

P R A C E P O G L Ą D O W E
ginekologia

Leczenie zachowawcze endometriozy – praca poglądowa

Conservative treatment of endometriosis

Drews Krzysztof, Barlik Magdalena, Łukaszewski Tomasz

Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

Streszczenie

Endometrioza jest powszechną, dotykającą 5-10% populacji kobiet w wieku rozrodczym chorobą, która w istotny sposób może ograniczać płodność oraz poprzez dolegliwości z nią związane obniżyć jakość życia. Za najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne endometriozy uważa się bolesne miesiączki, ból podczas stosunku płciowego, przewlekły rozsiały ból w obrębie miednicy mniejszej, ból związany z owulacją.

Endometrioza jest chorobą przewlekłą, której całkowite wyleczenie w chwili obecnej nie jest możliwe. Postępowanie kliniczne jest ukierunkowane na zmniejszenie dolegliwości, poprawę jakości życia, zredukowanie ognisk endometriozy, zachowanie płodności i zapobieganie nawrotom choroby. Najczęściej leczenie nie ogranicza się do jednej możliwości terapeutycznej, lecz zwykle w trakcie długofalowej terapii łączy się kilka metod.

Jedną z opcji jest leczenie chirurgiczne, najczęściej metodą laparoskopową. Farmakoterapia endometriozy może przybierać formę uzupełnienia leczenia zabiegowego. W przypadku gdy stosowana jest jako jedyna metoda terapii jej głównym celem jest leczenie bólu poprzez inhibicję reakcji zapalnej, przerywanie lub hamowanie cyklicznej produkcji hormonów przez jajniki, a w efekcie redukcję lub całkowite zahamowanie występowania miesiączek.

Farmakoterapia niejednokrotnie jest związana z małą tolerancją i bezpieczeństwem leku, co uniemożliwia jej długofalowe stosowanie. W związku z tym nadal poszukiwany jest optymalny sposób leczenia endometriozy, który umożliwiłaby efektywną, dobrze tolerowaną i bezpieczną terapię.

Słowa kluczowe: **endometrioza / leczenie zachowawcze / kobiety / choroba przewlekła /**

Abstract

Endometriosis is a common disease concerning 5-10% of women at reproductive age. It may cause sterility and decrease the quality of life. The best known symptoms are dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain and pain related to ovulation.

Adres do korespondencji:

Magdalena Barlik
Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33,
e-mail: magda.barlik@op.pl
tel. 61 8419-613; 607-732-066

Otrzymano: **08.12.2011**
Zaakceptowano do druku: **22.02.2012**

Drewno K, et al.

Endometriosis is a chronic illness which, so far, can not be completely cured. Clinical treatment is focused on decreasing symptoms, improving the quality of life, inhibition of endometrial focuses, sustaining sterility and preventing recurrences. Most of the time clinical treatment is not limited only to one possibility but usually joins a few therapeutic options.

One of the possibilities is the surgical treatment, usually laparoscopic. Conservative treatment may be its completion. The main medical aim of conservative treatment is to decrease pain by inhibition of inflammation and to reduce or arrest the production of cyclic ovarian hormones, what usually leads to amenorrhea.

Drugs used in conservative treatment of endometriosis are often connected with numerous side effects, constituting a serious limitation of a long-term therapy. That is the reason why much research concentrates on finding the optimal medical procedures for patients with endometriosis.

Key words: **endometriosis / medical treatment / women / chronic illness /**

Wstęp

Endometrioza jest powszechną, dotykającą 5-10% populacji kobiet w wieku rozrodczym chorobą, która w istotny sposób może ograniczać płodność oraz poprzez dolegliwości z nią związane obniżać jakość życia. Szacuje się, że to schorzenie dotyczy około 5,5 miliona kobiet w USA i 16 milionów kobiet w Europie. Najczęściej patologię tę rozpoznaje się u kobiet w wieku od 25 do 34 lat, może ona jednak rozwijać się już u młodszych dziewcząt [1, 2, 3, 4, 5].

Farmakoterapia endometriozy może przybierać formę uzupełnienia leczenia zabiegowego. W przypadku gdy stosowana jest jako jedyna metoda terapii jej głównym celem jest leczenie bólu poprzez inhibicję reakcji zapalnej, przerywanie lub hamowanie cyklicznej produkcji hormonów przez jajniki, a w efekcie redukcję lub całkowite zahamowanie występowania miesiączek [6]. Leczenie farmakologiczne obejmuje terapię hormonalną i leczenie nieswoiste, objawowe, czyli przeciwbólowe. Leki hormonalne doprowadzają do supresji czynności jajników i atrofii ektopowych ognisk endometrium. Do najczęściej stosowanych preparatów hormonalnych należą danazol, analogi gonadoliberynu (aGnRH), progestageny, preparaty estrogenowo-progestagenowe, kształtka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel, gestrinon, inhibitory aromatazy, selektywne modulatory receptorów progesteronu (SPRMs). Nowszymi, nadal badanymi lekami w zachowawczej terapii endometriozy są etanercept (inhibitor TNF-alfa), endostatyna (inhibitor angiogenezy), marimastat (inhibitor metaloproteinaz tkankowych), pentoxyfilina, mifepriston oraz antagoniści gonadoliberynu [7]. Nieswoistymi, działającymi głównie objawowo lekami stosowanymi w leczeniu bólu, często jeszcze przed ostatecznym zdiagnozowaniem endometriozy są inhibitory syntezy prostaglandyn, czyli niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Uważa się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne jako powszechnie stosowane w leczeniu bólu związanego z procesem zapalnym mogą skutecznie zredukować ból towarzyszący endometriozie [8]. Jednak w aktualnych wytycznych dotyczących endometriozy podkreśla się brak ostatecznych dowodów na zasadność rutynowego stosowania NLPZ w leczeniu tego schorzenia [2]. Warto zwrócić również uwagę na fakt, że prostaglandyny odpowiadają za pęknięcie pęcherzyka owulacyjnego, w związku z tym NLPZ nie powinny być stosowane w okresie okołowulacyjnym przez kobiety chcące zająć się ciążą [9].

Preparaty estrogenowo-progesteronowe

Uważa się, że supresja czynności jajników przy użyciu dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych przez 6 miesięcy redukuje ból związany z endometriozą [2]. Doustne preparaty antykoncepcyjne można stosować w sposób ciągły (bez 7-dniowej przerwy) lub cykliczny. W schemacie ciągłym uzyskuje się zmniejszenie przewlekłych dolegliwości bólowych w obrębie miednicy mniejszej oraz zmniejszenie dolegliwości związanych z menstruacją (*dysmenorrhoea*) nawet u 60-95% pacjentek [2, 9]. Stosowanie tabletek antykoncepcyjnych bez 7-dniowej przerwy prowadzi do braku krwawień z odstawienia, co wydaje się być korzystniejsze w redukcji przewlekłego bólu [11, 12]. Uważa się, że u pacjentek z endometriozą istnieje skłonność do wstecznego odpływu krwi miesięczkowej. W związku z tym uniknięcie krwawień z odstawienia jest skuteczniejsze w długofalowej terapii bólu związanego z endometriozą.

W cyklicznym schemacie zażywania dwuskładnikowych doustnych tabletek antykoncepcyjnych redukcja objawów niezwiązanych bezpośrednio z menstruacją wydaje się mniejsza niż w przypadku stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych w schemacie ciągłym [2, 6]. Harada i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 100 kobiet z przewlekłym bólem w obrębie miednicy mniejszej wtórnym do endometriozy. Grupa badana została losowo podzielona na pacjentki przyjmujące doustne tabletki antykoncepcyjne oraz placebo w schemacie cyklicznym przez 4 miesiące. Wykazano znaczne zmniejszenie dolegliwości związanych z miesiączką (*dysmenorrhoea*) w grupie kobiet przyjmujących preparaty estrogenowo-progesteronowe w porównaniu do *placebo*. Nie wykazano jednak różnicy w redukcji bólu niezwiązanego z menstruacją [13].

Najczęściej wśród skutków ubocznych stosowania dwuskładnikowych tabletek antykoncepcyjnych wymienia się nudności, przyrost masy ciała, zatrzymanie wody w ustroju, bolesność piersi, bóle głowy, plamienie, a ponadto negatywny wpływ na gospodarkę węglowodanową, profil lipidowy i czynność wątroby oraz ewentualne działanie prozakrzepowe [14].

Progestageny

Mechanizm działania progestagenów w leczeniu endometriozy jest podobny do preparatów estrogenowo-progesteronowych – decidualizacja z następczą atrofią tkanki *endometrium*. Ponadto sugeruje się, że progestageny powodują supresję aktywności metaloproteinaz tkankowych, które są zaangażowane w implantację ektopowego *endometrium* [15].

Vercellini i wsp. przeanalizowali skuteczność stosowania progestagenów w leczeniu objawowej endometriozy na podstawie czterech randomizowanych, kontrolowanych badań. Autorzy wywnioskowali, że progestageny są skuteczne w tymczasowej redukcji bólu w obrębie miednicy mniejszej związanej z endometriozą. Progestageny mogą być również traktowane jako leki pierwszego rzutu, ich skuteczność w leczeniu bólu jest podobna jak w przypadku danazolu i analogów gonadoliberyn, a koszt i częstość występowania skutków ubocznych mniejsza [16]. Co więcej progestageny są skuteczne zarówno w leczeniu dolegliwości związanych z *dysmenorrhoea*, jak i przewlekłego bólu w obrębie miednicy mniejszej [17].

Octan medroksyprogesteronu w postaci depot podawany domięśniowo jest szeroko stosowany jako środek antykoncepcyjny. Tej terapii nie powinno się stosować u kobiet, które w niedalekiej przyszłości chcą zajść w ciążę, ze względu na długotrwałe hamowanie owulacji i jej opóźniony powrót. Ponadto uciążliwym skutkiem ubocznym są nieregularne przedłużone plamienia, którym trudno jest zapobiegać. Dlatego też octan medroksyprogesteronu w postaci depot mógłby być zalecany u kobiet po wycięciu macicy, kiedy przyszła płodność lub nieregularne plamienia nie będą problemem [1].

Dienogest charakteryzuje się silnym działaniem na *endometrium*, a przy tym brakiem powinowactwa do receptorów estrogenowych, glikokortykosteroidowych i mineralokortykosteroidowych, ponadto wykazuje działanie antyandrogenne [17]. Wyraźny wpływ dienogestu na *endometrium* wiąże się z redukcją ognisk endometriozy, co potwierdzono w ocenie laparoskopowej zmian w programie badań klinicznych [18]. Mechanizm działania dienogestu jest złożony i polega między innymi na nieznacznym hamowaniu wydzielania gonadotropin, zmniejszeniu produkcji estradiolu, co prowadzi do decydualizacji *endometrium*, a ostatecznie do zaniku ognisk endometriozy [19, 20]. Ponadto wykazuje hamujący wpływ na proliferację komórek *endometrium* i angiogenezę [21, 22]. W przeciwieństwie do octanu medroksyprogesteronu prawidłowa czynność jajników i owulacja powracają szybko po przerwaniu leczenia dienogestem [23]. Badania kliniczne preparatów zawierających dienogest dowodzą, iż jest on skuteczny w leczeniu bolesnych miesiączek, bólów przedmiesiączkowych, bolesnych stosunków płciowych i przewlekłego rozsianego bólu w miednicy mniejszej, ponadto efektywnie redukuje ogniska endometrialne. Jego skuteczność jest porównywalna do leczenia agonistami GnRH, lecz charakteryzuje się dużo mniejszą liczbą działań niepożądanych. Z tego względu dienogest może być stosowany w długotrwałej terapii.

Dydrogesteron jest progestagenem preferowanym w przypadkach, w których pacjentka planuje ciążę, ponieważ zażywany w schemacie cyklicznym nie hamuje owulacji [24]. Triverdi i wsp. wykazali skuteczność leczenia dydrogesteronem pacjentek, które przeszły operacje laparoskopowe. Do badania włączono 98 kobiet chorujących na endometriozę, które wcześniej były poddane laparoskopii. Pacjentki zażywały dydrogesteron w dawce 10mg dziennie od 5 do 25 dnia cyklu przez okres 3-6 miesięcy. Pod koniec szóstego cyklu przyjmowania dydrogesteronu redukcja bólu w obrębie miednicy mniejszej, dolegliwości związanych z miesiączką oraz bólu podczas stosunku płciowego wynosiła odpowiednio 95%, 87% i 85%. Ponadto u pacjentek zaobserwowano zmniejszenie obfitości i czasu trwania miesią-

czek [25]. Należy podkreślić dużą selektywność i małą ilość działań niepożądanych tego progestagenu.

Kształtka wewnątrzmaciczna uwalniająca lewonorgestrel

Badania wykazują skuteczność kształtki wewnątrzmacicznej w redukcji bólu miesięczkowego, rozsianego, przewlekłego bólu w obrębie miednicy mniejszej, bólu podczas stosunków płciowych oraz bólu podczas defekacji. Uważa się, że tego typu terapia jest pomocna w przypadku ognisk endometriozy rektowaginalnej [6, 26]. Lewonorgestrel wykazuje silne działanie antyestrogenne na *endometrium*, wywołuje atrofię *endometrium* oraz brak miesiączek przy zachowanej owulacji. W związku z tym, że w przypadku kształtki wewnątrzmacicznej tylko niewielka ilość progestagenów jest wydzielana do układu krążenia, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest mniejsze niż w przypadku doustnych preparatów [27]. Niestety z uwagi na fakt, że owulacja nie jest zahamowana, istnieje większe niż w przypadku innych preparatów prawdopodobieństwo rozwoju ognisk endometrialnych w obrębie jajników [1].

Danazol

W wielu przypadkach danazol jest efektywny w leczeniu bólu związanego z endometriozą, jednak jego stosowanie jest ograniczone przez liczne działania niepożądane, wśród których wymienia się głównie przyrost masy ciała, trądzik, zmniejszenie gruczołów sutkowych, uderzenia gorąca, spadek libido, nudności, przewlekłe zmęczenie, zaburzenia nastroju, hirsutyzm, wirylicację, niekorzystny wpływ na profil lipidowy krwi oraz nieodwracalne obniżenie tembru głosu [2, 28]. W jednym z badań opisano też związek przyjmowania danazolu z wzrostem ryzyka zachorowania na raka jajnika [29]. Ze względu na liczne działania uboczne rozważa się dopochwowe stosowanie danazolu [30].

Analogi gonadoliberyn (aGnRH)

Skuteczność działania GnRH wynika z hipostrogenizacji. Terapię aGnRH rozważa się zwykle u pacjentek, u których nie uzyskano oczekiwanego efektu podczas leczenia preparatami estrogenowo-progesteronowymi lub progestagenami. Zaleca się aby GnRH były lekami drugiego rzutu [1]. Działania niepożądane wynikają z niedoboru estrogenów i obejmują uderzenia gorąca, suchość pochwy, spadek *libido*, bezsenność, bóle głowy oraz co bardzo istotne – utratę masy kostnej.

W związku z tym podczas leczenia analogami gonadoliberyn zaleca się zawsze równoczesne stosowanie tzw. terapii *add-back*, czyli niskiej dawki estrogenów i progestagenów. Zgodnie z zaleceniami ESHRE 2008 skuteczną terapię *add-back* można uzyskać przy pomocy np. 1,2mg noretysteronu, 5mg octanu noretindronu, 2,5mg tibolonu oraz przy pomocy preparatów estrogenowo-progesteronowych, np. 0,625mg skoniugowanych estrogenów + 2,5mg octanu medroksyprogesteronu, 2mg estradiolu + 1mg octanu noretysteronu. W pracy Sagsveen i wsp. wykazano, że stosowanie przez okres do dwóch lat analogów gonadoliberyn łącznie z preparatami estrogenowo-progesteronowymi trwale redukuje dolegliwości wywołane przez endometriozę, przy zachowanej prawidłowej gęstości mineralnej kości. Takiego efektu nie opisano jednak w przypadku stosowania samych tylko progestagenów w terapii *add-back* [31].

Skuteczność przyjmowania analogów gonadoliberyny, które wywołują hipostrogenizację z jednoczesną suplementacją estrogenów przedstawia praca Barbieri i wsp. Autorzy wyjaśniają, że istnieje pewne progowe stężenie estrogenów w surowicy, które jest na tyle niskie, że rozwój endometriozy nie jest stymulowany i na tyle wysokie, żeby zapobiec skutkom hipostrogenizmu [32].

Inhibitory aromatazy

Mechanizm działania tej grupy leków polega na zahamowaniu konwersji androgenów do estrogenów w jajniku, tkance tłuszczowej, *endometrium* i ogniskach endometriozy. W ogniskach endometriozy, w przeciwieństwie do prawidłowej błony śluzowej macicy aktywność aromatazy jest duża, co skutkuje zwiększonym lokalnym stężeniem estrogenów nawet przy braku stymulacji gonadotropinami, które indukują rozrost ektopowej tkanki endometrialnej [33]. Może to tłumaczyć występowanie endometriozy u kobiet po menopauzie, jak i u tych leczonych analogami gonadoliberyny [7].

Inhibitory aromatazy są skuteczne w leczeniu dolegliwości związanych z miesiączką oraz przewlekłego rozsianego bólu w obrębie miednicy mniejszej. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Reprodukcyjnego Człowieka i Endokrynologii (ESHRE) oraz *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) podają, że w chwili obecnej nie ma wystarczających danych, potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów aromatazy w leczeniu endometriozy [1, 2]. Ich głównym działaniem ubocznym jest spadek masy kostnej w związku ze znacznym obniżeniem stężenia estrogenów, hamują one bowiem syntezę estrogenów na drodze centralnej (w jajniku), obwodowej (w tkance tłuszczowej) oraz lokalnej (w *endometrium*).

Selektywne modulatory receptorów progesteronu (SPRMs)

Selektywne modulatory receptorów progesteronu hamują proliferację *endometrium* i prowadzą do zatrzymania miesiączek. Ponadto mają wpływ na produkcję prostaglandyn w macicy, stąd ich działanie przeciwbólowe. Podczas stosowania SPRMs stężenie 17-beta-estradiolu zostaje niezmienione. Jak dotąd nie przeprowadzono żadnego dużego badania klinicznego potwierdzającego skuteczność SPRMs w leczeniu objawów endometriozy [2].

Gestrinon

Gestrinon hamuje steroidogenezę w jajniku, wykazuje działanie androgenne, antyprogestagenne, antyestrogenne oraz antygonadotropowe. Wywołuje degenerację ognisk endometriozy, ale nie ich całkowity zanik. Efekty uboczne działania gestrinonu są zależne od dawki leku i przypominają te wywoływane przez danazol (nudności, przyrost masy ciała, trądzik, łojotok, obniżenie tembru głosu). Uważa się, że gestrinon jest równie skuteczny w redukcji bólu miednicy mniejszej jak analogi gonadoliberyny, a przy tym wywołuje mniej efektów ubocznych [2].

Przykładowe schematy leczenia zachowawczego endometriozy

Uważa się, że podczas terapii endometriozy każdy schemat leczenia powinien być stosowany przez okres co najmniej 3 miesięcy i dopiero potem poddany ocenie skuteczności.

W leczeniu bólu związanego z endometriozą jako terapię pierwszego rzutu należy wziąć pod uwagę podawanie w schemacie ciągłym złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Można również rozważyć progestagen doustnie, domięśniowo lub podskórnie. Natomiast za leczenie drugiego wyboru uważa się stosowanie agonistów GnRH z dodatkową terapią hormonalną lub system uwalniający lewonorgestrel [1].

Literatura ostatnich lat zawiera opisy licznych badań dotyczących leczenia zachowawczego endometriozy i proponowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono kilka aktualnych doniesień na ten temat.

Razzi i wsp. przeprowadzili prospektywne nierandomizowane badanie na grupie 21 kobiet z głęboko naciekającą endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej. Pacjentki przez okres 12 miesięcy stosowały dopochwowo danazol w dawce 200mg/dzień. Ocenie poddano zmniejszenie dolegliwości bólowych (dyspareunia, *dysmenorrhoea*, dyschezja) oraz częstość występowania objawów ubocznych. Przed rozpoczęciem leczenia i po każdym 3 miesiącach terapii pacjentki oceniały odczuwanie bólu na analogowej skali wzrokowej. Ponadto przeprowadzono badanie ultrasonograficzne przezpochwowe i transrektalne u wszystkich pacjentek przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 i 12 miesiącach dopochwowego stosowania danazolu. W całej grupie badanej monitorowano stężenie cholesterolu, triglicerydów, AlAt, AspAt, białka C i S, antytrombiny III, homocysteiny oraz poziom glikemii. Odnotowano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych u pacjentek. Stosowanie danazolu drogą dopochwową nie miało niekorzystnego efektu metabolicznego ani nie zwiększyło ryzyka zakrzepicy. Spośród objawów ubocznych wystąpiły jedynie miejscowe podrażnienia śluzówki pochwy u kilku kobiet [30].

Harada i wsp. w wielośrodkowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównali skuteczność dienogestu i analogów GnRH w leczeniu objawów endometriozy. Do badania zakwalifikowano 271 pacjentek. U części pacjentek stosowano busarelinę 900ug/dzień donosowo, u pozostałych kobiet – dienogest 2mg/dzień doustnie. Czas terapii wynosił 24 tygodnie. Ocenie poddawano występowanie dyspareunii, bolesności podczas przeprowadzania badania ginekologicznego, obecność guzków w zatoce Douglasa oraz ruchomość macicy. Odnotowano jednakową efektywność obu preparatów. Jednak stosowanie analogów gonadoliberyny wiązało się z większym odsetkiem występowania osteopenii [34].

Stosowanie dienogestu w monoterapii, szczególnie w początkowym okresie, może wiązać się z nieregularnymi krwawieniami z dróg rodnych. Autorzy pracy Kitawaki i wsp. porównali skuteczność w leczeniu bólu związanego z endometriozą i częstość występowania nieregularnych krwawień z dróg rodnych podczas stosowania samego dienogestu oraz dienogestu w połączeniu z analogami gonadoliberyny. Autorzy przeprowadzili prospektywne, nierandomizowane badanie, którym objęto 71 kobiet z nawrotową endometriozą. 38 pacjentek otrzymywało przez okres 4-6 miesięcy analogi gonadoliberyny, a następnie dienogest w dawce 1 mg/dzień przez 12 miesięcy. Dawkę dienogestu zwiększano do 1,5-2mg/dzień w przypadku wystąpienia nieregularnych krwawień z dróg rodnych. U pozostałych 33 pacjentek stosowano tylko dienogest 2mg/dzień przez 12 miesięcy. W obydwu grupach uzyskano satysfakcjonującą redukcję bólu w obrębie miednicy mniejszej, jednak w grupie kobiet

Leczenie zachowawcze endometriozy...

stosujących analogii gonadoliberyn z następczą terapią dienogestem nasilenie krwawień było znacznie mniejsze [35].

Inną grupą leków wykorzystywanych w proponowanych schematach leczenia endometriozy są inhibitory aromatazy. Hefler i wsp. ocenili skuteczność dopochwowego podawania 0,25mg/dzień anastrozolu przez 6 miesięcy u 10 kobiet z endometriozą przegrody odbytowo-pochwowej. Stwierdzono jedynie skuteczność w leczeniu objawów związanych z *dysmenorrhoea*, natomiast nie uzyskano redukcji przewlekłego bólu w obrębie miednicy mniejszej i dyspareunii [36].

Nieco innych wyników dostarcza praca Ferrero i wsp., która opisuje prospektywne, pilotażowe badanie dotyczące zastosowania inhibitorów aromatazy w połączeniu z progestagenem w przypadku endometriozy jelita grubego. Grupę badaną stanowiło 6 kobiet, u których stwierdzono ogniska endometriozy infiltrujące co najmniej do warstwy mięśniowej jelita grubego, czemu towarzyszył ból i objawy jelitowe. U wszystkich pacjentek stosowano letrozol 2,5mg/dzień oraz octan norethisteronu 2,5mg/dzień przez okres 6 miesięcy. Nasilenie objawów oceniano przed rozpoczęciem terapii oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia. U 67% (n=4) pacjentek zaobserwowano poprawę w zakresie dyspareunii, dyschezji i objawów gastroenterologicznych [37].

21. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, [et al.]. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2001, 7, 341-347.
22. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 1999, 386, 33-40.
23. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, [et al.]. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertil Steril*. 2009, 92, 107.
24. Schweppe K. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009, 65, 23-27.
25. Triverdi P, Selvaraj K, Mahapatra P, [et al.]. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007, 23, 73-76.
26. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, [et al.]. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 1999, 72, 505-508.
27. Behamondes L, Petta C, Fernandes A, Monteiro J. Use of levonogestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhoea. *Contraception*. 2007, 75, Suppl. 6, 134-149.
28. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Data -base Syst Rev*. 2007, 17, CD000068.
29. Cottreau C, Ness R, Modugno F, [et al.]. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2003, 9, 5142-5144.
30. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, [et al.]. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2007, 88, 789-794.
31. Sagsveen M, Farmer J, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 4, CD001297.
32. Barbieri R. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992, 166, 740-745.
33. Bulun S, Fang Z, Imir G, [et al.]. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2004, 22, 45-50.
34. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, [et al.]. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009, 91, 675-681.
35. Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, Suganuma J. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011, 157, 212-216.
36. Hefler L, Grimm C, van Trotsenburg M, [et al.]. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005, 84, 1033-1036.
37. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, [et al.]. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010, 150, 199-202.

Piśmiennictwo

1. Endometriosis: Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2010, 32, Suppl. 2, 1-33.
2. The ESHRE Guideline on Endometriosis 2008.
3. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997, 24, 235-258.
4. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann NY Acad Sci*. 2008, 1127, 92-100.
5. Kowalczyńska L, Ferenc T, Wojciechowski M, [i wsp.]. Polimorfizm I/D genu ACE u polskich pacjentek z endometriozą. *Ginek Pol*. 2011, 82, 102-107.
6. Giudice L. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010, 362, 2389-2398.
7. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2006, 86, Suppl. 4, 156-160.
8. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 4:CD001751
9. Duffy D, Stuffer R. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys. *Hum Reprod*. 2002, 17, 2825-2831.
10. Moghissi K. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1999, 42, 620-632.
11. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, [et al.]. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhoea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril*. 2003, 80, 560-563.
12. Coffee A, Sulai P, Kuehl T. Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. *Contraception*. 2007, 75, 444-449.
13. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, [et al.]. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhoea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008, 90, 1583-1588.
14. Banaszewska B, Spaczyński R, Ożegowska K, Pawelczyk L. Wpływ niskodawkowej tabletki antykoncepcyjnej na parametry kliniczne i metaboliczne u młodych kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Ginek Pol*. 2011, 82, 430-435.
15. Olive D. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003, 21, 209-222.
16. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani P. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril*. 1997, 68, 393-401.
17. Oettel M, Breitbarth H, Elger W, [et al.]. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999, 4, Suppl. 1, 2-13.
18. Kohler G, Faustmann T, Gerlinger C, [et al.]. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010, 108, 21-25.
19. Foster R, Wilde M. Dienogest. *Drugs*. 1998, 56, 825-833.
20. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, [et al.]. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008, 73, 222-231.