

**ОБЗОРНИ СТАТИИ  
REVIEW ARTICLES****ЕНДОМЕТРИОЗА – ПРЕГЛЕД НА СЪВРЕМЕННИТЕ ВЪЗМОЖНОСТИ  
ЗА ЛЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО**

*Виктория Спасова<sup>1</sup>, Весела Карамисева<sup>2,3</sup>, Рада Станева<sup>1</sup>, Савина Хаджидекова<sup>1</sup>, Олга Антонова<sup>1</sup>,  
Лилия Колева<sup>4</sup>, Драга Тончева<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София*

*<sup>2</sup>СБАЛАГ „Майчин дом“*

*<sup>3</sup>Катедра по акушерство и гинекология, Медицински университет – София*

*<sup>4</sup>УМБАЛСМ „Пирогов“*

**ENDOMETRIOSIS – REVIEW OF CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES  
FOR DISEASE CONTROL**

*Victoria Spasova<sup>1</sup>, Vesela Karamisheva<sup>2,3</sup>, Rada Staneva<sup>1</sup>, Savina Hadjidekova<sup>1</sup>, Olga Antonova<sup>1</sup>, Liliya Koleva<sup>4</sup>,  
Draga Toncheva<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Medical University of Sofia*

*<sup>2</sup>SBALAG „Maichin dom“*

*<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Sofia*

*<sup>4</sup>UMBALSM „Pirogov“*

**РЕЗЮМЕ**

Ендометриозата е хронично естроген-зависимо заболяване, което се характеризира с развитие на ендометриална тъкан извън маточната кухина. В световен мащаб засяга около 10% от жените. Заболяването може да причини дисменорея, хронична тазова болка, диспареуния и инфертилитет. Медикаментозното лечение играе ключова роля в контрола на заболяването. В повечето случаи е наложително лекарствената терапия да бъде комбинирана с хирургична, за да бъде постигнато пълно излекуване. Подходът при избор на подходящо медикаментозно лечение трябва да бъде индивидуализиран, като бъде съобразен с тежестта на ендометриозата, ефикасността на лекарството, страничните му ефекти, желанието на пациентката, възрастта ѝ и репродуктивните ѝ планове.

Голяма част от използваните днес лекарства за лечение на ендометриоза целят потискане на овариалната функция. Най-често прилаганите и показващи най-добри резултати са комбинираните орални контрацептиви, аналозите на гонадотропин-освобождаващия хормон и прогестините. Освен тези утвърдени терапии, съвременното лечение включва и нови хормонално и нехормонално-базираните терапевтични подходи, които модулират различни патогенетични механизми. В този обзор ще бъдат разгледани настоящите терапевтични опции – както класическите, така и по-новите, все още неодобрените медикаменти за лечение на ендометриоза.

**Ключови думи:** ендометриоза, лечение, болка, инфертилитет

**ABSTRACT**

Endometriosis is an estrogen-dependent chronic disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. Globally, it affects about 10% of women worldwide. It causes dysmenorrhea, chronic pelvic pain, dyspareunia, and infertility.

Medication treatment plays a key role in disease management. In most cases, medications should be combined with surgery in order to eradicate the disease. The medication treatment should be individualized considering the severity of endometriosis, efficacy of the drug, its side effects, patient's preferences, age, and reproductive plans.

*Nowadays, most of the drugs used to treat endometriosis aim to suppress ovarian function. The most widely used and with the best therapeutic outcomes are the combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists, and progestins. In addition to these well-established therapies, new hormonal and non-hormonal therapeutics that modulate various pathogenic pathways are available. We review currently available treatment options - the classical ones and the new therapies that are still not approved.*

**Keywords:** *endometriosis, treatment, pain, infertility*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Ендометриозата е хронично заболяване, характеризиращо се с наличие на ендометриална тъкан извън маточната кухина, като най-честите локализации са яйчниците, фалопиевите тръби и свързочният апарат на матката. Ендометриозата засяга 10–15% от жените в репродуктивна възраст (1). Симптомите включват дисменорея, неменструална тазова болка, диспареуния. Смята се, че ендометриозата е най-честата причина за хронична тазова болка при жените (2). Наличието на хронична болка влияе значително на качеството на живот, на социалните и сексуални контакти на засегнатите (3). Ендометриоза се открива при между 25% и 50% от жените с инфертилитет, а при 30–50% от жените с ендометриоза инфертилитетът е част от клиничните прояви (4).

Съвременното лечение на заболяването може да бъде хирургично, медикаментозно или да включва комбинация от двата подхода. Оперативните интервенции повлияват добре болката, качеството на живот и сексуалната функция, при тях обаче често липсва дългосрочен ефект и се асоциират с риск за рецидив на болестта. Затова фармакологичното лечение има ключова роля за контрола на ендометриозата, но показва най-добри резултати при комбинация с хирургичното (5). Изборът на най-подходящ медикамент зависи от ефикасността му, страничните ефекти, предпочитанията и възрастта на пациента, цената и бъдещите репродуктивни планове (6). Наличните хормонални препарати, използвани за лечение на заболяването, повлияват в голяма степен болката, но засега няма убедителни доказателства, че подобряват репродуктивния потенциал (7).

В основата на лекарственото лечение на ендометриозата е потискане на овулацията и намаляване на естрогеновите нива, тъй като ендометриозните лезии имат естроген-зависим растеж (6). Първи избор при лечение на симптомите на ендометриоза са комбинирани орални контрацептиви и прогестините. При липса на ефект се препоръчва лапароскопско потвърждение на диагнозата преди да се прибегне към смяна на терапевтичната схема (8). Ние прилагаме това като задължителна стъпка. Втори избор

на медикаментозно лечение са аналозите на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH-a). Нашият опит показва добър ефект при започване на терапията с GnRH-a след лапароскопска операция за премахване на лезиите. Затова този терапевтичен подход се прилага стандартно при нашите пациенти. Успоредно с постоянно актуализиращите се данни за механизмите, движещи развитието на ендометриоза, се разработват съответно и нови лекарства (9). В настоящия обзор ще бъдат разгледани както класическите, така и новите препарати, използвани за лечение на ендометриоза.

## ЦЕЛ

Настоящият обзор има за цел да обобщи използваните към момента терапии за повлияване на болката и инфертилитета при жени с ендометриоза. Освен по симптоми, терапията са разделени и в зависимост от това, дали да одобрени за лечение на ендометриоза или не. В отделна група са изброени и някои от възможните бъдещи алтернативи на традиционните медикаменти.

## МЕТОДОЛОГИЯ

Информацията за медикаментозната терапия при ендометриоза е събрана чрез търсене в базата данни на Google Scholar и PubMed. Разгледани са 104 статии, търсени по ключови думи „endometriosis“, „treatment“, „infertility“, „pain“, „medication“.

## ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА. УТВЪРДЕНО ЛЕЧЕНИЕ

### *Комбинирани орални контрацептиви*

Комбинираните орални контрацептиви (КОК) са широко използвани медикаменти при жени с ендометриоза. Допълнителни ползи от използването им са контрацептивният им ефект, сравнителната им безопасност при дългосрочно приложение и добрият контрол на менструалния цикъл (10). Нашият опит показва добър терапевтичен резултат главно при жени над 35 години и при минимална и лека форма на ендометриоза. Основният им страничен

ефект е увеличеният риск от тромбози, особено при жени с вродено предразположение към тромбофилия (11). Главният път на приложение е орален (в таблетна форма), но се предлагат и под формата на вагинален пръстен и трансдермален пластир. При използването на тези алтернативи се избягва пресистемното елиминиране (first-pass effect) и се постига стабилна хормонална концентрация (12).

Различни проучвания изследват влиянието на КОК по отношение на повлияването на симптомите на пациенти с ендометриоза. Рандомизирано двойно сляпо проучване, сравняващо ефикасността на ниски дози КОК (етинилестрадиол 0,035мг/норетистерон 1 мг) с плацебо в продължение на четири менструални цикъла, показва статистически значима разлика по отношение на намаляване на дисменореята, приема на аналгетици и качеството на живот в полза на КОК терапията (13).

Други проучвания сравняват ефикасността на КОК с тази на GnRH-a (14,15). При сравняване на терапията с ниски дози КОК (етинилестрадиол 0,02мг/дезогестрел 0,15мг) с GnRH-a (госерелин 3,6мг) се констатира намаляване на диспареунията (по-добри показатели за госерелин) и неменструалната тазова болка. При групата, лекувана с КОК, има намаляване и на дисменореята (GnRH-a водят до аменорея, следователно, сравнение не може да бъде направено по този показател) (16).

Рандомизирано контролирано клинично изпитване, сравняващо медроксипрогестерон ацетат депо с ежедневен прием на КОК (етинилестрадиол 0,03 мг / гестоден 0,075 мг), показва, че след 24-месечно лечение има отчетливо намаляване на дисменореята в групата, приемаща КОК (17).

Схемата на приложение на КОК също оказва влияние върху ефективността на терапията. При ежедневен прием вместо традиционния цикличен (3-седмичен прием на медикамент + 1 седмица пауза или прием на плацебо) се наблюдават по-малко рецидиви на дисменореята, но не и на диспареунията (18). Според препоръките на Европейското дружество за човешка репродукция и ембриология всекидневният прием на КОК е подходящ за жени с ендометриоза-асоцирана дисменорея (8). Резултатите по отношение на рецидивите на хроничната тазова болка и ендометриомата са противоречиви (18-20). През октомври 2012 г. в Европа е одобрен гъвкав дозов режим на приложение на етинилестрадиол 20 мкг / дроспиренон 3 мг (6) (24- или 120-дневен хормонален прием и 4-дневен безхормонален интервал). Този режим е ефективен, толерира се добре от болните, асоцииран е с по-малък брой дни

с кървене/зацапване, както и по-малко епизоди на кървене при спиране на лечението (21,22).

### **Прогестини**

Прогестините имат антигонадотропна активност върху хипофизата, като създават хипоестрогеново и хипопрогестероново състояние в организма (23). В допълнение те имат и противовъзпалително действие върху ендометриозните лезии (24). Могат да бъдат прилагани в таблетна форма, подкожно, чрез трансдермален пластир или интраутеринно. Предимството им пред КОК е по-ниският риск от тромбози, но не всички имат контрацептивен ефект. Прогестините имат добра поносимост при дългосрочно приложение, като основните им нежелани реакции са кървене, зацапване, задръжка на течности, чувствителност на гърдите (25).

Множество проучвания доказват, че норетистерон ацетат (НЕА) намалява болковата симптоматика, както и размера на лезиите (26,27,28). Ниските дози НЕА (2,5 мг/дневно) са ефективни при ректовагинална ендометриоза, без да се наблюдават значими нежелани лекарствени реакции (28). Освен това, НЕА намалява интензивността на хроничната тазова болка, диспареунията и дисхезията при жени с колоректална ендометриоза (29). При млади пациенти монотерапия с НЕА е подходящ избор за третиране на болката при всички стадии на ендометриоза (30).

Левоноргестрел е синтетичен прогестин с шест пъти по-висока потентност от прогестерона. Може да бъде приложен като интраутеринна спирала, която причинява glandуларна атрофия и децидуализация на стромата (6). Различни рандомизирани проучвания сравняват ефективността на левоноргестрел интраутеринна спирала (ЛИС) и други терапии за повлияване на болката при ендометриоза (31,32,33). Резултатите показват добър резултат при използване на ЛИС за контрол на заболяването, както и за предотвратяване на рецидивите след операция.

Диеногест е четвърто поколение селективен прогестин с естрогенова, андрогенова, глюко- и минералкортикостероидна активност и противовъзпалителни свойства (23,34). Диеногест (2 мг/дневно) показва по-добро повлияване на болката и размера на ендометриозните лезии в сравнение с плацебо и еднакво повлияване в сравнение с GnRH-a (35). В допълнение, този препарат намалява болката и подобрява качеството на живот при жени с ректовагинална ендометриоза, които не се повлияват от лечение с НЕА, което го прави подходяща алтернатива при тези пациенти (36).

Проучвания на ефекта на прогестините в сравнение с плацебо, даназол, КОК, GnRH-а и други лекарства, използвани за лечение на ендометриоза, показват, че медроксипрогестерон ацетат има по-добър ефект само спрямо плацебо по отношение на повлияването на симптомите на ендометриоза (37). Депо приложението на прогестини не показва предимства пред другите начини за лечение (ниски дози КОК и леупролелин) за облекчаване на болката.

#### **Аналози на гонадотропин-освобождаващия хормон**

GnRH-а потискат продукцията на гонадотропини, като се свързват с рецепторите на гонадотропин-освобождаващия хормон в хипофизата и по този начин инхибират овариалната продукция на естроген. Хипоестрогенизмът и състоянието на аменорея водят до регресия на ендометриозните лезии. Употребата на GnRH-а се свързва с определени нежелани реакции – промяна в липидния профил, депресия, топли вълни, урогенитална атрофия и загуба на костна плътност. Тези реакции могат да бъдат ограничени чрез допълнителен прием на HEA или ниски дози КОК (38).

Редица проучвания правят сравнение между GnRH-а и хормоналните терапии, използвани за лечение на ендометриоза (медроксипрогестерон ацетат, диеногест, ЛИС) (39,40,41). Подобряването на болковите симптоми е в еднаква степен при приемащите GnRH-а и приемащите гореспоменатите препарати. Все още липсват достатъчно клинични данни, за да се даде препоръка за оптимална доза, продължителност и начин на приложение на GnRH-а (10). Метаанализ, публикуван през 2010 г., изследва прилагането на GnRH-а в различни дози и режими в сравнение с даназол, левоноргестрел и плацебо за лечение на ендометриоза-асоцирана болка (42). Групата, получаваща GnRH-а, има по-добро повлияване на болката в сравнение с тази, получаваща плацебо и даназол. Не се открива разлика в контрола на болката между групата, получаваща GnRH-а и тази, получаваща ЛИС.

#### **Даназол**

Даназол е синтетичен стероид с антигонадотропна активност, който води до ановулация и потискане на менструацията. Има антиестрогенова и андрогенова активност (43).

През 80-те години е бил златен стандарт в лечението на ендометриоза (44). Множество проучвания доказват ефективността му за контрол на болката, асоциирана със заболяването (45,46). Поради изразените странични ефекти, най-честите от които са покачване на телото, задръжка на течности, атро-

фия на гърдите, акне, омазняване на кожата, топли вълни и хирзутизъм, използването му в днешно време е силно ограничено (43).

#### **Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)**

НСПВС са широко използвани за повлияване на болката при ендометриоза, но няма достатъчни доказателства за прекия им ефект върху размера на лезиите (47). За момента не е доказано някой от медикаментите да превъзхожда останалите. Въпреки противоречивите данни, НСПВС са първи избор за повлияване на болковия синдром при ендометриоза, най-вече поради лесния достъп до тях (8). Продължителното им използване обаче е свързано с определени нежелани лекарствени реакции като кървене от гастроинтестиналния тракт, язви, хипертония, бъбречна недостатъчност (47).

### **НОВИ ТЕРАПИИ**

#### **Антагонисти на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH-ат)**

GnRH-ат осъществяват своето действие чрез конкурентно свързване към GnRH-рецепторите в хипофизата. За разлика от GnRH-а, при тях липсва flare-up ефектът, защото много бързо намаляват секрецията на гонадотропини. Това води до бързо намаляване на нивата на гонадните стероидни хормони, което е дозозависимо и бързо обратимо след спирането им (48,49). Могат да бъдат прилагани орално или инжекционно.

Цетрореликс е GnRH-ат, който се използва главно за контролирана овариална стимулация и все още не е официално одобрен за лечение на ендометриоза. Направено е изследване на 15 пациенти с хистологично потвърдена симптоматична ендометриоза, които са лекувани с цетрореликс (3 мг подкожно) за период от 8 седмици (50). По време на лечението всички са били без симптоми. Най-изразените нежелани лекарствени реакции са били главоболие и нерегулярно кървене. Отсъстват класическите нежелани ефекти, асоциирани с намаляването на естрогена. По време на лечението средната серумна концентрация на естрадиола е била 50 пкг/мл. При контролната лапароскопия се отбелязва регресия на лезиите при 60% от случаите.

Елаголикс е GnRH-ат за орално приложение. Рандомизирано двойно сляпо проучване на 155 жени с потвърдена ендометриоза изследва ефикасността на елаголикс (51). Пациентите са били разделени на три групи – приемащи плацебо, елаголикс 150 мг и елаголикс 250 мг. И двете групи, приемали лекарството, са имали подобряване на дисменорея-

та и диспареунията. Те са били с регулярен, но удължен месечен цикъл, както и с увеличен брой дни на кървене. Най-честите нежелани лекарствени реакции са горещи вълни, главоболие, гадене, инсомния (52).

#### **Ароматазни инхибитори**

Тези медикаменти инхибират действието на ароматазата, която превръща андрогените в естрогени. Използването на ароматазни инхибитори при жени с ендометриоза се базира на факта, че ектопичните ендометриозни лезии имат ароматазна активност, докато такава не е открита в еутопичен ендометриум при здрави жени (53). В допълнение, ендометриозната тъкан продуцира естрогени. Те стимулират синтеза на PGE<sub>2</sub>, който индуцира ароматазна активност в ендометриума. Този кръговрат в крайна сметка води до растеж на нова ендометриозна тъкан (53). Ароматазните инхибитори все още не са официално одобрени за лечение на ендометриоза (8).

Към момента съществуват три поколения ароматазни инхибитори. Използва се най-вече последното трето поколение. Основните им нежелани реакции включват вагинална сухота, горещи вълни, главоболие, болки в гърба, изтръпване на краката, болки в ставите, замаяност, депресия (53,54). Поради факта, че тези нежелани реакции повлияват съществено качеството на живот, ароматазните инхибитори не са подходящи за продължително лечение. Също така, при жени в пременопауза ароматазните инхибитори потискат производството на естроген и рефлекторно повишават секрецията на гонадотропини, което може да доведе до образуване на овариални кисти. По тази причина те често се комбинират с орални контрацептиви (27,55).

Различни проучвания показват ефективността на ароматазните инхибитори за облекчаване на болковия синдром (55,56,57), на чревните симптоми при колоректална ендометриоза (29), на уринарните симптоми при ендометриоза на пикочния мехур (58), както и намаляване на размера на ректовагиналните нодули (59).

През 2004 г. е проведено двураменно рандомизирано проучване с 80 жени след операция по повод на ендометриоза (лечение с комбинация от GnRH-a и ароматазен инхибитор за 6 месеца и само GnRH-a). Комбинираната терапия е била по-ефективна за удължаване на безболковите периоди, както и за намаляване на рецидивите (60).

Стандартно ароматазните инхибитори се прилагат орално. В последните години се изследва приложението им под формата на интравагинален пръстен в комбинация с левоноргестрел (61,62). Изследвани

са различни дозови комбинации с цел максимално подобряване на ендометриоза-асоциираната болка и минимални странични ефекти. Към момента няма дефинитивна препоръка по отношение на оптималната доза за този път на приложение.

#### **Селективни модулатори на естрогеновите рецептори (СМЕР)**

СМЕР работят като агонисти на естрогена в някои тъкани и като негови инхибитори в други. Тамоксифен е СМЕР, прилаган основно за лечение на естроген-зависим рак на гърдата. В ендометриума той действа като естрогенов агонист и дори е регистрирано индуциране на ендометриоза при приема му (63).

Базедоксифен се използва за лечение на остеопороза при жени в менопауза. Той блокира индуцираната от естроген ендометриалната стимулация в матката, като липсва естрогеновият ефект в костите и централната нервна система. Опити *in vitro* и при животни с базедоксифен показват регресия на ендометриозните лезии (64,65). При проучване върху мишки с ендометриоза, сравняващо действието на базедоксифен с конюгирани естрогени, е установено, че няма разлика в размера на ендометриозните лезии между двете групи (66).

Ралоксифен е друг препарат, използван за лечение на остеопороза. При опити върху мишки с ендометриоза е отбелязано намаляване на лезиите след лечение (67,68). Рандомизирано двойно сляпо проучване върху жени след лапароскопско отстраняване на ендометриозни лезии сравнява влиянието на прием на ралоксифен с плацебо. При жените, лекувани с ралоксифен, рецидив на болката се наблюдава по-рано, като този ефект е независим от рецидивите на ендометриозните лезии (69). Проучването не изследва механизмите, по които ралоксифен причинява болковата симптоматика. Възможно обяснение е агонистичния му ефект върху ER- $\alpha$  рецепторите (29).

#### **Селективни модулатори на прогестероновите рецептори (СМПР)**

СМПР могат да имат агонистична, антагонистична или комбинация от двете активност.

Мифепристон се използва в практиката за медикаментозно прекъсване на бременност. При рандомизирано двойно сляпо проучване върху 360 жени с потвърдена ендометриоза са сравнени влиянието на мифепристон в различни дози и плацебо (70). Резултатите показват подобряване на симптомите при жените, приемащи мифепристон от 5 мг и 10 мг, сравнено с тези, приемащи мифепристон 2,5 мг и плацебо. Друго проучване, включващо 150 жени с

ендометриоза, разделени в две групи – едната приемаща гестринон, а другата комбинация от мифепристон и гестринон в продължение на 24 седмици, показва по-добро повлияване на дисменореята, диспареунията и тазовата болка при комбинираното лечение (71).

Асопририл е друг СМПР, който е проучван като опция за лечение на ендометриоза. Засега данните сочат по-добър ефект по отношение на ендометриоза-асоциираната болка в сравнение с плацебо (72).

## НЕХОРМОНАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

### *Инхибитори на ангиогенезата*

Ангиогенезата е един от основните механизми, подпомагащи развитието на ендометриозните лезии. Следователно инхибиторите на ангиогенезата се очаква да потиснат растежа на лезиите. Незрелите кръвоносни съдове и тези, които са слабо асоциирани с перичитните клетки, най-лесно биха се повлияли от ангиогенезните инхибитори (73). Изследване върху мишки показва, че именно съдовете, които не са асоциирани с перичитни клетки, подпомагат развитието на ендометриоза (74). Същото проучване доказва, че лечението с антагонисти на рецептора за съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) предотвратява развитието на ектопични лезии.

Съдовият ендотелен растежен фактор е основният ангиогенен фактор за развитието на ендометриоза (75). Сорафениб е потенциален антиангиогенезен агент (76), който инхибира тирозин-киназната активност на VEGFR (77). При изпитвания на ефекта на сорафениб върху мезенхимни стволови клетки (78) и *in vivo* при мишки (79) е наблюдавана редукция на ендометриозните лезии, без да се засяга яйчниковият резерв.

Бевацизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло срещу VEGFR. Приложението му върху мишки с индуцирана ендометриоза показва инхибиране на ендометриозните лезии, като намалява клетъчната пролиферация и стимулира апоптозата (80). Други възможности за повлияване на VEGF е чрез използване на фузионния протеин aflibercept (81).

Рапамицин е бактериален макролид, широко използван като имуносупресивен агент, който блокира мишената за рапамицин при бозайници (mTOR). В животински модели рапамицин инхибира VEGF-индуцираната ангиогенеза и намалява размера на лезиите (82).

### *Имуномодулатори*

Нарушената имунна функция има ключова роля в развитието на ендометриоза. Тазовото възпаление,

активацията на макрофагите и инвазията на екстрацелуларния матрикс са водещи патогенетични механизми в развитието на заболяването и медикаменти, модулиращи тези процеси, предоставят нови подходи за лечение (83). Ефектът на имуномодулаторите се дължи на потискане на възпалителния процес.

Тумор некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) е ключов проинфламаторен цитокин, важен за развитието и на ендометриоза (84). В модел на гризачи (85) и павиани (86) е показано, че TNF- $\alpha$  свързващият протеин е способен да инхибира развитието на ендометриоза и свързаните с ендометриозата сраствания. Нивата на TNF- $\alpha$  са завишени при жени с ендометриоза, като има корелация между нивото му и тежестта на заболяването (87). Въпреки данните за патогенетичната роля на дерегулацията на TNF- $\alpha$  при ендометриоза, данните от клинични проучвания при хора с анти-TNF- $\alpha$  агенти не са толкова обещаващи. Рандомизирано проучване с инфликсимаб (анти-TNF- $\alpha$  моноклонално антитяло), включващо 21 жени с ректовагинална ендометриоза, страдащи от силна болка, не показва ефект на терапията върху болката и размера на лезиите (88).

Някои цитокини също могат да имат значение за лечението на ендометриоза. Основната функция на интерлевкин-12 (IL-12) и IL-18 е регулирането на вторичния имунен отговор (89,90). IL-12 индуцира други цитокини, по-специално интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), които координират имунния отговор (91). Интраперитонеалното инжектиране на IL-12 в миши модел на ендометриоза показва значително намаляване на ектопичната ендометриална имплантация (92).

## Други

Споменатите в този раздел медикаменти не са одобрени за лечение на ендометриоза и не могат да бъдат използвани като алтернатива на класическата терапия.

Тиазолидиндионите са клас антидиабетни лекарства, които инхибират експресията на различни възпалителни молекули при хронични възпалителни заболявания и могат да бъдат използвани за лечение на болка, свързана с ендометриоза (93,94). Лечението с розиглитазон инхибира растежа на ендометриозните лезии, клетъчната пролиферация и васкуларизацията и усилва апоптозата при експериментална ендометриоза в сравнение с контролите (95). Други проучвания върху животни изследват евентуалното използване на други тиазолидиндиони като ново лечение за ендометриоза, тъй като розиглитазон, циглитазон и пиоглитазон водят до

редуциране на установените лезии и до по-малко сраствания (96).

Статините, действащи като конкурентни инхибитори на 3-хидроксиметилглутарил – коензим А (HMG-CoA) редуктазата, не само упражняват вътрешна антиоксидантна активност, но също така и антипролиферативна и антиангиогенна активност, когато се прилагат във високи дози (97). Симвастатин предизвиква дозозависимо намаляване на броя и размера на ендометриалните импланти при мишки. При най-високата доза на симвастатин броят на ендометриалните импланти намалява с 87%, а обемът с 98% (98). В предклинични проучвания върху плъхове, аторвастатин предизвиква регресия на ендометриозни лезии и намалена перитонеална и ендометриозна експресия на VEGF и MMP-9 (99).

Оксидативният стрес се счита за един от факторите в патофизиологията на ендометриозата. Серумният антиоксидантен статус, обемът на ендометриалните лезии и нивото на серумния и перитонеалния TNF- $\alpha$  са значително по-ниски при животни, получаващи алфа-липоева киселина (9,100). ALA има директни антиоксидантни свойства, тъй като неутрализира свободните радикали и участва в рециклирането на други клетъчни антиоксиданти (101).

N-ацетилцистеин е антиоксидант, който предизвиква понижена експресията на гени, участващи в производството на възпалителни протеини (10). При проучване на 92 жени с ендометриоза, от които 47, лекувани с N-ацетилцистеин, и 45 нелекувани, се установява леко намаляване на диаметъра на ендометриомите в групата на лекуваните (102).

С оглед на натрупващи се доказателства, че епигенетичните промени играят роля за развитието на ендометриозата, се проучва потенциалният терапевтичен ефект на някои деметилиращи агенти и инхибитори на хистоновата деацетилаза (HDAC) като трихостатин А и валпроева киселина. Проучване върху плъши модели с експериментално предизвикана ендометриоза е установило свиване на лезиите и намаляване на хипералгезията след лечение с валпроева киселина (103).

### ЛЕЧЕНИЕ НА ИНФЕРТИЛИТЕТА

Стандартно прилаганата медикаментозна терапия (КОК, прогестини, GnRH-a) за лечение на инфертилитета при минимална до лека форма на ендометриоза не е ефективно и не трябва да се прилага, когато това е единствено показание. Няма публикувани резултати от проучвания дали конвенционал-

ната медикаментозна терапия подпомага фертилитета при тежка ендометриоза (8).

При жени с умерена до тежка форма на ендометриоза няма контролирани проучвания, сравняващи репродуктивния резултат след операция и при изчаквателно поведение. Препоръките се основават на доказателства от две проспективни кохортни проучвания, които показват спонтанна честота на бременност от 57-69% (при умерена ендометриоза) и 52-68% (при тежка ендометриоза) след лапароскопска хирургия и доказателства от едно проспективно кохортно проучване, показващо много по-ниски стойности на бременност след изчаквателно поведение: 33% (при умерена ендометриоза) и 0% (при тежка ендометриоза) (8).

### ДИСКУСИЯ

Утвърдените медикаменти за лечение на ендометриоза са с доказани положителни ефекти. Те са лесно достъпни и са сравнително безопасни при дългосрочна употреба. Проблемът е, че не всички пациентки се повлияват от лечението с тях, особено тези с тежка форма на заболяването. Освен това възможността за забременяване е ограничена по време на терапията. Новите хормонални препарати, от своя страна, все още не са одобрени официално поради наличието на значими странични ефекти при някои от тях. Проблем е и определянето на най-ниската ефективна доза, тъй като няма достатъчно натрупан опит в използването им. Алтернативните терапии, модулиращи различни метаболитни пътища, са обещаваща възможност за добро повлияване на заболяването и в същото време максимална безопасност за пациентите. По отношение на лечението на инфертилитета за момента медикаментозната терапия е неефективна и единствената възможност остава оперативната интервенция.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На този етап най-правилното медикаментозно лечение за повлияване на ендометриозата все още остава енигма. Един идеален медикамент би повлиял всички симптоми, свързани със заболяването, би елиминирал ендометриозните лезии, не би увредил яйчниковата функция и би бил безопасен при дългосрочен прием. Към момента никоя от утвърдените терапии не покрива всички тези изисквания. По тази причина се проучват много нови възможности за лечение на заболяването, а с обогатяване на знанията за механизмите на развитието му, ще се появяват все повече възможности. Преди те да успеят да се

утвърдят обаче, е необходимо прецизно изучаване на техните профили на безопасност, толерантност и ефикасност чрез повече на брой клинични изпитвания (104,105).

**Благодарности към проект № Д-212/12.12.2018 към Съвета по медицинска наука, Медицински университет – София.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41.
2. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol.* 2013;8:194.
3. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:8-13.
4. Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(8):441-7.
5. Mettler L, Ruprai R, Alkatout I. Impact of medical and surgical treatment of endometriosis on the cure of endometriosis and pain. *Biomed Res Int.* 2014;2014:264653.
6. Tafi E, Leone Roberti Maggiore U, Alessandri F, Bogliolo S, Gardella B, Vellone VG, et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(16):2465-83.
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3).
8. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
9. Barra F, Scala C, Mais V, Guerriero S, Ferrero S. Investigational drugs for the treatment of endometriosis, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(5):445-58.
10. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1109-25.
11. Weisberg E, Fraser IS. Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access J Contracept.* 2015;6:105-15.
12. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2150-61.
13. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiiai 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):1583-8.
14. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziro E, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):11-4.
15. Guzick DS, Huang L-S, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptive in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1568-73.
16. 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. This work was conducted within the framework of the Italian National Research Council Applied Project "Prevention and Control of Disease Factors," subproject 5 (Fertility Control), *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-9.
17. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative Depot Medroxyprogesterone Acetate versus Continuous Oral Contraceptive Pills in the Treatment of Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Comparative Trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(2):151-6.
18. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80(3):560-3.
19. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Savelli L, Venturoli S. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;94(2):464-71.
20. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93(1):52-6.
21. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP, Marr J, Trummer D, Elliesen J. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012;38(2):73-83.
22. Jensen JT, Garie SG, Trummer D, Elliesen Jr. Bleeding profile of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone in US women: an open-label, three-arm, active-controlled, multicenter study. *Contraception.* 2012;86(2):110-8.
23. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflammation Research.* 2016;65(3):183-92.
24. Grandi G, Mueller MD, Papadia A, Kocbek V, Bersinger NA, Petraglia F, et al. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;117:30-8.
25. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):21-30.
26. 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):290-6.
27. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate



- compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3033-41.
28. 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):1375-87.
  29. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Seracchioli R, et al. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(2):199-202.
  30. Kaser DJ, Missmer SA, Berry KF, Laufer MR. Use of Norethindrone Acetate Alone for Postoperative Suppression of Endometriosis Symptoms. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(2):105-8.
  31. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril.* 2011;95(2):492-6.
  32. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrasak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012;119(3):519-26.
  33. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2003;80(2):305-9.
  34. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: A New Therapeutic Agent for the Treatment of Endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2010;6(1):27-35.
  35. Andres MdP, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):523-9.
  36. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:188-92.
  37. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3).
  38. Abu Hashim H. Gonadotrophin-releasing hormone analogues and endometriosis: current strategies and new insights. *Gynecological Endocrinology.* 2012;28(4):314-21.
  39. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2005;21(1):248-56.
  40. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, 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(3):675-81.
  41. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993-8.
  42. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12).
  43. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update.* 2005;12(2):179-89.
  44. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009;69(6):649-75.
  45. Fraser IS, Shearman RP, Jansen RP, Sutherland PD. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1991;31(2):158-63.
  46. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammataro FP, Amato G, Carella C, et al. Depot leuprolerin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(6):523-6.
  47. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):Cd004753.
  48. Cetel NS, Rivier J, Vale W, Yen SSC. The Dynamics of Gonadotropin Inhibition in Women Induced by an Antagonistic Analog of Gonadotropin-Releasing Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1983;57(1):62-5.
  49. Finas D, Hornung D, Diedrich K, Schultze-Mosgau A. Cetrorelix in the treatment of female infertility and endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(15):2155-68.
  50. Kùpker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(1):12-6.
  51. Diamond MP, Carr B, Dmowski WP, Koltun W, O'Brien C, Jiang P, et al. Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Reprod Sci.* 2013;21(3):363-71.
  52. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *NEJM.* 2017;377(1):28-40.
  53. Słopieñ R, Męczekalski B. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. *Prz Menopauzalny.* 2016;15(1):43-7.
  54. Ferrero S, Venturini PL, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Pharmacological Treatment of Endometriosis. *Drugs.* 2009;69(8):943-52.
  55. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84(2):300-4.
  56. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:117-22.
  57. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 2005;84(4):1033-6.
  58. Ferrero S, Biscaldi E, Luigi Venturini P, Remorgida V. Aromatase inhibitors in the treatment of bladder endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(5):337-40.

59. Ferrero S, Venturini PL, Remorgida V. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. *Fertil Steril.* 2010;94(4):S39.
60. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2004;19(1):160-7.
61. Schultze-Mosgau M-H, Waellnitz K, Nave R, Klein S, Kraetzschmar J, Rautenberg T, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of an intravaginal ring releasing anastrozole and levonorgestrel in healthy premenopausal women: a Phase I randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1713-22.
62. Reinecke I, Schultze-Mosgau MH, Nave R, Schmitz H, Ploeger BA. Model-Based Dose Selection for Intravaginal Ring Formulations Releasing Anastrozole and Levonorgestrel Intended for the Treatment of Endometriosis Symptoms. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(5):640-51.
63. Ford MRW, Turner MJ, Wood C, Soutter WP. Endometriosis developing during tamoxifen therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1988;158(5):1119.
64. Kulak J, Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with Bazedoxifene, a Selective Estrogen Receptor Modulator, Causes Regression of Endometriosis in a Mouse Model. *Endocrinology.* 2011;152(8):3226-32.
65. Sakr S, Naqvi H, Komm B, Taylor HS. Endometriosis Impairs Bone Marrow-Derived Stem Cell Recruitment to the Uterus Whereas Bazedoxifene Treatment Leads to Endometriosis Regression and Improved Uterine Stem Cell Engraftment. *Endocrinology.* 2014;155(4):1489-97.
66. Naqvi H, Sakr S, Presti T, Krikun G, Komm B, Taylor HS. Treatment with Bazedoxifene and Conjugated Estrogens Results in Regression of Endometriosis in a Murine Model. *Biol Reprod.* 2014;90(6).
67. Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausmann J, et al. Validation of Rat Endometriosis Model by Using Raloxifene as a Positive Control for the Evaluation of Novel SERM Compounds. *J Invest Surg.* 2005;18(4):177-83.
68. Altintas D, Kokcu A, Kandemir B, Tosun M, Cetinkaya MB. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):84-7.
69. 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.* 2008;111(1):88-96.
70. Carbonell JL, Riverón AM, Leonard Y, González J, Heredia B, Sánchez C. Mifepristone 2.5, 5, 10mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *Journal of Reproductive Health and Medicine.* 2016;2(1):17-25.
71. Xue HL, Yu N, Wang J, Hao WJ, Li Y, Liu MY. Therapeutic effects of mifepristone combined with Gestrinone on patients with endometriosis. *Pak J Med Sci.* 2016;32(5):1268-72.
72. Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective Progesterone Receptor Modulator Development and Use in the Treatment of Leiomyomata and Endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26(3):423-38.
73. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood CJ, Krikun G, Sokalska A, et al. Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18(9):814-23.
74. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CLK, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BDM, et al. Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2889-99.
75. Laschke MW, Menger MD. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications. *Human Reproduction Update.* 2018;24(2):207-24.
76. Park YH, Roh SY, Lee YC. Effect of sorafenib on experimental choroidal neovascularization in the rat. *Clin Exp Ophthalmol.* 2010;38(7):718-26.
77. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), a Dual-Action Inhibitor That Targets RAF/MEK/ERK Pathway in Tumor Cells and Tyrosine Kinases VEGFR/PDGFR in Tumor Vasculature. *Methods in Enzymology.* 407: Academic Press; 2006. p. 597-612.
78. Moggio A, Pittatore G, Cassoni P, Marchino GL, Revelli A, Bussolati B. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1521-30.e2.
79. Ozer H, Boztosun A, Açmaz G, Atılğan R, Akkar OB, Kosar MI. The Efficacy of Bevacizumab, Sorafenib, and Retinoic Acid on Rat Endometriosis Model. *Reprod Sci.* 2012;20(1):26-32.
80. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition on Endometrial Implant Development in a Murine Model of Endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18(7):614-22.
81. Georgiev KD, Georgiev, DD, Georgiev, DS. New approach in the treatment of ophthalmic neovascular disorders: using fusion protein aflibercept. *Biomedical Reviews.* 2014:59-65.
82. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol.* 2006;149(2):137-44.
83. Hompes PG, Mijatovic V. Endometriosis: the way forward. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(1):5-12.
84. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is Endometriosis Associated with Systemic Subclinical Inflammation? *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(3):139-47.
85. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, Papoian R, Borrelli F. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) to inhibit the development of experimentally-induced endometriosis in rats. *J Reprod Immunol.* 2000;48(2):81-98.
86. D'Hooghe TM, Cuneo S, Nugent N, Chai D, Deer F, Mwenda J. Recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Fertil Steril.* 2001;76(3):S1.
87. Richter ON, Dorn C, Rösing B, Flaskamp C, Ulrich U. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271(2):143-7.
88. 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):2017-23.
89. Huang H-Y, Chan S-H, Yu H-T, Wang H-S, Lai C-H, Soong Y-K. Interleukin-18 system messenger RNA and protein expression in human endometrium during the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2006;86(4):905-13.

90. Georgiev KD, Georgieva, MP. Pharmacological Properties of Monoclonal Antibodies Directed Against Interleukins. Immunopathology and Immunomodulation. IntechOpen;2015; p. 261–86.
91. Elnashar A. Emerging treatment of endometriosis. Middle East Fertil Soc J. 2015;20(2):61-9.
92. Somigliana E, Viganò P, Rossi G, Carinelli S, Vignali M, Panina-Bordignon P. Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis. Hum Reprod. 1999;14(12):2944-50.
93. Sharma I, Dhawan V, Saha SC, Dhaliwal LK. In vitro effects of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  ligands on gene expression in lipopolysaccharide-induced endometrial and endometriotic stromal cells. Fertil Steril. 2011;95(2):829-31. e5.
94. Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as Therapy for Endometriosis: A Case Series. Gynecol Obstet Invest. 2009;68(3):167-70.
95. Olivares C, Ricci A, Bilotas M, Barañao RI, Meresman G. The inhibitory effect of celecoxib and rosiglitazone on experimental endometriosis. Fertil Steril. 2011;96(2):428-33.
96. Rocha AL, Reis FM, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):905-19.
97. Dulak J, Jozkowicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. Curr Cancer Drug Targets. 2005;5(8):579-94.
98. 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):2489-94.
99. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, Gungor T, Aksoy Y, Lordlar N, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. Reproductive BioMedicine Online. 2010;20(2):291-9.
100. Pinar N, Soyulu Karapinar O, Ozcan O, Ozgur T, Bayraktar S. Effect of alpha-lipoic acid on endometrial implants in an experimental rat model. Fundam Clin Pharmacol. 2017;31(5):506-12.
101. Biliska A, Wlodek L. Lipoic acid - the drug of the future? Pharmacol Rep. 2005;57(5):570-7.
102. Porpora MG, Brunelli R, Costa G, Imperiale L, Krasnowska EK, Lundeberg T, et al. A promise in the treatment of endometriosis: an observational cohort study on ovarian endometrioma reduction by N-acetylcysteine. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:240702.
103. Mmed ML, Liu X, Zhang Y, Guo S-W. Valproic Acid and Progesterone Inhibit Lesion Growth and Reduce Hyperalgesia in Experimentally Induced Endometriosis in Rats. Reprod Sci. 2012;19(4):360-73.
104. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. Emerging therapy for endometriosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2015;20(3):449-61.
105. Getov IN, Hristova TG, Lebanova HV, Grigorov EE. Study of obligations defined in agreements between parties involved in clinical trials of medicinal products in Bulgaria. Medicinski Glasnik. 2012;9(2):383-87.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Ас. д-р Виктория Спасова  
Медицински факултет, МУ-София  
София, 1431, ул. „Здраве“ 2  
e-mail: vic.spasova@gmail.com