

Grzegorz Mrugacz, Cezary Grygoruk, Piotr Sieczyński, Mirosław Grusza,
Igor Bołkun, Piotr Pietrewicz

ETIOPATOGENEZA ZESPOŁU BOLESNEGO MIESIĄCZKOWANIA

ETIOPATHOGENESIS OF DYSMENORRHEA

Centrum Położniczo-Ginekologiczne „Bocian” w Białymstoku

Streszczenie

Zespół bolesnego miesiączkowania 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 tym zespołem. Mimo tak częstego występowania, etiopatogeneza tego zespołu chorobowego nadal pozostaje niewyjaśniona i jest przedmiotem wielu kontrowersji w piśmiennictwie światowym. W piśmiennictwie światowym wymienia się wiele czynników mogących brać udział w powstawaniu zespołu lub predysponujących do niego. Wśród najważniejszych, zwraca się uwagę na nadmierną czynność skurczową macicy, zaburzenia w ukrwieniu macicy, wzmożoną syntezę prostaglandyn oraz nieprawidłowości anatomiczne żeńskiego układu rozrodczego. Pierwotny zespół bolesnego miesiączkowania charakteryzuje się bolesną menstruacją bez innych uchwytnych w badaniu klinicznym zmian. Natomiast wtórny zespół bolesnego miesiączkowania obejmuje te przypadki, które związane są z różnymi zaburzeniami, głównie czynnościowymi, hormonalnymi i anatomicznymi, występującymi w obrębie miednicy mniejszej. Niewyjaśnione mechanizmy oraz wielorakość czynników biorących udział w etiopatogenezie pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: endorfiny, kurczliwość macicy, prostaglandyny, zespół bolesnego miesiączkowania

Abstract

Dysmenorrhea is a common and frequently disabling condition among women of childbearing age. Based on results of large epidemiological studies, it is estimated that over a half of the population of young women suffers from dysmenorrhea. In spite of such a high frequency of this condition, its literature. Pain and lower abdominal cramps are among the most common causes for gynecological referral. Dysmenorrhea is sometimes associated with nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, fever, headache, back pain, and dizziness. The exact cause of the disorder is not completely understood. However, there are many known factors that play significant roles in the pathogenesis of dysmenorrhea. The most important are: excessive uterine contractility, disturbances in uterine blood supply, synthesis of prostaglandins and anatomical abnormalities of the female reproductive tract. Primary dysmenorrhea refers to painful menstrual bleedings in the absence of any detectable underlying pathology. Secondary dysmenorrhea represents the clinical situation where menstrual pain can be related to an underlying disease, disorder, or structural abnormality either within or outside the uterus. Unexplained mechanisms and multiple factors involved in the pathogenesis of primary dysmenorrhea indicate a vivid need for further studies on this subject.

Key words: dysmenorrhea, endorphins, prostaglandins, uterine contractility

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 (1). Mimo tak częstego występowania, etiopatogeneza tego zespołu chorobowego nadal pozostaje niewyjaśniona i jest przedmiotem wielu kontrowersji w piśmiennictwie światowym. Wiązą się z tym problemy w diagnozowaniu i postępowaniu terapeutycznym.

Stosowany w pracy klinicznej podział ZBM wyróżnia dwie jego postaci. Pierwotny ZBM charakteryzuje się nadmierną patologiczną czynnością skurczową macicy i związanymi z tym bolesnymi krwawieniami miesięcznymi bez innych uchwytnych w badaniu klinicznym zmian w obrębie miednicy mniejszej. Natomiast wtórny ZBM obejmuje te przypadki, które związane są z różnymi zaburzeniami występującymi w obrębie miednicy mniejszej. Wtórny ZBM występuje rzadziej i z reguły jest wynikiem zmian nabytych. Wśród wielu przyczyn wywołujących wtórne bolesne miesiączkowanie można wyróżnić: endometriozę, przewlekłe stany zapalne miednicy mniejszej, mięśniaki macicy, polipy endometrialne, stenozę szyjki macicy oraz wrodzone i nabyte nieprawidłowości anatomiczne i czynnościowe narządu rodnego.

Pierwotny ZBM występuje przeważnie u młodych kobiet mających regularne cykle owulacyjne. Dolegliwości mogą wystąpić już przy menarche, ale najczęściej pojawiają się 1-2 lata później. Jeśli zespół objawów pojawi się jeszcze później, to należy podejrzewać wtórny ZBM. Najwięcej kobiet cierpi na to schorzenie między 20. a 25. rokiem życia i wtedy też ma ono najcięższy przebieg. Częstość występowania zmniejsza się znacznie po pierwszej ciąży. Według różnych autorów częstość występowania pierwotnego ZBM określana jest na 40 do 60% populacji żeńskiej (1).

Zazwyczaj dolegliwości rozpoczynają się kilka godzin przed lub wraz z początkiem krwawienia miesięcznego. Dominującym objawem jest ból, do którego dołączają inne dolegliwości ze strony układów: pokarmowego, sercowo-naczyniowego i neurovegetatywnego. Bóle miesięczkowe mają charakter bólów skurczowych zlokalizowanych w dole brzucha, często promieniujących do krzyża lub ud. Wśród objawów towarzyszących, do najczęstszych należą bóle kolkowe, bóle głowy, nudności, wymioty, uczucie ogólnego rozbicia, biegunka, zaburzenie równowagi oraz labilność nastroju. Niekiedy bolesne miesiączkowanie poprzedza zespół napięcia przedmiesiączkowego charakteryzujący się obrzękiem, stwardnieniem i bólami piersi, depresją lub wzmożoną pobudliwością.

Jakkolwiek etiopatogeneza pierwotnego ZBM nie jest do końca poznana, to w piśmiennictwie wymienia się wiele czynników mogących brać udział w powstawaniu lub predysponujących do tego zespołu. Do najważniejszych należą czynniki psychiczne i anatomiczne.

Badania z ostatnich lat nie potwierdziły udziału czynników psychicznych w etiologii bolesnego miesiączkowania i uważa się je raczej za zjawisko wtórne w przebiegu schorzenia. Mniejszą też rolę przywiązuje się obecnie

udziałowi zmian anatomicznych, szczególnie w obrębie szyjki macicy. Teoria o zamknięciu szyjki macicy jako przyczynie bolesnego miesiączkowania głoszona była już przez Hipokratesa, który oparł się na fakcie ustąpienia bądź zmniejszenia objawów zespołu po porodzie. Uważał on, że poród rozszerza szyjkę macicy usuwając tym samym przyczynę bolesnego miesiączkowania. *Asplund* nie stwierdził jednak różnic w szerokości kanału szyjki macicy i ciśni u kobiet z pierwotnym ZBM w porównaniu do kobiet zdrowych; tym samym teoria Hipokratesa nie wydaje się prawdopodobna (2).

Ustąpienie bądź zmniejszenie objawów ZBM po porodzie można obecnie wytłumaczyć faktem zanikania w ciąży krótkich neuronów adrenergicznych, które współuczestniczą w stymulowaniu nadmiernej czynności skurczowej macicy. Jak wykazali *Thorbert* i wsp. neurony te nie mają zdolności pełnej regeneracji po porodzie (3). Z kolei *Ylikorkala* i *Dawood* uważali, że zamknięty kanał szyjki macicy utrudnia odpływ krwi miesięczkowej i tym samym przedłuża czas ekspozycji myometrium na zawarte w nim prostaglandyny (4).

Na podstawie dotychczasowych badań można przyjąć, że nadmierna, patologiczna czynność skurczowa macicy jest jednym z najistotniejszych czynników etiologicznych w pierwotnym ZBM. Fakt ten zaobserwowali *Novak* i *Reynolds* już w 1932 roku (5). W późniejszych latach wielu autorów wykazało, że mięsień macicy posiada zdolność do samoistnej czynności skurczowej, różniąc 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* (6). Różnice w charakterystyce samoistnej czynności skurczowej w poszczególnych fazach cyklu miesięcznego wiążą się ze zmianami stężeń jajnikowych hormonów sterydowych. 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 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* sądził, że dolegliwości bólowe w ZBM związane są z podwyższonym napięciem podstawowym powyżej 10 mm Hg, podwyższeniem amplitudy skurczów powyżej 120 mm Hg oraz wzrostem częstości skurczów (7). Według *Moira* wystąpienie bólu w pierwotnym ZBM jest ściśle związane ze zmniejszonym przepływem krwi przez macicę (8). 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 mięśni gładkich naczyń macicznych. Wśród 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, jak 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 albo 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 (5). W cyklach bezowulacyjnych, gdy mamy do czynienia z dominacją estrogenów *Moawad* i *Bengtsson* stwierdzili znacznie obniżoną aktywność skurczową macicy (9). Z drugiej strony *Ylikorkala* i wsp. badając stężenia estradiolu w surowicy krwi w fazie lutealnej u kobiet z pierwotnym ZBM obserwowali wyższe stężenia tego hormonu w porównaniu do kobiet zdrowych (10). *Forsling* i wsp. uważali, że jednym z mechanizmów pobudzania aktywności skurczowej macicy przez estrogeny może być ich wpływ na uwalnianie wazopresyny z przysadki (11). Inna hipoteza przedstawiona przez *Maathuisa* i *Kellyego* zakładała wpływ estradiolu na metabolizm kwasu arachidonowego i uwalnianie prostaglandyn (12). 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 (11). W badaniach *in vitro* na skrawkach nieciążarnej macicy ludzkiej wykazano, że estradiol stymuluje proces syntezy prostaglandyn, natomiast progesteron jest czynnikiem hamującym (13). Jest to znaczący dowód potwierdzający rolę jajnikowych hormonów sterydowych w regulacji czynności skurczowej macicy.

Szczególną rolę w powstawaniu pierwotnego ZBM przypisuje się prostaglandynom (14). Obecnie wiadomo, że są to hormony działające miejscowo, syntetyzowane m.in. 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. Mechanizmy regulujące biosyntezę prostaglandyn nie są do końca poznane. Wśród czynników pobudzających syntezę i uwalnianie prostaglandyn, wymienia się czynniki nerwowe, serotoninę, acetylocholinę, histaminę, adrenalinę, angiotensynę II oraz bradykininę. 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 działa stabilizują-

co na błony lizosomalne 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. *Trobough* i wsp. (15) zastosowali domaciczne wkładki antykoncepcyjne uwalniające progestageny i wykazali w grupie kobiet z dysmenorrhea obniżenie stężenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ we krwi miesięczkowej, jak również zmniejszenie objawów chorobowych.

Wśród innych niespecyficznych czynników pobudzających syntezę prostaglandyn wymienia się mechaniczne uszkodzenie endometrium oraz spadek miejscowego pH, które indukują uwolnienie enzymów lizosomalnych. Prostaglandyny PGE_2 i $\text{PGF}_{2\alpha}$ obecne w endometrium wykazują cykliczne zmiany stężeń w czasie cyklu płciowego (16). Podwyższone stężenie prostaglandyn w endometrium w fazie sekrecyjnej w porównaniu do fazy folikularnej wydaje się potwierdzać teorię o występowaniu bolesnego miesiączkowania w cyklach owulacyjnych. W cyklach bezowulacyjnych nie dochodzi do rozwoju ciała żółtego, co zmienia dynamiczną równowagę pomiędzy estrogenami a progesteronem prowadząc do obniżenia syntezy prostaglandyn w endometrium (17). Znany jest również fakt podwyższonego stężenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ i PGE_2 w endometrium i krwi miesięczkowej u kobiet z ZBM w porównaniu do kobiet zdrowych (18). Ponadto, w krwi miesięczkowej u kobiet cierpiących na ZBM stwierdzono wyższe stężenia $\text{PGF}_{2\alpha}$ w pierwszym dniu menstruacji w porównaniu do dnia drugiego powracające do normy kobiet zdrowych między trzecim a piątym dniem. Koreluje to z nasileniem objawów charakterystycznych dla ZBM (19).

Najlepszym przykładem potwierdzającym istotną rolę prostaglandyn w pierwotnym ZBM jest korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn – niesterydowych leków przeciwzapalnych, takich jak: aspiryna, naproksen, ibuprofen, ketoprofen. W licznych badaniach klinicznych po terapii tymi lekami uzyskiwano obniżenie napięcia podstawowego, częstości i amplitudy skurczów macicy oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych w ZBM (20). Leki te wywoływały również spadek stężenia metabolitu $\text{PGF}_{2\alpha}$ w surowicy krwi, najsilniejszego stymulatora czynności skurczowej macicy nieciążarnej działającego miejscowo. Rola prostaglandyn we wtórnym ZBM jest mniej udokumentowana, jednak w niektórych przypadkach wykazano podwyższone stężenia prostaglandyn we krwi miesięczkowej, endometrium i surowicy krwi żyłnej. Dotyczy to zwłaszcza przypadków, gdy czynnikami etiologicznymi są: endometrioza, włókniamięśniaki, rak endometrialny oraz stosowanie domacicznych wkładek antykoncepcyjnych (21).

Wśród innych czynników mogących wpływać na czynność skurczową mięśnia macicy można wymienić wazopresynę i oksytocynę. Hormony te są syntetyzowane w podwzgórzcu i uwalniane przez tylny płat przysadki mózgowej. Dodatkowym źródłem oksytocyny w fazie lutealnej jest ciało żółte. Stymulujący wpływ oksytocyny i wazopresyny na aktywność skurczową zmienia

się w zależności od fazy cyklu płciowego. Dotychczas dominował pogląd, że oksytocyna stymuluje czynność skurczową macicy wyłącznie w czasie porodu. Odnośnie jej działania na macicę nieciążarną istnieje wiele sprzecznych doniesień. *Fuchs* i *Fuchs* uważali, że oksytocyna nie wywiera wpływu na myometrium w fazie folikularnej cyklu, natomiast w fazie lutealnej powoduje zwiększenie częstości skurczów (22). 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 znamienne podwyższone. W pierwszym dniu miesiączki wynosi ono około 2 mg/L i jest to 3-4 razy więcej niż u kobiet zdrowych (23). Jak wspomniano, wrażliwość macicy na ten hormon zmienia się w zależności od fazy cyklu. W fazie folikularnej działanie wazopresyny na aktywność skurczową i przepływ krwi przez macicę jest najsłabsze (24). 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 (25). 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 oraz oksytocynę spowodowany jest wzrostem liczby miejsc swoiście wiążących dany hormon (26). 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. Wpływ ten został udokumentowany w badaniach *in vivo* i potwierdzony w badaniach *in vitro* na izolowanych skrawkach myometrium i naczyń macicznych (24). Zmniejszony przepływ krwi przez macicę doprowadza do niedokrwienia, co pociąga za sobą narastające niedotlenienie i ból (27). Mechanizmy regulujące wydzielanie wazopresyny nie są w pełni poznane, choć niewątpliwie najistotniejszym czynnikiem pobudzającym jest wzrost osmolarności osocza krwi (28). *Baylis* i *Robertson* (29) wykazali ściśle zależności między osmolarnością osocza a sekrecją wazopresyny. Nawet mały wzrost osmolarności indukowany dożylną infuzją hipertonicznego roztworu NaCl powoduje uwalnianie wazopresyny i odwrotnie, obniżenie osmolarności osocza przez podanie wody wywołuje spadek stężenia wazopresyny do wartości nieoznaczalnych. Do innych czynników wpływających na uwalnianie tego hormonu należy zaliczyć zmiany hemodynamiczne (spadek ciśnienia i objętości krwi krążącej), nudności, wymioty (wtórne uwolnienie wazopresyny) oraz bardziej specyficzne, takie jak angiotensyna i hipoglikemia (30).

Istotną rolę w regulacji uwalniania hormonów tylnego płata przysadki mózgowej odgrywają opioidy (31). Są to endogenne substancje peptydowe wykazujące morfino-podobną aktywność farmakologiczną i wiążące się z receptorami opioidowymi. Rozmieszczenie endogennych

opiodów w poszczególnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego nie jest równomierne. Największe stężenie endorfiny, której przypisuje się wiodącą rolę w regulacji uwalniania wazopresyny, stwierdzono w przysadce mózgowej i podwzgórzu (32). *Lightman* i wsp. (33) uważają, że endogenne opioidy nie wpływają na podstawowe wydzielanie wazopresyny, podczas gdy mają istotne znaczenie w regulacji uwalniania wazopresyny w odpowiedzi na bodziec nieosmotyczny. Nalokson jest najlepiej poznany i najczęściej stosowany w badaniach doświadczalnych i klinicznych antagonistą receptorów opioidowych mającym zdolność do swoistego ich blokowania (34). Wiele danych dotyczących wpływu tego leku na ustrój jest wciąż dyskusyjnych, gdyż wyniki badań przeprowadzonych u ludzi nie potwierdzają wcześniejszych danych uzyskanych u zwierząt doświadczalnych. Dotyczy to również wpływu naloksonu na układ hormonalny u ludzi. *Lightman* i *Forsling* wykazali, że nalokson podobnie jak endogenne opioidy wpływa na uwalnianie wazopresyny jedynie po zastosowaniu różnego rodzaju bodźców, nie zmieniając jej wydzielania podstawowego (35). *Knepel* i wsp. uważają, że hamujący wpływ endogennych opioidów może obejmować tylko niektóre drogi pobudzenia sekrecji wazopresyny (36). Niewątpliwie endogenne opioidy poprzez wpływ na regulację uwalniania wazopresyny mogą zmieniać aktywność skurczową macicy. Jak dotychczas nie ma danych literaturowych dotyczących wpływu naloksonu na czynność skurczową macicy w pierwotnym ZBM.

Niewyjaśnione mechanizmy oraz wielorakość czynników biorących udział w etiopatogenezie pierwotnego zespołu bolesnego miesiączkowania wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych badań dotyczących tego zagadnienia. Nowe wiadomości z nauk podstawowych stwarzają podstawy leczenia ZBM poprzez wpływ na β -receptory w macicy (37). W przypadku wtórnego ZBM najskuteczniejszym postępowaniem jest usunięcie pierwotnej przyczyny.

PIŚMIENNICTWO

1. *Grandi G., Ferrari S., Xholli A.* i wsp.: Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea? *J. Pain Res.*, 2012, 5, 169-174.
2. *Asplund J.*: The uterine cervix and isthmus under normal and pathological conditions; a clinical and roentgenological study. *Acta Radiol.*, 1952, 91 (Suppl.), 1-76.
3. *Thorbert G., Alm P., Bjorklund A.* i wsp.: Adrenergic innervation of the human uterus. Disappearance of the transmitter and transmitter-forming enzymes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135, 223-226.
4. *Ylikorkala O., Dawood M.*: New concepts in dysmenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1978, 130, 833-834.
5. *Novak E., Reynolds S.R.M.*: The cause of primary dysmenorrhea. *JAMA*, 1932, 99, 1466-1472.
6. *Bulletti C., de Ziegler D., Polli V.* i wsp.: Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum. Reprod.*, 2000, 15, 81-89.
7. *Dawood M.Y.*: Concepts in the etiology and treatment of primary dysmenorrhea. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1986, 65, 7-10.
8. *Moir C.*: Recording the contractions of the human pregnant and non-pregnant uterus. *Transactions Edinburgh Obstet. Soc.*, 1934, 54, 42-45.

9. Moawad A., Bengtsson L.P.: In vivo studies of the motility pattern of the nonpregnant human uterus. 3. The effect of anovulatory pills. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1968, 101, 473-478.
10. Ylikorkala O., Puolakka J., Kauppila A.: Serum gonadotrophins, prolactin and ovarian steroids in primary dysmenorrhoea. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 86, 648-653.
11. Forsling M.L., Stromberg P., Akerlund M.: Effect of ovarian steroids on vasopressin secretion. *J. Endocrinol.*, 1982, 95, 147-151.
12. Maathuis J., Kelly R.: Concentrations of prostaglandins F2 α and E2 in the endometrium throughout the human menstrual cycle, after the administration of clomiphene or an oestrogen-progestogen pill and in early pregnancy. *J. Endocrinol.*, 1978, 77, 361-371.
13. Cane E.M., Villee C.A.: The synthesis of prostaglandin F by human endometrium in organ culture. *Prostaglandins*, 1975, 9, 281-288.
14. Bygdeman M., Bremme K., Gillespie A. i wsp.: Effects of the prostaglandins on the uterus. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1979, 58, 33-38.
15. Trobough G., Guderian A., Erickson R. i wsp.: The effect of exogenous intrauterine progesterone on the amount and prostaglandin F2 α content of menstrual blood in dysmenorrhoeic women. *J. Reprod. Med.*, 1978, 21, 153-158.
16. Vijayakumar R., Walters W.: Myometrial prostaglandins during the human menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 141, 313-318.
17. Pickles V.: Prostaglandins in the human endometrium. *Int. J. Fert.*, 1967, 12, 335-338.
18. Chan W., Hill J.C.: Determination of menstrual prostaglandin levels in non-dysmenorrhoeic and dysmenorrhoeic subjects. *Prostaglandins*, 1978, 15, 365-375.
19. Lumsden M., Kelly R., Baird D.: Primary dysmenorrhoea: the importance of both prostaglandins E2 and F2 α . *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 90, 1135-1140.
20. Zahradnik H.P., Hanjalic-Beck A., Groth K.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhoea: a review. *Contraception*, 2010, 81, 185-196.
21. Bengtsson L.P., Moawad A.H.: The effect of the Lippees loop on human myometrial activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1967, 98, 957-965.
22. Fuchs A.R., Fuchs F.: Spontaneous motility and oxytocin response of the pregnant and non pregnant human uterine muscle in vitro. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.*, 1963, 70, 658-664.
23. Akerlund M., Stromberg P., Forsling M.: Primary dysmenorrhoea and vasopressin. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 86, 484-487.
24. Akerlund M., Andersson K.E.: Vasopressin response and terbutaline inhibition of the uterus. *Obstet. Gynecol.*, 1976, 48, 528-536.
25. Forsling M.L., Akerlund M., Stromberg P.: Variations in plasma concentrations of vasopressin during the menstrual cycle. *J. Endocrinol.*, 1981, 89, 263-266.
26. Fuchs A.R., Fuchs F., Husslein P. i wsp.: Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science*, 1982, 215, 1396-1398.
27. Akerlund M., Andersson K.E., Ingemarsson I.: Effects of terbutaline on myometrial activity, uterine blood flow, and lower abdominal pain in women with primary dysmenorrhoea. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 1976, 83, 673-678.
28. Robertson G.: The regulation of vasopressin function in health and disease. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1976, 33, 333-385.
29. Baylis P., Robertson G.: Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary function. *J. R. Soc. Med.*, 1980, 73, 255-260.
30. Baylis P.H., Zerbe R.L.: Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 935-940.
31. Koneru A., Satyanarayana S., Rizwan S.: Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Glob. J. Pharmacol.*, 2009, 3, 149-153.
32. Copolov D.L., Helme R.D.: Enkephalins and endorphins. Clinical, pharmacological and therapeutic implications. *Drugs*, 1983, 26, 503-519.
33. Lightman S., Langdon N., Todd K. i wsp.: Naloxone increases the nicotine stimulated rise of vasopressin secretion in man. *Clin. Endocrinol.*, 1982, 16, 353-358.
34. Armario A.: Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. *Trends. Pharm. Sci.*, 2010, 31, 318-325.
35. Forsling M.L., Lightman S.L.: Evidence for endogenous opioid control of vasopressin release in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50, 569-571.
36. Knepel W., Nutto D., Anhut H. i wsp.: Vasopressin and β -endorphin release after osmotic and non-osmotic stimuli: effect of naloxone and dexamethasone. *Eur. J. Pharmacol.*, 1982, 77, 299-306.
37. Differences in the effects of β 2- and β 3-adrenoceptor agonists on spontaneous contractions of human nonpregnant myometrium. *Pedzińska-Betiuk A., Modzelewska B., Jóźwik M., Jóźwik M., Kostrzewska A., Ginek. Pol.*, 2011, 82, 918-924.

Wkład Autorów/Authors' contributions

Według kolejności/According to the order of the Authorship

Konflikt interesu/Conflicts of interest

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.
The Authors declare no conflict of interest.

Nadesłano/Received: 13.11.2012 r.

Zaakceptowano/Accepted: 04.12.2012 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Cezary Grygoruk

Centrum Ginekologiczno-Położnicze „Bocian”

ul. Akademicka 23, 15-267 Białystok

tel. (85) 744-77-00

e-mail: cezary.grygoruk@gmail.com