreja bol je podrijetlom iz maternice uzrokovana zdjeličnim poremećajima. Najčešći uzrok je endometrioza, a također uzroci mogu biti adenomioza, fibromi, prirodene malformacije, ciste i tumori jajnika, upalne bolesti zdjelice, zdjelična kongestija. Učestalost je najveća u odrasloj dobi, osim ako nije uzrokovana prirodnim malformacijama. [23] Endometriotične lezije pokazuju abnormalnu neurogenezu i angiogenezu koje su uzrok bolova. Percepcija boli ovisi o broju i gustoći živčanih vlakana u leziji. [24] Do nastanka boli dolazi zbog otpuštanja upalnih parametara u osjetni aferentni živac na distalnom kraju lezije te dolazi do širenja nociceptivnog signala preko dorzalnog roga u kralježničnu moždinu, talamus i na kraju u moždanu koru. [25] S vremenom zbog stalnog podražaja nociceptora, dolazi do povećanja razine kombiniranog glutamina i glutamata (Glx) unutar prednje insule i povećane povezanosti prednje insule s medijalnim prefrontalnim korteksom (mPFC), koji imaju ulogu u patofiziologiji kronične zdjelične boli neovisno o prisutnosti endometrioze. [26] Istraživanja na miševima pokazala su da endometrioza kod miševa dovodi do promjena genske ekspresije u određenim područjima mozga, odnosno insule, amigdale i hipokampusa koji imaju važnu ulogu za nastanak boli, anksioznosti i depresije. [27]

Dvije trećine žena koje pate od dismenoreje povezane s endometriozom opisuju bolove kao umjerene i vrlo jake te ih ti bolovi sprječavaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Također, uobičajeni simptomi kod dismenoreje su poremećaji psiho-emocionalne prirode. Žene osjećaju labilnost raspoloženja, povećanu tjeskobu, mogu se osjećati depresivno. Kod nekih žena s dismenorejom postoje poremećaji ako što su: bulimija, anoreksija, povećani ili smanjeni libido. Rezultati istraživanja pokazali su

da se vrtoglavica razvija kod 85% bolesnica, proljev u 60% slučajeva, bol u leđima kod 60% žena i glavobolja kod 45% žena. [28]

Zbog toga je važno liječiti dismenoreju kako bi se ženama omogućio kvalitetan život, kako bi se spriječila pojava kronične zdjelične boli, te komplikacije poput neplodnosti, probavnih simptoma, poteškoća s mokrenjem kao i psihijatrijskih poremećaja.

4. MEDIKAMENTOZNO LIJEČENJE

Terapiju za dismenoreju uzima oko 20% žena s endometriozom. Prema smjernicama ESHRE ženama s endometriozom treba ordinirati kombiniranu hormonsku kontracepciju ili gestagene. Hormonska terapija trebala bi ublažiti ili izliječiti simptome, a učinak terapije trebao bi biti vidljiv već nakon jednog ciklusa. Kod ordiniranja terapije trebali bi se uzeti u obzir prioriteta pacijenata, nuspojave, efikasnost, troškovi i dostupnost lijekova.

4.1.1 NSAR

Nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi su najčešće korišteni kao prva linija terapije kod žena s endometriozom jer imaju najmanje nuspojava i jer su najdostupniji. Djeluju blokiranjem COX enzima koji je ključan u proizvodnji upalnih medijatora. Učinkovitost im je visokih 70-80%. [29] Mogu uzrokovati glavobolju, pospanost, vrtoglavice, ali mogu imati i ozbiljnije gastrointestinalne nuspojave te dovesti do nastanka želučanog ulkusa. Provedena studija nad 24 žene s endometriozom koje su patile od umjerenih do teških bolova pokazala je da nema razlike u olakšanju bolova kod žena koje su uzimale nesteroidne anti-inflamatorne lijekove i placebo. Zbog toga NICE savjetuje da se NSAR uzimaju u prva 3 mjeseca liječenja endometrioze sami ili zajedno sa prvom linijom terapije. Ako u tih prvih 3 mjeseca ne dođe do poboljšanja simptoma predlaže se ukidanje NSAR i prelazak na drugu dostupnu terapiju. [30] Drugo istraživanje provedeno nad 34 pacijentice pokazalo je da E2V/dienogest značajno smanjuju zdjeličnu bol i poboljšavaju kvalitetu života dok kod bolesnica koje su primale ketoprofen nije došlo do smanjenja boli ni poboljšanja kvalitete života. [31]

4.1.2 Kombinirana oralna hormonska kontracepcija

Supresija osi HHO i aktivnosti bolesti je osnova hormonalne kontracepcije u liječenju endometrioze. Estrogen i progesteron u kombinaciji ili progesteron sam dovode do decidualizacije tkiva endometriotičnog žarišta i na taj način usporavaju progresiju bolesti. Cijena, lakoća uporabe i tolerancija su ključne značajke njihove popularnosti. [32] Limitirajući čimbenici oralnih kontraceptiva uključuju dugotrajnu uporabu, rizik od tromboembolije (9-10/10000 žena godišnje) [33], visoki postotak ponovne pojave dismenoreje nakon prestanka uporabe i nemogućnost trudnoće. [34] Uz kontracepcijski učinak, hormonski oralni kontraceptivi imaju i metaboličke učinke, ovisno o dozi, sastavu i potentnosti korištenih steroida. Oralni kontraceptivi mogu izazvati promjene ponašanja i depresiju, imati androgeni učinak, neželjeni učinak na jetru, koagulacijski sustav, lipoproteine plazme te metabolizam ugljikohidrata. Također mogu se javiti: mučnina, glavobolja, napetost dojki, promjena tjelesne težine, krvarenje unutar ciklusa, umor te promjena raspoloženja. Oko 30 % žena ima nuspojave koje obično prestaju unutar prva tri mjeseca korištenja oralnih kontraceptiva. U manje od 5% žena nuspojave ne nestaju. Oralna kontracepcija koja se danas koristi sadrži otprilike pet puta nižu razinu hormona u odnosu na prve oralne kontraceptive. Na taj način su rizici od primjene, kao i nuspojave bitno smanjeni. Većina preparata danas sadrži 20, 30 ili 35 μ g etinilestradiola, te se smatra niskodoziranima. [35] Pilule su posebno pogodne u adolescentica i žena sa endometriozom koje trebaju kontracepciju. [36] Brojne studije pokazale su da su svi KOK korisni u liječenju dismenoreje kod većine žena s endometriozom. [37]

4.1.3 Transdermalna hormonska kontracepcija

Jedina transdermalna kontracepcija koja je danas dostupna je Evra, a odobrena je 2002. godine od strane FDA. Namijenjena je onim ženama koje zaboravljaju

svakodnevno uzimati oralnu hormonsku kontracepciju. Otpušta 20,0 µg EE-a i 150 µg noregestromina (aktivni metabolit norgestimata), a upotrebljava se jedan naljepak tjedno nakon čega slijedi tjedan bez aplikacije naljepka u kojem slijedi prijelomno krvarenje. Svaki tjedan se naljepak stavlja na drugo mjesto. Kod žena koje koriste Evru dokazana je povišena razina estrogena u krvi u usporedbi s onima koje uzimaju oralnu hormonsku kontracepciju te je dokazana povišena mogućnost nastanka VTE-a u odnosu na žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju. Evra se preporuča ženama koje nemaju čimbenike rizika za VTE. [38] Studija je pokazala da je transdermalni naljepak jednako efikasan u smanjenju dismenoreje kao vaginalni prsten, ali je više žena pokazalo zadovoljstvo korištenjem vaginalnog prstena. [39]

4.1.4 Vaginalni prsten

Vaginalni prsten je također jedna od opcija kod žena koje ne mogu ili ne žele svakodnevno uzimati oralnu hormonsku kontracepciju. Prsteni mogu sadržavati estrogen i progesteron ili samo progesteron. Primjer vaginalnog prstena koji je u uporabi je kombinirani estrogensko-progesteronski vaginalni prsten NuvaRing® (MSD, SAD), odobren od FDA-a 2001. godine. Otpušta dnevno 15,0 µg EE-a i 120 µg etonogestrela (biološki aktivan metabolit desogestrela). Koristi se kroz tri tjedna, nakon čega se izvadi i slijedi jedan tjedan bez prstena kada nastupa krvarenje. Žene koje koriste vaginalni prsten imaju 2,1 puta manju koncentraciju EE-a u krvi u odnosu na žene koje koriste oralnu hormonsku kontracepciju. Najčešće nuspojave su glavobolje (6,6%), leukoreja (5,3%) i vaginitis (5,0%). Ostale subjektivne nuspojave su rjeđe nego kod konvencionalnih oralnih hormonskih kontraceptiva, stoga je ocjena zadovoljstva žena NuvaRingom® jedna od najviših od svih hormonskih kontraceptiva. [40] Studije su pokazale da je vaginalni prsten jednako efikasan u olakšanju dismenoreje kao i KOK. [41]

4.1.5 PROGESTAGENI

Progesteron ima nekoliko mehanizama djelovanja korisnih u terapiji endometrioze. Potiče decidualizaciju endometrija, inhibira estrogenom induciranu mitozu, mijenja estrogenski receptor, inhibira angiogenezu i ekspresiju matriks metaloproteinaze potrebne za rast endometrijskih implantata. [42] Može se davati oralno, u obliku injekcija ili intrauterino zbog čega su popularni i koriste se kod žena s kontraindikacijom za primjenu estrogena. Derivati progesterona koji se koriste za terapiju endometrioze su noretisteron acetat, medroksiprogesteron acetat, dienogest, ciproteron acetat, levonorgestrel - otpuštajući intrauterini uložak. Rezultati skupljenih studija pokazali su da progestageni smanjuju ili uklanjaju bol u približno 90% žena. [43]

Noretisteron acetat je derivat 19-nortestosterona, efikasan je u ublažavanju dismenoreje, dispareunije i zdjelične boli, te se bolje podnosi i ima manje nuspojava u nižim dozama. Njegova prednost je u kontroli krvarenja iz maternice, pozitivnom utjecaju na metabolizam kalcija te nema negativan efekt na lipidogram. Vercellini i suradnici u svojoj studiji koristili su dozu od 2,5 mg noretisterona dnevno kroz 12 mjeseci i postigli su jednaku kontrolu boli kao i pri uporabi KOK-a. [44]

Medroksiprogesteron acetat je derivat 21-progestagena i dostupan je u obliku oralnih preparata i injekcija. Prednost intramuskularnog oblika je u boljoj suradljivosti zbog rjeđe primjene lijeka te izbjegavanja neujednačene gastrointestinalne apsorpcije. U studiji usporedbe s placebom pokazao se efikasnijim u uklanjanju boli te poboljšanju kvalitete života, te jednako efikasan kao i GnRH agonisti. Kod dugotrajne kontinuirane primjene uzrokuje probojno krvarenje. [45] Istraživanje provedeno na 59 žena sa srednje teškom endometriozom pokazalo je da danazol i medroksiprogesteron acetat značajno olakšavaju dismenoreju u usporedbi s placebom. [46]

Dienogest je derivat 19-nortestosterona te kontinuiranom primjenom dovodi do decidualizacije i atrofije endometrijskih lezija, uz protuupalne, antiangiogenetske i antiproliferativne efekte. Pokazao se sigurnim i učinkovitim u dozi od 2 ili 4 mg na dan uz poboljšanje simptoma povezanih s endometriozom i poboljšanje kvalitete života. Glavna nuspojava je nepravilno krvarenje, koje se s vremenom regulira. [47]

Levonorgestrel – otpuštajući intrauterini uložak je T oblikovan uložak koji sadrži 52 mg levonorgestrela koji otpušta 20 mikrograma hormona na dan kroz period od 5 godina. Mnoge studije su pokazale efikasnost LNG-IUS koji oslobađa lokalno progesteron i na taj način ne dolazi do sistemnih nuspojava. Dovodi do atrofije endometrija, hipomenoreje sa malom mogućnošću nastanka retrogradne menstruacije i povišene koncentracije progesterona u peritonealnoj šupljini koji smanjuje učinke ektopičnog endometrijskog tkiva. [48] Sa dugoročnim učinkom i boljim profilom nuspojava LNG-IUS je odlična opcija za žene koje ne žele začeti. [49] Šestomjesečna studija pokazala je značajno poboljšanje boli i menstrualnih simptoma kod žena s minimalnom do srednje izraženom endometriozom koje su rabile LNG-IUS. [50]

U više provedenih studija progestageni su se pokazali jednako djelotvornima u olakšavanju simptoma kao druga standardna medikamentozna terapija: medroksiprogesteron acetat u usporedbi sa danazolom + KOK-om [51] i dienogest u usporedbi sa analogima GnRH [52]

4.1.6 ANALOZI GONADOTROPIN – OPUŠTAJUĆEG HORMONA (GnRH)

Uspješna primjena GnRH agonista temelji se na činjenici da dovodi do hipoestrogenizma blokirajući proizvodnju estrogena i dovodi do regresije endometriotičnih lezija. Dugotrajnija primjena GnRH agonista dovodi do desenzitizacije hipofiznih GnRH, što rezultira supresijom HHO osi, posljedica čega je anovulacija. Snižene koncentracije gonadotropina dovode do hipoestrogenizma te posljedično do amenoreje, atrofije, regresije i resorpcije endometriotičnih lezija, budući da je estrogen taj koji održava lezije. Dobra su opcija kod žena kod kojih nije uspjela terapija sa oralnim kontraceptivima ili nisu kandidati za oralne kontraceptive zbog povijesti bolesti. Koriste se kod žena s endometriozom koje žele zatrudniti postupkom IVF-a za dobivanje većeg broja zrelih oocita. [44] Neki od korištenih GnRH agonista su leuprolid, nafarelin, goserelin, buserelin i triptorelin. Istraživanja GnRH agonista pokazala su da su jednako učinkoviti u terapiji dismenoreje kao danazol i KOK. [53] Učinkovito ublažavaju zdjeličnu bol povezanu s endometriozom, međutim istraživanja su pokazala da dovode do smanjenja trabekularne mase kosti, atrofije i suhoće rodnice, napada valova vrućine i abnormalnosti lipidograma zbog čega nije preporučeno korištenje dulje od 6 mjeseci. [54] Kako bi se spriječio gubitak koštane mase, u terapiju se može dodati progestin noretindron acetat, samostalno ili u kombinaciji s estrogenom što se pokazalo djelotvornim u nekoliko istraživanja, kao što je jednogodišnje istraživanje provedeno na 201 ženi koje su liječene leuprolidom (3,75 mg intramuskularno mjesečno) u kombinaciji sa progestinom samim (noretindron acetat 5 mg dnevno) ili progestinom u kombinaciji s estrogenom (0,625 ili 1,25 mg dnevno). [55]

4.1.7 INHIBITORI AROMATAZE

Aromataza je enzim koji sudjeluje u pretvorbi steroidnih prekursora u estrogen. Dominantni izvori aromataze su jajnici i masno tkivo, a prisutna je i u koži, posteljici i mozgu. Istraživanja su pokazala da u normalnom endometriju aromataza nije aktivna, dok je u endometriotičnom tkivu prekomjerno aktivna. [56] Aromataza inducira proizvodnju estrogena koja pogoduje rastu endometriotičnih lezija te sintezi PGE2 koji dalje inducira aktivnost aromataze. Aktivira se krug pozitivne povratne sprege koji inhibitori aromataze zaustavljaju. Korišteni u kombinaciji s gestagenima, oralnim kontraceptivima ili GnRH agonistima značajno smanjuju bolove povezane s endometriozaom, smanjuju veličinu lezije i poboljšavaju kvalitetu života. Budući da inhibiraju sintezu estrogena izvan jajnika, posebno su korisni za žene u postmenopauzi s endometriozaom, kod kojih je periferno masno tkivo glavni izvor estrogena. Neki od korištenih lijekova iz ove skupine su anastrozol, letrozol i eksemestan, inhibitori aromataze treće generacije, koji se primjenjuju oralno. Prvi objavljeni izvještaj korištenja inhibitora aromataze (anastrozola) za terapiju endometrioze kod 57-godišnje žene s teškom endometriozaom pokazao je izlječenje boli nakon 2 mjeseca terapije no nakon 9 mjeseci korištenja doveli su do smanjenja trabekularne mase kosti [57]. Istraživanje provedeno na 10 žena reproduktivske dobi s endometriozaom rezistentnom na terapiju, koje su primale terapiju inhibitorom aromataze letrozolom (2,5 mg dnevno) zajedno sa progestagenom noretindron acetatom (2,5 mg dnevno), pokazalo je smanjenje zdjelice boli u 9 od 10 žena bez značajnih promjena u trabekularnoj masi kosti. [58]

4.1.8 DANAZOL

Danazol je sintetički steroid, derivat 17 alfa-etinil testosterona koji uzrokuje pseudomenopauzu. Indirektno smanjuje proizvodnju estrogena tako što smanjuje

lučenje FSH i LH iz hipofize, snizuje razinu globulina koji veže spolne hormone. Dovodi do atrofije endometrija pa je učinkovit u smanjenju boli povezane s endometriozaom i u poboljšanju laparoskopskog nalaza. Šestomjesečno je istraživanje pokazalo da danazol i medroksiprogesteron acetat značajno smanjuju zdjeličnu bol povezanu s endometriozaom. [59] Iako je učinkovit u smanjenju boli, njegova uporaba se smanjila s godinama zbog nuspojava koje izaziva. Nuspojave nastaju zbog hiperandrogenizma, a to su akne, hirsutizam, produbljena glasa, povećanja tjelesne mase, grčevi mišića, disfunkcija jetre i promijenjeni lipidogram, koje ograničavaju njegovu uporabu. 18.5% pacijentica liječenih sa danazolom prijavilo je negativne nuspojave u usporedbi sa 5.5% pacijentica koje su liječene sa analogima GnRH. [60] Budući da su nuspojave rezultat sistemske apsorpcije nakon oralne primjene, istraživala se mogućnost vaginalne primjene danazola, te se ta mogućnost pokazala uspješnom u liječenju rektovaginalne endometrioze, bez sistemskih nuspojava. [61] Kontraindikacija za lokalnu primjenu je trudnoća zbog mogućih teratogenih učinaka.

4.1.9 SELEKTIVNI MODULATORI PROGESTERONSKIH RECEPTORA

Selektivni modulatori progesteronskih receptora mogu imati različite učinke na različita tkiva, od djelovanja kao agonist, agonist/antagonist do antagonista. Mifepriston, koji djeluje kao progesteronski antagonist i rabi se za medicinske abortuse, pokazao se učinkovit u ublažavanju dismenoreje i dispareunije, uz nuspojave poput amenoreje i valova vrućine. Provedeno je još nekoliko analiza provedenih studija, međutim, ova skupina lijekova još nema dovoljnu razinu kvalitete dokaza o učinkovitosti u liječenju endometrioze. [62] Ulipristal acetat, azopristal i tanaproget još su neki od ispitivanih lijekova te su se in-vitro i u pokusnih životinja pokazali učinkoviti u regresiji i atrofiji endometrijskih lezija. [63]

4.1.10 EKSPERIMENTALNI LIJEKOVI

BLOKATORI TNF- α

TNF- α je proupalni citokin te su njegove razine u peritonealnoj tekućini žena s endometriozom povišene i u izravnoj korelaciji sa stadijem bolesti. Infliksimab, monoklonsko protutijelo koje blokira TNF- α , i etanercept, protein sa sposobnošću neutralizacije TNF- α , aktivno se proučavaju kao terapijska opcija u endometriozu. [64] U životinjskim modelima uspjeli su smanjiti broj i veličinu endometriotičnih implantata, uz smanjenje razine upalnih citokina. [65] Infliksimab je ispitivan u usporebi s placeboom kod žena s endometriozom, međutim, nije se pokazao učinkovitim u smanjenju boli. [66] Potrebna su dodatna istraživanja o mogućnosti uporabe ovih lijekova u endometriozu.

ANTIANGIOGENETSKA TERAPIJA

Neoangiogeneza je ključni događaj za inicijaciju, rast, invaziju i ponovnu pojavu endometrioze. Istraživanja su pokazala da endometriotične lezije izlučuju faktore angiogeneze poput vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) te da peritonealna tekućina obiluje faktorima angiogeneze. Širok raspon sredstava protiv angiogeneze ispituje se kao potencijalni lijek za endometriozu. TNP-470 (analog antibiotika fumagilina), endostatin (proteolitički fragment kolagena s endogenom antiangiogenetskom aktivnosti), angineks (sintetski peptid koji zaustavlja rast krvnih žila i inducira apoptozu) i anti-VEGF protutijelo bevacizumab pokazali su se uspješnima u smanjenju veličine endometriotičnih lezija u životinjskim modelima [67], međutim, još uvijek nema podataka o ispitivanjima na ljudima. Dopaminergički agonisti kabergolin i kvinagolid također pokazuju antiangiogena svojstva. Pokazali su se

učinkovitim u inhibiranju angiogeneze i smanjenju veličine endometriotičnih lezija u modelu miša. [68] Kvinagolid je u istraživanju kod pacijentica oboljelih od hiperprolaktinemije povezane s endometriozaom doveo do smanjenja VEGF i VEGF-2 te pokazao protuupalne učinke na endometriotične lezije. [69]

STATINI

Statini su lijekovi koji se koriste u terapiji hiperkolesterolemije te se zbog svojih protuupalnih, antiangiogenetskih i antioksidativnih svojstava razmatra njihova uloga u liječenju endometrioze. [70] Atorvastatin, simvastatin, mevastatin i lovastatin su se u eksperimentalnom in-vitro i životinjskom modelu pokazali uspješnim u inhibiciji upalnih i angiogenetskih gena, u povećanoj ekspresiji protuupalnih gena. Simvastatin je u drugom istraživanju izazvao smanjenje količine matriks metaloproteinaze te broj i veličinu endometriotičnih lezija u modelu miša. [71] Statini predstavljaju još jednu terapijsku opciju, koja bi se mogla rabiti u liječenju endometrioze.

GAMA LIGANDI RECEPTORA AKTIVIRANOG PROLIFERATOROM PEROKSISOMA (PPAR – γ)

PPAR- γ ligandi imaju protuupalna svojstva i smanjuju sintezu estrogena inhibirajući enzim aromatazu. Uspješno su inhibirali proliferaciju i smanjili vaskularizaciju endometriotičnih lezija u eksperimentalnom modelu, utječući na ekspresiju faktora angiogeneze VEGF. [72] U životinjskim modelima rosiglitazon i pioglitazon, kao predstavnici ove skupine lijekova, smanjili su veličinu, volumen i težinu endometriotičnih lezija. [73] Međutim, rosiglitazon je povezan s povećanim rizikom od infarkta miokarda i smrti uzrokovane kardiovaskularnim uzrocima, što je dovelo do prekida kliničkih ispitivanja mogućnosti liječenja boli povezane s endometriozaom na ljudima. [74]

INHIBITORI MATRIKS METALOPROTEINAZE

Matriks metaloproteinaze su endopeptidaze uključene u degradaciju i rekonstrukciju ekstracelularnog matriksa te su važni u mnogim fiziološkim i patološkim procesima poput implantacije embrija, cikličke razgradnje endometrija te endometrioze. Poremećena regulacija matriks metaloproteinaze jedan je od čimbenika razvoja endometrioze. [75] Tkivni inhibitor matriks metaloproteinaze (TIMP) ONO-4817 ispitivan na mišjem modelu pokazao se uspješnim u inhibiciji progresije adenomioze. Moguće nuspojave prekomjerne aktivnosti TIMP-a odnose se na reprodukciju; naime, primjena je povezana s reproduktivnim abnormalnostima poput manjeg broja folikula jajnika te promijenjenih zigota. Potrebna su dodatna istraživanja o mogućnosti uporabe ovih lijekova u liječenju endometrioze. [76]

PENTOKSIFILIN

Pentoksifilin se koristi u liječenju intermitentnih klaudikacija jer inhibira enzim fosfodiesterazu te tako poboljšava vaskularnu opskrbu u stenotičnim arterijama. Također suprimira TNF- α , tako potiskujući oslobađanje upalnih medijatora. [64] U mišjim modelima endometrioze bio je uspješan u smanjenju veličine lezija i poboljšanju plodnosti. Ispitivanja na ljudima su ograničena, te je meta-analiza pokazala da nije bilo značajnog poboljšanja u zdjeličnoj boli i stopama kliničke trudnoće, stoga se pentoksifilin zasad ipak ne preporučuje za rutinsku primjenu. [77]

4.2 DJELOVANJE HORMONSKE KONTRACENCIJE S OBZIROM NA REŽIM UZIMANJA

4.2.1 CIKLIČKI

Tradicionalni ciklus od 28 dana (21 dan davanja aktivnih hormona sa 7 dana placeba tijekom kojeg dolazi do krvarenja) koji se proizvodi hormonskim kontraceptivima nema bioloških osnova već su proizvođači prvih hormonskih kontraceptiva adaptirali ovaj režim kako bi oponašali normalan menstruacijski ciklus. Ova odluka je bila bazirana na kulturološkim i socijalnim pritiscima 1950.-ih, a ne na biološkim razmatranjima. Hormonski kontraceptivi dostupni su u nekoliko oblika: oralni, transdermalni, transvaginalni i kao kombinirana kontracepcijska injekcija. Cikličkim davanjem hormona održava se redovan menstruacijski ciklus. [78] Oralnim kontracepcijskim pilulama može se mijenjati sastav estrogena i progestina, odnosno lijek se može personalizirati ovisno o nuspojavama. Uzimanjem hormonske kontracepcije smanjuje se gubitak menstrualne krvi i poboljšava dismenoreja. [79]

Četveromjesečno istraživanje provedeno na 100 bolesnica koje su ciklički uzimale 35 µg EE/ NETA 1 mg pokazalo je značajno smanjenje dismenoreje u usporedbi sa placebo, no većina žena je imala nuspojave OHK-a kao što su iregularna krvarenja i mučnine. [80]

Studija, koju su proveli Kitawaki i suradnici, nad ženama s endometriozom koje su prvo primile 6 ciklusa GnRH agonista svaki mjesec, zatim su bolesnice randomizirane u 2 grupe primale 12 mjeseci OHK ciklički (prva grupa je primila EE 50 µg / NGL 50 µg, a druga grupa EE 35 µg / NETA 1 mg) te su uspoređene s ženama koje su koristile danazol 300 mg/dan sa smanjenjem doze 200, 150, 100/dan u intervalima 2-3 mj. Kod

svih žena došlo je do poboljšanja simptoma, samo je kod danazola bilo više negativnih nuspojava. [81]

Vercellini i suradnici u šestomjesečnom istraživanju zaključili su da je cikličko uzimanje KOK-a jednako efikasno u poboljšanju simptoma endometrioze kao i jednomjesečno uzimanje goserelina. [82]

Ciklička uporaba vaginalnog prstena koji sadrži EE 15 μ g / ETN 120 μ g vs DSG 75 μ g/dan u istraživanju provedenom na 143 bolesnice u trajanju od 1 godine pokazala je veće zadovoljstvo bolesnica koje su koristile POP. [83]

Studije su pokazale da je cikličko uzimanje KOK-a i POP-a jednako učinkovito u smanjenju dismenoreje kao i uzimanje danazola i agonista GnRH, samo što je veći broj negativnih nuspojava povezan uz cikličko uzimanje POP-a [80] kao i danazola [81].

4.2.2 KONTINUIRANO

U povijesti žene su imale manji broj ciklusa zbog većeg broja trudnoća i dojenja. Žene su u povijesti menstruirale oko 150 puta tijekom života, dok današnje žene imaju u prosjeku oko 450 menstruacija.

Fiziologija KOK-a i utjecaja na os hipotalamus – hipofiza – jajnik podržava sigurnost kontinuirane uporabe KOK-a. Oralni kontraceptivi uzimani kontinuirano inhibiraju hormone koji stimuliraju folikule i luteinizacijske hormone što sprječava razvoj folikula, rast sluznice endometrija i ovulaciju. Također, kontinuirana primjena čini se da smanjuje hipofiznu i ovarijsku aktivnost efektivnije nego cikličko uzimanje KOK-a. [82] Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je nekoliko monofaznih i jedan četverofazni levonorgestrel i etinil estradiol KOK u kontinuiranom ili produženom (više

od 28 dana) ciklusu. Većina ih se uzima 84 dana, nakon čega slijedi 7 dana placeba ili niže doze etinil estradiola samoga (10 mcg) umjesto placeba.

Dvanaestomjesečno istraživanje provedeno nad 90 žena od kojih je jedna grupa kontinuirano primala EE 10µg/ CPA 3mg, a druga noretindron acetat 2,5 mg/dan pokazalo je da su obje terapije jednako djelotvorne u smanjenju dismenoreje, ali su žene koje su primale POP pokazale veće zadovoljstvo primljenom terapijom. [84]

U istraživanju cikličke i kontinuirane uporabe EE 30µg/dienogest 2 mg pokazalo se značajno smanjenje boli u 3. i 6. mjesecu kontinuiranog korištenja KOK-a dok je kod cikličke uporabe KOK-a do smanjenja boli došlo tek za 6 mjeseci. [85]

Šestomjesečna studija cikličkog uzimanja KOK-a i kontinuiranog uzimanja POP-a koji sadrže desogestrel 75 µg pokazalo je da obje terapije jednako smanjuju dismenoreju, ali bolesnice na terapiji POP-om pokazuju veće zadovoljstvo. [86]

Kontinuirana uporaba KOK-a (EE 35µg/ noretindron acetat 1 mg) i GnRH agonista (leuprolid 11.25 mg) u dvogodišnjem istraživanju provedenom na 47 žena pokazala je da su obje terapije jednako efikasne u liječenju dismenoreje kod žena s endometriozom. [87]

Kontinuirana uporaba KOK-a i POP-a u provedenim studijama jednako je djelotvorna kao i ciklička terapija u smanjenju dismenoreje, no žene na terapiji POP-om pokazuju veće zadovoljstvo i poboljšanje kvalitete života. [84]

5. ZAKLJUČAK

Sekundarna dismenoreja uzrokovana endometriozom je kronično stanje koje negativno utječe na kvalitetu života žene. Trenutno je nekoliko terapijskih mogućnosti dostupno za olakšanje simptoma i kontrolu progresije ove bolesti. Farmakološko liječenje dismenoreje u žena s endometriozom izuzetno je zahtjevno jer svaka žena zahtijeva individualni pristup. S boljim shvaćanjem patofiziologije endometrioze, razvijaju se novi lijekovi koji imaju za cilj djelovanje samo na endometriotične lezije, a ne i na HHO os uz minimalne neželjene nuspojave. Osim razvijanja terapije nužno je educirati žene reproduktivne dobi da bolne menstruacije nisu normalne te da je potrebna obrada i liječenje dismenoreje. Hormonska kontracepcija koja se danas koristi u liječenju učinkovita je u smanjenju dismenoreje i poboljšanju kvalitete života žena s endometriozom, a izbor terapije ovisi o dobi, intenzitetu boli, želji bolesnice te komorbiditetima. Zasad nema dokaza da bi jedan preparat bio bolji u odnosu na drugi za sve bolesnice.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici dr.sc. Maji Banović na uloženom trudu i savjetima tokom pisanja ovog diplomskog rada.

Osobito hvala mojim roditeljima i sestri što su bili uz mene tokom mog školovanja, na njihovom strpljenju i moralnoj podršci.

Hvala svim mojim prijateljima što su uvijek bili uz mene i što su mi uljepšali moje studentske dane.

A.G.

7. LITERATURA

- [1] Hanoch Kumar K, Elavarasi P: Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insight*. 2016;3:87–90. 10.15713/ins.jcri.112 [CrossRef] [Google Scholar]
- [2] ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology: ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):589–605. [PubMed] [Google Scholar]
- [3] Harlow SD, Campbell OM: Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG*. 2004;111(1):6–16.
- [4] Latthe P, Latthe M, Say L, et al. : WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006;6:177. 10.1186/1471-2458-6-177 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [5] Parker MA, Sneddon AE, Arbon P: The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG*. 2010;117(2):185–92. 10.1111/j.1471-0528.2009.02407.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [6] Wong CL, Farquhar C, Roberts H, et al. : Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4):CD002120. 10.1002/14651858.CD002120.pub3 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [7] Subasinghe AK, Happo L, Jayasinghe YL, et al. : Prevalence and severity of dysmenorrhoea, and management options reported by young Australian women. *Aust Fam Physician*. 2016;45(11):829–34. [PubMed] [Google Scholar]

[8] Zannoni L, Giorgi M, Spagnolo E, et al. : Dysmenorrhea, absenteeism from school, and symptoms suspicious for endometriosis in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(5):258–65. 10.1016/j.jpag.2013.11.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[9] Chantler I, Mitchell D, Fuller A: Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain.* 2009;10(1):38–46. 10.1016/j.jpain.2008.07.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[10] Hailemeskel S, Demissie A, Assefa N: Primary dysmenorrhea magnitude, associated risk factors, and its effect on academic performance: evidence from female university students in Ethiopia. *Int J Womens Health.* 2016;8:489–96. 10.2147/IJWH.S112768 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
F1000 Recommendation

[11] Baker FC, Driver HS, Rogers GG, et al. : High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 1):E1013–21. [PubMed] [Google Scholar]

[12] Dorn LD, Negriff S, Huang B, et al. : Menstrual symptoms in adolescent girls: association with smoking, depressive symptoms, and anxiety. *J Adolesc Health.* 2009;44(3):237–43. 10.1016/j.jadohealth.2008.07.018 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

[13] Proctor M, Farquhar C: Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ.* 2006;332(7550):1134–8. 10.1136/bmj.332.7550.1134 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- [14] Iacovides S, Avidon I, Baker FC: What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):762–78. 10.1093/humupd/dmv039 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [15] Dawood MY: Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):428–41. 10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [16] Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, et al. : Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(12):1117–46. 10.1016/S1701-2163(16)30395-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [17] Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, et al. : Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737–47. 10.1093/humupd/dmu025 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [18] Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril*. 2002;78:773–6.
- [19] Momoeda M, Taketani Y, Terakawa N, Hoshiai H, Tanaka K, Tsutsumi O, et al. Is endometriosis really associated with pain?. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54suppl 1:18–21.
- [20] Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Role of cytokines in the endometrial – peritoneal cross – talk and development of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009;1:44-54.
- [21] MCKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:1-10.

- [22] Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007;132:S3–12. [PubMed] [Google Scholar]
- [23] Krizsan-Agbas D, Pedchenko T, Hasan W, Smith PG. Oestrogen regulates sympathetic neurite outgrowth by modulating brain derived neurotrophic factor synthesis and release by the rodent uterus. *Eur J Neurosci*. 2003;18:2760–2768. [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group*. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):16–24.
- [25] Teperi J, Rimpela M. Menstrual pain, health and behaviour in girls. *Soc Sci Med*. 1989;29:163–9.
- [26] Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*. 1994;5:469–72.
- [27] Montero P, Bernis C, Fernandez V, Castro S. Influence of body mass index and slimming habits on menstrual pain and cycle irregularity. *J Biosoc Sci*. 1996;28:315–23.
- [28] Unsal A, Ayranci U, Tozun M, et al. : Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci*. 2010;115(2):138–45. 10.3109/03009730903457218 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- [29] Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD001751. Published 2015 Jul 30.
- [30] NICE Guideline, No. 73., National Guideline Alliance (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Sep.
- [31] Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. *Reprod Sci.* 2015;22(5):626-632.
- [32] Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):37–43. [PubMed] [Google Scholar]
- [33] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ.* 2011;343:d6423. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [34] Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):485-496.
- [35] 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.

- [36] Hall KS, White KO, Reame N, Westhoff C. Studying the use of oral contraception: a review of measurement approaches. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(12):2203-2210. doi:10.1089/jwh.2010.1963
- [37] Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5
- [38] Van De Heuvel, M.W., Van Bragt, A.J., Alnabawy, A.K., and Kaptein, M.C. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and oral contraceptive. *Contraception*. 2005; 72: 168–174
- [39] Dickerson L, Shrader S, Diaz V. *Contraception*. U: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey L, editors. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 8 ed. Medical Publishing Division: McGraw-Hill; 2011, str. 1377-93.
- [40] Miller, L., Verhoven, C.H.J., and Hout, J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 473–482.
- [41] Milsom I, Lete I, Bjertnaes A, et al. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 microg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Hum Reprod*. 2006;21:2304–11.
- [42] Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(6):528-534
- [43] Vercellini P, Cortesi I and Crosignani PG (1997) Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 68,393–401.

- [44] Taniguchi F, Enatsu A, Ikebuchi A, et al. Efficacy of Norethisterone in Patients with Ovarian Endometrioma. *Yonago Acta Med.* 2017;60(3):182-185. Published 2017 Sep
- [45] Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol.* 1976;47(3):265–267.
- [46] Telimaa S, Puolakka J, Rönberg L and Kauppila A (1987) Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1,13–23.
- [47] Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108(1):21–25.
- [48] Lockhat FB, Emembolu JO and Konje JC (2004) The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 19,179–184.
- [49] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305–309.
- [50] Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S134-S139.
- [51] Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(2):137–162. [PubMed] [Google Scholar]

- [52] Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Koninckx P, Audebert A and Manhes H (2002) Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 77,684–692.
- [53] Child TJ and Tan SL (2001) Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 61,1735–1750.
- [54] Filicori M, Flamigni C, Cognigni G, Dellai P, Arnone R, Falbo A and Capelli M (1993) Comparison of the suppressive capacity of different depot gonadotropin-releasing hormone analogs in women. *J Clin Endocrinol Metab* 77,130–133.
- [55] Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA for the Lupron Add-Back Study Group (1998) Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 91,16–24.
- [56] Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*. 2008;115(7):818–822.
- [57] Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69(4):709-713.
- [58] Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):290-296.

- [59] Telimaa S, Puolakka J, Rönberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(1):13-23.
- [60] Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(6):523-526.
- [61] Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(7):1952–1956.
- [62] Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* 2017 Jul 25 [cited 2020 Jun 22];7(7):CD009881
- [63] Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril [Internet].* 2017 Mar 1 [cited 2020 Jun 22];107(3):555–65.
- [64] Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol [Internet].* 2017 [cited 2020 Jun 22];60(3):485–96.
- [65] Jouhari S, Mohammadzadeh A, Soltanghorae H, et al. Effects of silymarin, cabergoline and letrozole on rat model of endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018;57(6):830-835.
- [66] Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2017-2023.

- [67] Soysal D, Kızıldağ S, Saatlı B, et al. A novel angiogenesis inhibitor bevacizumab induces apoptosis in the rat endometriosis model. *Balkan J Med Genet*. 2015;17(2):73-80. Published 2015 Apr 10.
- [68] Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Jun 22];111(1):88–96.
- [69] Delgado-Rosas F, Gomez R, Ferrero H, et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011;142(5):745–755.
- [70] Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):291–299.
- [71] Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2489–2494.
- [72] Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2019 May 31];107(3):555–65.
- [73] Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Mueller MD, Santi A, Fisseha S, et al. PPAR-gamma receptor ligand induces regression of endometrial explants in baboons: A prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 Jun 2];88(4):1108–19.

- [74] Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 14 [cited 2019 Jun 2];356(24):2457–71.
- [75] Mori T, Nakahashi K, Kyokuwa M, Yamasaki S, Nagasawa H. A matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, retards the development of mammary tumor and the progression of uterine adenomyosis in mice. *Anticancer Res* [Internet]. 2002 [cited 2019 Jun 2];22(6C):3985–8
- [76] Attar R, Attar E. Experimental Treatments of Endometriosis. *Women's Heal* [Internet]. 2015 Sep 12 [cited 2019 May 31];11(5):653–64
- [77] Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007677. Published 2012 Jan 18.
- [78] Trussell, J. "Contraceptive efficacy." Hatcher, R, et al. *Contraceptive Technology* 20th revised edition. Atlanta: Ardent Media, Inc., 2011. 779-863.
- [79] Kantartzis, K L and G S Sucato. "Menstrual suppression in the adolescent." *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 26.3 (2013): 132-137.
- [80] Harada, Tasuku et al., Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial, *Fertility and Sterility*, Volume 90, Issue 5, 1583 - 1588
- [81] Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertility and Sterility*. 2003 Mar;79 Suppl 1:735-742.

- [82] 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.
- [83] Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(3):239-247.
- [84] Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-1387.
- [85] Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):923-931.
- [86] Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:63-68.
- [87] Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1568-1573.

8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Antonija Gluhak. Rođena sam 01. prosinca 1995. u Koprivnici. Završila sam osnovnu školu u Svetom Petru Orehovcu, nakon čega sam upisala Prirodoslovno – matematičku gimnaziju u Križevcima. Medicinski fakultet sam upisala 2014. u Zagrebu. Od 2018.-2020. volontirala sam u projektu promicanja mentalnog zdravlja „Pogled u sebe“. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim jezikom.