

# Medikamentno zdravljenje endometrioze: pregled stanja in nove možnosti zdravljenja

## Pharmacological treatment of endometriosis: review of the current and new options for treatment

Maja Jakič,<sup>1</sup> Andrej Vogler,<sup>2</sup> Tea Lanišnik Rižner<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medicinska fakulteta, Ljubljana

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

<sup>3</sup> Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta

### Korespondenca/ Correspondence:

Tea Lanišnik Rižner, e: tea.lanisnik-rizner@mf.uni-lj.si  
Andrej Vogler, e: andrej.vogler@guest.arnes.si

### Ključne besede:

endometrijoza;  
medikamentno zdravljenje;  
protivnetne učinkovine;  
hormonsko zdravljenje;  
antiangiogene učinkovine; antioksidanti;  
inhibitorji histon deacetilaze

### Key words:

endometriosis;  
pharmacological treatment; anti-inflammatory agents;  
hormone therapy;  
anti-angiogenic agents;  
antioxidants; histone deacetylase inhibitors

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016; 85: 410–27

### Izvleček

Endometrijoza je ginekološka bolezen, ki se opredeljuje kot prisotnost endometriju podobnega tkiva zunaj maternične votline in je eden najpomembnejših vzrokov ženske neplodnosti. Optimalnega zdravljenja endometrijoze na žalost še ne poznamo. Ločimo tri možnosti zdravljenja, in sicer: medikamentno, kirurško in kombinirano zdravljenje. Zlati standard za postavitev diagnoze endometrijoze je diagnostična laparoskopija, ki je hkrati tudi terapevtska. Za medikamentno zdravljenje endometrijoze se odločimo empirično pri bolnici s pelvično bolečino, pri kateri je ginekološki pregled normalen, ob ponovitvi simptomov bolezni ali kot dodatek h kirurškemu zdravljenju. V vsakodnevni praksi za medikamentno zdravljenje endometrijoze uporabljamo nesteroidne antirevmatike, oralne kontraceptive in progestine peroralno kot prvo linijo zdravljenja ter agoniste gonadoliberinov, kot drugo linijo zdravljenja, čeprav se uporaba slednjih opušča. Ta zdravila lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji. Študije zadnjih desetih let so razkrile veliko učinkovin, ki imajo potencial za zdravljenje endometrijoze. Te učinkovine lahko v grobem razvrstimo v več skupin: protivnetne zdravilne učinkovine, zdravilne učinkovine, ki se vpletajo v delovanje hormonov in v druge patofiziološke procese, kot so moteni imunski sistem, zmanjšana apoptoza, pospešena angiogeneza in razgradnja zunajceličnega matriksa, povečan oksidativni stres ter epigenetske spremembe. Vendar pa je za njihovo vpeljavo v rutinsko uporabo potrebnih več kakovostnih kliničnih študij, ki bodo potrdile njihovo učinkovitost pri bolnicah.

### Abstract

Endometriosis is a gynecological disease that is defined as the presence of endometrium-like tissue outside the uterine cavity, and it is one of the main causes of female infertility. Although there is unfortunately no known 'optimal' treatment for endometriosis, there are three treatment options: medication, surgical treatment, and a combination of both. The gold standard for diagnosis of endometriosis is a diagnostic laparoscopy, which is also therapeutic. Indications for pharmacological treatment of endometriosis include empirical treatment for patients with pelvic pain, whose gynecological examination findings are normal, or who have recurrent disease after surgical treatment or in combination with surgical treatment. In everyday practice, non-steroid anti-inflammatory drugs, oral contraceptives, and progestins *per os* are used as first-line pharmacological treatments of endometriosis. Gonadoliberin agonists can be used as a second-line treatment, although their use is discouraged. These medications can be used alone or in combination. Studies over the last 10 years have shown that many other agents have potential for treatment of endometriosis. These can be broadly classified into several groups: anti-inflammatory agents, and agents that interfere with the hormonal system or with other pathophysiological processes, such as a disturbed immune system, reduced apoptosis, enhanced angiogenesis, degradation of the extracellular matrix, increased oxidative stress, and epigenetic changes. However, their introduction into routine use requires more convincing clinical studies to confirm their effectiveness.

Prispelo: 15. okt. 2015,  
Sprejeto: 14. mar. 2016

## Uvod

Endometrioza je ginekološka bolezen, definirana kot prisotnost endometriju podobnega tkiva zunaj maternične votline. Gre za od estrogenov odvisno kronično vnetno bolezen, ki prizadene ženske v rodni dobi, najpogosteje med 25. in 35. letom.<sup>1</sup> Ta bolezen je eden najpomembnejših vzrokov ženske neplodnosti.<sup>2</sup> Natančno oceniti prevalenco endometrioze je težko, saj so simptomi lahko neznačilni in je za postavitev diagnoze nujno potrebna laparoscopska preiskava ter histološka potrditev.<sup>3</sup> Ocenjena prevalenca endometrioze se glede na dosegljive podatke giblje med 5 % in 10 %, letna incidenca pa variira med 0,1 % in 0,05 %.<sup>1-4</sup> Glede na dosegljive slovenske podatke je endometrioza prisotna pri 3,7 % žensk in pri kar 33 % neplodnih žensk.<sup>5</sup> Znano ja, da je pojavnost endometrioze višja v razvitem svetu, saj imajo tu ženske več ovulacij na račun zgodnejše menarhe, manjšega števila porodov in višje starosti ob prvi zanositvi.<sup>1</sup>

Patogeneza nastanka endometrioze ni povsem znana. Obstaja več različnih teorij njenega nastanka, in sicer: teorija retrogradne menstruacije, teorija širjenja endometrijskih celic po limfni poti in krvi, teorija celomske metaplazije oziroma sprožene mezenhimske celične diferenciacije in teorija iatrogenega vnosa endometrijskih celic npr. s kirurškim rezom.<sup>6-8</sup> Čeprav nobena od teh teorij samostojno ne pojasni nastanka endometrioze, pa je trenutno najbolj priznana nekoliko dopolnjena teorija retrogradne menstruacije.<sup>1,6,9</sup> Znano je, da ima retrogradno menstruacijo velik odstotek žensk, po nekaterih podatkih kar 80–90 %.<sup>10</sup> Endometrijske zarodne/progenitorne celice naj bi zaradi povišanega tlaka v maternici, ki nastane zaradi kontrakcij, potovale po jajcevodih v peritonealno votlino. Tu naj bi se

ti fragmenti ugnezdzili, rastle in se nato razširili v pelvične strukture.<sup>1,9,11</sup> Tak premik endometrijskih zarodnih celic je pogostejši pri ženskah, ki imajo pregradne spremembe spodnjih spolovil.<sup>6</sup> Kjub pogostosti retrogradne menstruacije pa se endometrioza razvije le pri 5–10 % žensk, kar kaže na pomembno vlogo motenega imunskega sistema, ki endometrijskih celic ne odstrani iz ektopičnih mest.<sup>1,2,4,7</sup> Vedno bolj je sprejeta tudi teorija o avtoimunski patogenezi, ki poudarja tudi pomen ostalih dejavnikov, kot so biokemijska in celična sestava peritonealne tekočine, lokalni in sistemski imunski odziv ter značilnosti endometrija.<sup>12</sup> Glede na novejša spoznanja pa naj bi bil nastanek zgodnejših oblik endometrioze povezan tudi z maternično krvavitvijo novorojenke, ki se pojavi pri 5 % novorojenk kot posledica zmanjšane koncentracije hormonov ob porodu.<sup>11</sup> Pomembno vlogo naj bi imela tudi dednost, saj se endometrioza bolj pogosto pojavlja v določenih družinah.<sup>13</sup> Omenja se tudi vpliv različnih okoljskih toksinov, kot sta na primer bisfenol A in organoklorove spojine.<sup>14</sup>

Endometriotična žarišča se najpogosteje nahajajo na področju male medenice. Sistematično jih lahko razdelimo v povrhnje peritonealne spremembe, ovarijske ciste in globoke nodule oziroma plake. Slednji lahko zajamejo parametrije, Douglasov prostor, sprednjo steno rektuma, zadnji forniks vagine, sprednji uterini kot, detruzor mehurja in sigmoidni del debelega črevesa.<sup>1</sup> Endometriotična žarišča pa se lahko pojavljajo tudi zunaj male medenice in sicer na področju brazgotinsko spremenjenega tkiva, prepone in pljuč.<sup>15-17</sup> Glede na umestitev endometriotičnih žarišč lahko endometrioza razdelimo v tri različne bolezni z različno etiopatogenezo: peritonealna endometrioza, ovarijska endometrioza in globoka infiltrativna endometrioza.<sup>1,8</sup>

Najpogosteje za opredelitev obsežnosti endometrioze uporabljamo revidirano lestvico Ameriškega združenja za reproduktivno medicino (rASRM). Pomanjkljivost lestvice rASRM je v tem, da ne vključuje podatkov o morfoloiji, prav tako pa v lestvico ni vključena globoka infiltrativna endometriozna z zajetostjo retroperitonealnih struktur. S točkovanjem lahko endometriozo razdelimo v štiri stadije glede na resnost same bolezni. Kot dodatek k lestvici rASRM je v uporabi opisna klasifikacija Enzian, ki je v mednarodnem prostoru slabše sprejeta in se uporablja večinoma v nemško govorečih državah. Klasifikacija Enzian je sestavljena iz treh stopenj ter loči tri področja pojavljanja endometrioze, in sicer predel rektovaginalnega pretina in vagine, predel sakrouterinega ligamenta in stene maternice ter predel črevesja.<sup>18</sup>

Najpogostejša simptoma, ki se pojavljata pri bolnicah z endometriozo, sta sekundarna dismenoreja, ki je prisotna pri približno 80 % bolnic, in globoka disparevnija, ki se pojavlja pri približno 30 % žensk s simptomi. Do dismenoreje pride zaradi povečane tvorbe intraperitonealnega prostaglandina E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>) v samem ektopičnem endometriju. To povzroča povečan tonus miometrija in arteriokonstrikcijo materničnega žilja ter s tem lokalno hipoksijo in sekundarno ishemijo. Povečane količine PG E<sub>2</sub> se sproščajo tudi iz aktiviranih makrofagov v področju endometriotičnih žarišč.<sup>1,11,19</sup> Globoka disparevnija pa se pojavlja v povezavi z globokimi lezijami v sakrouterinem in kardinalnem ligamentu, Douglasovem prostoru, zadnjemu vaginalnem forniksu in/ali v sprednji steni rektuma.<sup>1</sup> Sam mehanizem nastanka globoke disparevnije še ni natančno pojasnjen, pomemben vpliv pa naj bi imel nastanek adhezij.<sup>20</sup>

## Pregled možnosti zdravljenja

Optimalnega načina zdravljenja endometrioze do sedaj še ne poznamo. Zdravljenje je usmerjeno v odpravo oziroma vsaj blažitev simptomov, preprečevanje napredovanja bolezni in izboljšanje plodnosti pri ženskah, ki želijo zanositi.<sup>21</sup> Temelj medikamentnega zdravljenja endometrioze je zaviranje delovanja jajčnikov. Pomembno mesto ima tudi kirurško zdravljenje, predvsem pri neplodnih ženskah. Izbira najprimernejšega zdravljenja je seveda vedno individualna, glede na stadij bolezni in značilnosti bolnice.<sup>22</sup>

## Kirurško zdravljenje

Zlati standard kirurškega zdravljenja je laparoskopija.<sup>21</sup> Diagnostična laparoskopija je tudi edina metoda, s katero lahko diagnozo endometrioze potrdimo. Pomembno se je odločiti za diagnostično laparoskopijo že v zgodnjih stadijih bolezni, saj nam le to omogoča čimprejšnjo postavitev diagnoze. Jasni indikaciji, pri katerih se odločimo za kirurško zdravljenje endometrioze, sta bolečina in neplodnost, ki se pogosto pojavita v napredovani fazi bolezni in sta posledica poškodbe organov, fibroze in adhezij. Ti težavi največkrat izgineta po uspešno opravljeni ablaciji/resekciji endometrioze in adheziolizi, težava pa je visok delež ponovitve bolezni, in sicer kar 40 % v desetih letih.<sup>21,23</sup> Handman M. in sodelavci so dokazali večjo učinkovitost oploditve z biomedicinsko pomočjo pri ženskah z endometriozo, ki so bile že operirane. Razlike v uspešnosti oploditve z biomedicinsko pomočjo pri ženskah z endometriozo po operaciji in pri zdravih ženskah so bile zanemarljive, nekoliko nižji je bil le uspeh pri ženskah s hudo obliko endometrioze.<sup>24</sup> Po drugi strani pa nekateri avtorji tega niso potrdili, naspro-

tno so nekateri celo dokazali, da operacija endometriotičnih žarišč pomembno zmanjša rezervo jajčnikov.<sup>25,26</sup>

## Medikamentno zdravljenje

### Prva linija zdravljenja

Prva linija medikamentnega zdravljenja so zdravila iz skupine nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) in hormonska zdravila, kot so oralni kontraceptivi in nekateri progestini.<sup>27</sup>

NSAID so najpogosteje uporabljena zdravila za lajšanje bolečine, povezane z endometriozo, saj imajo v primeru krajšega časa uporabe le malo stranskih učinkov in so dostopna v lekarnah brez recepta.<sup>28</sup> NSAID delujejo tako, da zavirajo delovanje ciklooksigenaze (COX) tipa 1 in tipa 2 in s tem nastajanje PG, ki so odgovorni za pojav bolečine.<sup>29</sup> Izkazalo se je, da so NSAID učinkoviti za lajšanje bolečine pri primarni dismenoreji, niso pa znane razlike učinkovitosti med posameznimi podskupinami NSAID.<sup>28-30</sup> Stranski učinki, ki nastopijo zaradi dolgotrajne uporabe NSAID so lahko zelo resni in raznoliki. Pojavi se lahko povišan krvni tlak, peptična razjeda, krvavitev iz zgornjih prebavil ter jetrna in ledvična toksičnost, kar lahko vodi v odpoved omenjenih organov.<sup>31</sup>

Med hormonskimi zdravili imajo pomembno mesto oralni kontraceptivi, ki so sestavljeni iz estrogenske in progestinske komponente. Med seboj se najpogosteje razlikujejo le v progestinski komponenti. Oralni kontraceptivi delujejo tako, da zavrejo nastajanje estrogenov v jajčnikih preko negativne povratne zanke, posredno pa zmanjšajo tvorbo PG E<sub>2</sub> in tako samo vnetje. Uporabljamo jih za lajšanje simptomov dismenoreje in pelvične bolečine.<sup>32</sup> Uporaba hormonske terapije je namreč povezana z zmanjšano gostoto simpatičnih, parasimpatičnih in senzoričnih živčnih vlaken v

endometriju in miometriju pri ženskah z globoko infiltrativno endometriozo.<sup>33</sup> Oralni kontraceptivi lahko zmanjšajo tudi velikost endometriomov in pogostost pojavljanja simptomov endometrioze ter pogostost ponovitve bolezni po kirurškem zdravljenju, predvsem ob neprekinjenem jemanju.<sup>32,34</sup> Pomembna prednost oralnih kontraceptivov so tudi blagi stranski učinki v primerjavi s preostalim hormonskim zdravljenjem, kot so na primer gestrinon in agonisti gonadoliberinov (GnRHa).<sup>34</sup> Tu F. F. in sodelavci so dokazali, da je uporaba oralnih kontraceptivov pri zdravih ženskah, ki so že rodile, povezana z manjšim tveganjem za razvoj endometrioze, pri ženskah, ki še niso rodile, pa je uporaba oralnih kontraceptivov povezana z 1,8- do 2,3-krat večjim tveganjem za razvoj bolezni.<sup>35</sup>

Pomembna hormonska zdravila so tudi progestini, ki delujejo kot agonisti receptorja za progesteron. V uporabi za zdravljenje endometrioze so že več kot 50 let.<sup>27,32,36</sup> Njihove glavne prednosti so varnost, malo stranskih učinkov in visoka učinkovitost. Največkrat se uporabljajo v monoterapiji. Poznamo več vrst progestinov, ki se med seboj razlikujejo v strukturi in zato delujejo po različnih mehanizmih ter tako nimajo povsem enakih učinkov. Načeloma progestini delujejo preko zavore hipotalamo-hipofizne osi ter s tem znižajo serumske vrednosti estrogenov. Tako vodijo v atrofijo evtopičnega endometrija in endometriotičnih sprememb.<sup>36,37</sup> Lokalno vplivajo na imunski odziv preko zavore interleukina 8 (IL-8) in povečanega izločanja dušikovega oksida (NO). S tem preprečijo proliferacijo endometriotičnih stromalnih celic. Zaviralno vplivajo tudi na angiogenezo.<sup>36</sup> Možni stranski učinki progestinov so vmesne krvavitve, pridobitev telesne teže, spremembe v razpoloženju, napihnenost, depresi-

ja in povečano aterogeno tveganje zaradi spremembe lipidnega profila.<sup>36,37</sup> Progesterone poznamo v štirih farmakoloških oblikah, in sicer kot peroralno (p.o.) zdravilo, depojske injekcije, subdermalne implantate ali kot intrauterini sistem (IUS).<sup>36</sup> V Sloveniji je v skupini progesterinov registriranih več zdravil, in sicer megestrol (p.o. oblika), medroksiprogesteron (p.o. in depojska oblika) in didrogesteron (p.o. oblika), linesterol (p.o. oblika), noretisteron (p.o. oblika) in dienogest (p.o. oblika). Najbolj pa sta v uporabi dienogest (Visanne) in didrogesteron (Dabroston).<sup>38</sup> V prvo linijo zdravljenja endometrioze uvrščamo le p.o. terapijo, ostale oblike pa uvrščamo v drugo linijo zdravljenja. Noretisteron učinkovito zmanjša bolečino v 6 mesecih, učinkovit je tudi pri bolečini zaradi kolorektalne endometrioze. Nima negativnih učinkov na lipidni profil in ima manjšo pojavnost vmesnih krvavitev.<sup>36</sup> Medroksiprogesteron prav tako ugodno vpliva na zmanjšanje bolečine, vendar pa je ob dolgotrajnem jemanju povezan z večjo pojavnostjo vmesnih krvavitev.<sup>36,39</sup> Didrogesteron je edini progesterin, ki ne preprečuje ovulacije.<sup>32</sup> Dienogest pa je predstavnik četrte generacije progesterinov in ima manj stranskih učinkov. Ima tako anovulacijske kot tudi antiproliferativne učinke ter zavira izločanje citokinov iz strome endotelnih celic.<sup>39</sup> Uporabljamo ga za lajšanje bolečine ob endometriozi. Učinkovit je tudi v primerih, ko zdravljenje bolečine z noretisteronom ni bilo uspešno.<sup>40</sup>

### Druga linija zdravljenja

Drugo linijo zdravljenja endometrioze predstavljajo GnRHa, IUS z levonorgestrelom in depojski progesterini, ki jih uporabljamo takrat, ko z oralni kontraceptivi in progesterini ne dosežemo želenega učinka oziroma so le ti kontraindicirani.<sup>27,32</sup>

GnRHa delujejo tako, da zmanjšajo izražanje receptorjev GnRH. Povzročijo hipogonadotropno stanje oziroma psevdomenopavzo in s tem zmanjšajo obstoječa endometriotična žarišča, sekundarna amenoreja pa prepreči ponovni nastanek žarišč.<sup>41,42</sup> Zmanjšajo tudi vnetno reakcijo preko zmanjšane izločanja citokinov in zmanjšane angiogeneze ter sprožijo apoptozo ektopičnega endometrija.<sup>43</sup> GnRHa zmanjšajo pojav bolečine pri endometriozi, prav tako pa zmanjšajo tudi velikost že obstoječih endometriotičnih žarišč. Če jih uporabimo po kirurški odstranitvi endometriotičnih žarišč, delujejo tako, da zmanjšajo pelvično bolečino in podaljšajo čas do ponovitve bolezni. Vpliva na pojav adhezij po operaciji pa doslej še ne poznamo.<sup>32</sup> Dokazan je tudi pozitiven vpliv GnRHa na možnost zanositve s pomočjo oploditve z biomedicinsko pomočjo v primerjavi z bolnicami z endometriozo, ki niso bile zdravljene z GnRHa (42,68 % proti 30,38 %).<sup>44</sup> Omejitve uporabe GnRHa pa so visoka stopnja ponovitve bolezni po prenehanju jemanja zdravila in resni stranski učinki. Bolezen se v 50 % začne ponavljati že v prvih šestih mesecih po prekinitvi zdravljenja. Stranski učinki zdravila so povezani predvsem z nastankom psevdomenopavze: zmanjšana kostna gostota, poslabšanje lipidnega profila, depresija, navali vročine, genitalno-urinarna atrofija in zmanjšani libido.<sup>32</sup> Ravno zaradi vseh teh stranskih učinkov GnRHa so uvedli dodatno zdravljenje in sicer eksogeno dodajanje spolnih hormonov (*angl.* add back therapy), ki zmanjša pojav teh stranskih učinkov in tako omogoča podaljšanje zdravljenja z GnRHa iz šestih mesecev na dve leti. Dodajajo se nizki odmerki estrogenov in progesterinov skupaj ali estrogenov oz. progesterinov samostojno.<sup>32,45</sup> Prav tako se bolnicam dodajajo tudi bisfosfonati za preprečevanje nastanka osteoporoze.<sup>32</sup>

V drugo linijo zdravljenja uvrščamo tudi depojske pripravke progesterinov, ki pa v Sloveniji za zdravljenje endometrize niso registrirani.<sup>32,38</sup> Pomemben predstavnik te skupine je medroksiprogesteron. Optimalni interval prejemanja depojske oblike je trimesečni. Ob dolgotrajni uporabi pa lahko privede do demineralizacije kosti zaradi sekundarnega hipoestrogenizma.<sup>36,39</sup> Depojski pripravki so povezani z višjo stopnjo pojava stranskih učinkov v primerjavi z drugimi oblikami progesterinov.<sup>46</sup> Prav tako pa depojska oblika ni priporočljiva za ženske, ki želijo zanositi.<sup>36,39</sup> Progesterine lahko uporabljamo tudi v obliki podkožnih vsadkov. V uporabi je etonorgestrel, ki je prav tako primeren za zmanjševanje bolečine.<sup>32</sup>

V drugi liniji zdravljenja endometriozе lahko uporabljamo tudi progesterine v obliki IUS, in sicer levonorgestrel, ki prav tako ugodno vpliva na pojav bolečine, učinkovit je tudi za blaženje bolečine pri rektovaginalni endometriozī.<sup>36,46</sup> Zmanjša tudi pojav dismenoreje in prepreči ponovno razraščanje endometriotičnih žarišč po operaciji.<sup>32,36</sup> Levonorgestrel deluje tako, da zmanjša izražanje receptorjev za estrogene (ER $\alpha$ ) in ER $\beta$  in receptorja za progesteron (PR) v žleznih in stromalnih celicah, zmanjša indeks celične proliferacije in poveča izražanje FAS, ki deluje kot mediator apoptoze.<sup>32,47</sup> Ima malo hipoestrogen-skih stranskih učinkov in boljše vpliva na lipidni profil v primerjavi z GnRHa. Pomemben stranski učinek pa so vmesne krvavitve.<sup>32,36</sup>

## Nove možnosti medikamentnega zdravljenja

Med nove možnosti zdravljenja endometriozе uvrščamo več različnih skupin zdravilnih učinkovin glede na njihov način delovanja: protivnetne zdravilne

učinkovine (selektivni inhibitorji COX-2), antagonist tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF $\alpha$ ) in inhibitorji transkripcijskega jedrnega faktorja kapa B (NF $\kappa$ B)), zdravilne učinkovine, ki se vpletajo v hormonski sistem (inhibitorji aromataze (IA), selektivni modulatorji receptorjev za estrogene (SERM), selektivni modulatorji receptorjev za progesteron (SPRM), antagonist GnRH in učinkovine, ki se vpletajo v druge patofiziološke procese, kot so npr. moteni imunski sistem (imunomodulatorji, kot je npr. leflunomid), zmanjšana apoptoza (kurkumin, bufain,  $\beta$ -hidroksi-izovalerij-shikonin ( $\beta$ -HIVS)), pospešena angiogeneza (inhibitorji žilnega endotelnega rastnega dejavnika – VEGF) in razgradnja zunajceličnega matriksa (ECM, inhibitorji metaloproteinaz matriksa (MMP) pa tudi povečan oksidativni stres (antioksidanti), pa tudi epigenetske spremembe (inhibitorji histon deacetilaze).<sup>27,32</sup>

## Protivnetne zdravilne učinkovine

Med novejša protivnetna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje endometriozе, sodijo selektivni inhibitorji COX-2. Znano je namreč, da je tako v ektopičnem in evtopičnem endometrijskem tkivu povečano izražanje COX-2.<sup>48,49</sup> Ob hipoksiji, ki nastopi v endometrijskem tkivu bolnic zaradi same razrasti endometriotičnih žarišč, pride namreč do povišanega izražanja CDX1 (*angl.* caudal-related transcription factor 1), ta pa je odgovoren za povečano izražanje COX-2.<sup>50</sup> Selektivni inhibitorji COX-2 delujejo tako, da zavrejo izločanje PG E2 in s tem zmanjšajo z endometriozo povezano bolečino.<sup>30</sup> Selektivni inhibitorji COX-2 zmanjšajo tudi rast in število endotelnih celic in sprožijo njihovo apoptozo ter preprečujejo neoangiogenezo in ugnezditev endometričnih celic.<sup>32,48,50</sup>

Rofekoksib ima podobne učinke kot GnRHa.<sup>32</sup> Pomemben je njegov vpliv na makrofage, saj deluje tako, da prepreči izražanje NFκB, prav tako pa zmanjša tudi izražanje dušikov-oksida sinteze 2 (NOS-2) in COX-2 ter tako zavira nastanek vnetja.<sup>51</sup> Deluje tudi tako, da zmanjša gostoto žilja v endometriotičnih spremembah zaradi zmanjšane delovanja VEGF. Vpliva tudi na bolečino, ki se pojavlja pri blagi in srednje hudi endometriozii. Priporočeni dnevni odmerek pa je 25 mg, vsaj 6 mesecev.<sup>30,32</sup> Pri uporabi celekoksiba so dokazali zmanjšanje števila in velikosti endometriotičnih sprememb pri miših.<sup>32,48</sup> Stranski učinki selektivnih inhibitorjev COX-2 se razlikujejo od stranskih učinkov tipičnih NSAID, saj se pri njih pojavlja manjše tveganje za nastanek peptične razjede, prav tako pa ne povzročajo dviga krvnega tlaka in niso toksični za ledvice. Pomembna pa je previdnost pri uporabi pri srčnih bolnicah, saj povečajo tveganje za nastanek srčno-žilnih dogodkov, kot sta srčna in možganska kap.<sup>52</sup>

V peritonealni votlini bolnic z endometriozo so našli povišane vrednosti nekaterih vnetnih dejavnikov, med drugimi tudi pomembno zvišane vrednosti interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 (IL-1β) in TNFα; te molekule imajo tako potencial kot diagnostični označevalci endometrioze.<sup>53,54</sup> Povišana raven TNFα pri ženskah z endometriozo pa je močno povezana tudi z neplodnostjo.<sup>55</sup> Zaradi povišanih vrednosti TNFα pri ženskah z endometriozo se kot možne zdravilne učinkovine proučujejo tudi antagonisti TNFα.<sup>27,53</sup> Prvi predstavnik antagonistov TNFα je etanercept, ki je po svoji sestavi humani topni rekombinantni receptor TNFα, konjugiran s humano podenoto protitelesa Fc. Deluje tako, da nevtralizira delovanje TNFα. Uporabljamo ga pri zdravljenju revmatoidnega artritisa (RA), juvenilnega RA

in psoriatičnega RA. Pri zdravljenju ne poznamo stranskih učinkov.<sup>32</sup> Njegov potencial za zdravljenje endometrioze se je razkril v večji uspešnosti oploditve z biomedicinsko pomočjo pri ženskah v napredovali stopnji bolezni.<sup>55</sup> Pri podganah pa so dokazali tudi učinkovitost pri zmanjševanju velikosti že obstoječih endometriotičnih žarišč.<sup>56</sup> Naslednji predstavnik je infliksimab, ki je po svoji sestavi monoklonsko protiteleso proti TNFα.<sup>32</sup> S študijami še niso dokazali njegove uspešnosti pri zmanjševanju bolečine, povezane z endometriozo in v primerjavi s placebom.<sup>57</sup> Prav tako pa se pri zdravljenju z infliksimabom pojavljajo pomembni stranski učinki, in sicer malignomi ter se reaktivirajo latentne okužbe.<sup>32,53,57</sup> Zadnji znani predstavnik antagonistov TNFα je c5N, ki je po svoji sestavi prav tako monoklonsko protiteleso proti TNFα. Poskusi pri živalih so pokazali, da c5N zmanjša velikost in volumen endometrijskih žarišč, ne vpliva pa na menstruacijski cikel.<sup>32</sup> Danes še nimamo dovolj dokazov, da so antagonisti TNFα resnično uspešno in varno zdravilo za preprečevanje bolečine, povezane z endometriozo, in za preprečevanje razraščanja endometriotičnih žarišč. Zato jih v ta namen še ne uporabljamo.<sup>32,53</sup>

Kot možne zdravilne učinkovine proučujejo tudi različne imunomodulatorje, ki delujejo tako, da zavrejo izločanje IL. Eno takšnih zdravil je leflunomid, ki zavre nastajanje IL-1β in tudi TNFα. Danes se že uporablja pri zdravljenju RA.<sup>32</sup> Pri poskusih na miših so dokazali tudi pozitivne učinke zdravljenja endometriotičnih žarišč s pomočjo IL-4. V dvanajstih dneh se je pri zdravljenih živalih zmanjšalo število endometriotičnih žarišč, prav tako se je zmanjšala tudi prostornina obstoječih endometrioznih žarišč.<sup>58</sup>

Za razvoj endometrioze naj bi bil pomemben tudi jedrni transkripcijski fak-

tor NFκB, ki po aktivaciji z IL-1β in TNFα preko vezave na DNA sproži izražanje genov, ki kodirajo citokine, modulatorje ECM in inhibitorje apoptoze. Zato so se kot možne zdravilne učinkovine za zdravljenje endometrioze pojavile učinkovine, ki zavrejo delovanja NFκB. V to skupino učinkovin med drugimi uvrščamo talidomid, ireverzibilni inhibitor IκBα fosforilacije (BAY 11-7085), humani horionski gonadotropin A (hCG-A), pirolidin-ditiokarbamat in že omenjene GnRHa. Slednji delujejo tudi tako, da zmanjšajo izločanje vnetnih citokinov (IL-6, IL-8) in mediatorjev, odgovornih za remodelacijo ECM, kot so MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, zmanjšajo pa tudi sintezo spojin, ki delujejo kot zaviralci apoptoze in VEGF. Uporaba talidomida se odsvetuje zaradi njegovega resnega teratogenega učinka.<sup>32</sup>

Protivnetne zdravilne učinkovine so pomembne nove možnosti za zdravljenje endometrioze, saj se vpletajo v enega od značilnih patofizioloških procesov endometrioze.<sup>48</sup> Objavljene študije kažejo, da imajo med protivnetnimi učinkovinami specifični inhibitorji COX-2 največji potencial za zdravljenje endometrioze.

### Učinkovine, ki se vpletajo v delovanje hormonov

Pomembne zdravilne učinkovine, ki se uveljavljajo kot nove možnosti zdravljenja endometrioze, so tudi IA. Aromataza je encim, ki igra ključno vlogo pri sintezi estrogenov iz androgenov. Katalizira pretvorbo androstendiona in testosterona v estron in estradiol.<sup>32,53,59</sup> Aromataza se izraža v ovarijskih celicah, placentarnem sinciciotrofoblastu, Leydigovih celicah, možganih ter v fibroblastih maščevja in kože.<sup>59</sup> Več študij kaže, da se aromataza pri ženskah z endometriozo nepravilno izraža v evtopičnem in ekto-

pičnem endometrijskem tkivu.<sup>53,60</sup> Ločimo dva tipa IA, in sicer inhibitorje tipa I (ireverzibilne inhibitorje) in inhibitorje tipa II (reverzibilne inhibitorje). Inhibitorji prve skupine v aktivnem mestu encima tvorijo močne vezi z encimom, inhibitorji druge skupine pa se na encim vežejo reverzibilno, zato je za doseganje učinka potrebna stalna prisotnost inhibitorja.<sup>59</sup> IA delujejo tako, da preprečijo delovanje encima aromataza v vseh tkivih ter tako zavrejo delovanje ovarijev in lokalno tvorbo estrogenov v endometrijskem tkivu. Pri bolnicah z endometrioza IA zmanjšajo pojav bolečine in ponovitev same bolezni. V uporabi je predvsem tretja generacija IA, ki vključuje naslednje zdravilne učinkovine: anastrozol, letrozol, eksemestan in vorazol.<sup>32,61</sup> Predstavniki tretje generacije IA delujejo selektivno in reverzibilno ter so primerni za uporabo v klinični praksi. Pri uporabi IA se pri bolnicah zniža koncentracija estrogenov, kar poveča izločanje folikel stimulirajočega hormona (FSH) iz hipofize, slednji pa stimulira razvoj folikla in sintezo estrogenov. Zato je potrebno kombinirano zdravljenje z zdravili, ki zmanjšajo stimulacijo jajčnikov. V kombinaciji z IA uporabljajo progestine, lahko pa se IA kombinira tudi z oralnimi kontraceptivi ali pa z GnRHa. V uporabi je odmerek 1–5 mg letrozola ali anastrozola, ki zavre delovanje aromataze za vsaj 97–99 %. Glavni stranski učinki IA so glavobol, slabost, driska, vročinski napadi, nepravilne, vmesne krvavitve, povečanje telesne mase, bolečine v sklepih in pojav ovarijskih cist.<sup>32,53,59</sup> Dolgotrajna uporaba IA poveča tveganje za nastanek osteopenije in osteoporoze, na kar je treba misliti predvsem pri mlajših bolnicah, pri katerih pričakujemo dolgotrajno zdravljenje.<sup>59</sup> Pomembni pa so izsledki študije Olivares C.N. s sodelavci, ki so pokazali, da je uporaba IA in celekoksiba v monoterapiji učinkovita, pri



sočasni uporabi teh učinkovin pa pride do nasprotujočih si učinkov, čeprav sam mehanizem še ni pojasnjen.<sup>48</sup>

Med zdravilnimi učinkovinami, ki se uveljavljajo kot nove možnosti zdravljenja endometriozе, so tudi SERM, katerih glavna predstavnika sta raloksifen in bazedoksifen.<sup>32,62</sup> SERM delujejo kot antagonisti ER v nekaterih tkivih in kot agonisti ER v drugih tkivih.<sup>62</sup> Raloksifen je predstavnik druge generacije SERM in deluje kot antagonist ER v dojki in maternici ter kot agonist v kosteh in jetrih, agonistično pa deluje tudi na lipidni metabolizem in na sintezo koagulacijskih faktorjev.<sup>32,63,64</sup> V uporabi je za zdravljenje hormonsko odvisnega raka dojke in za zdravljenje osteoporoze.<sup>63,64</sup> Za lajšanje bolečine, povezane z endometriozo, in zmanjšanje razraščanje ektopičnih sprememb z raloksifenom so bili poskusi na podganah obetavni. Pokazali so, da raloksifen zmanjša volumen endometrijskih žarišč že po štirinajstih dneh uporabe ter bi bil zato lahko tudi primeren za zdravljenje same bolezni. Pri bolnicah z endometriozo pa se je izkazalo, da se pelvične bolečine hitreje povrnejo. To povezujemo s potrebo po ponovni operaciji endometriotičnih žarišč. Razlog za to naj bi bil v tem, da naj bi raloksifen v endometriotičnih žariščih deloval kot agonist ER.<sup>32</sup> Bazedoksifen pa deluje kot antagonist ER v maternici, vendar ima manj antagonističnih učinkov na skelet in centralni živčni sistem (CŽS), ki bi se odražali kot povečano izločanje gonadotropinov. Raziskave na miših so pokazale, da bazedoksifen zmanjša velikost endometriotičnih žarišč že po osmih tednih uporabe. Bazedoksifen je v primerjavi z raloksifenom bolj primeren za zdravljenje endometriozе, saj je bolj selektiven, ima večji antagonističnih učinek na ER v maternici, za želeni učinek pa je potrebno uporabiti manjši odmerek. Nima učinkov na CŽS.<sup>62</sup>

Nove možnosti zdravljenja endometriozе so tudi SPRM, ki lahko delujejo kot antagonisti ali pa kot agonisti PR v različnih tkivih.<sup>53</sup> Ob prisotnosti progesterona SPRM kažejo šibke antiprogesteronske učinke, prav tako pa preprečujejo delovanje estrogenov, predvsem v endometriju, zaradi česar jih uporabljamo za zdravljenje endometriozе in miomov.<sup>53,65</sup> Mehanizem slednjega še ni pojasnjen, znano pa je, da ni neposrednega vpliva na ER.<sup>65</sup> Trenutno sta za klinično uporabo potrjeni dve zdravili iz skupine SPRM in sicer mifepriston, ki se uporablja za prekinitev nosečnosti in dilatacijo materničnega vratu, ter ulipristal acetat, ki se uporablja kot urgentno kontracepcijsko sredstvo in za predoperativno zdravljenje miomov maternice.<sup>53</sup> V povezavi z endometriozo so študije razkrile učinkovitost mifepristona *in vitro*,<sup>32</sup> le malo pa jih je potrdilo njegovo učinkovitost *in vivo*.<sup>53</sup> Kettel L.M. in sodelovci so s študijo potrdili učinkovitost mifepristona za lajšanje pelvične bolečine, ki se pojavi pri endometriozii.<sup>66</sup> Glavni stranski učinki, ki se pojavijo pri zdravljenju s SPRM, so glavobol, bolečine v trebuhu in napihnjenost. Vsekakor so SPRM možno potencialno zdravilo za lajšanje bolečine, povezane z endometriozo, in zdravljenje same bolezni, vendar pa je potrebnih več študij in sedaj za zdravljenje endometriozе še ni registriranega zdravila iz te skupine.<sup>53</sup>

Pomembna skupina zdravil, ki kažejo potencial za zdravljenje endometriozе, so tudi antagonisti GnR.<sup>32,39</sup> Antagonisti GnRH delujejo tako, da se kompetitivno in reverzibilno vežejo na receptor za GnRH, s čimer zavrejo izločanje FSH in luteinizirajočega hormona (LH) iz hipofize, to pa vodi v zavoro sinteze in izločanja estrogenov iz jajčnikov.<sup>67</sup> Predstavnik GnRH antagonistov je elagoliks, ki se je izkazal za primerljivo učinkovitega pri lajšanju

bolečine, povezane z endometriozo, kot depojski medroksiprogesteronski acetat ter bolj učinkovit kot placebo.<sup>39,68,69</sup> Glavni stranski učinki elagoliksa pa sta glavobol in slabost.<sup>39</sup> Naslednji predstavnik je cetoreliks, ki se je pri podganah izkazal kot enako učinkovit za zmanjšanje prostornine endometriotičnih žarišč kot levprolid GnRHa, prav tako pa ima cetoreliks malo stranskih učinkov.<sup>70,71</sup> Glavne prednosti antagonistov GnRH v primerjavi v GnRHa so v tem, da antagonisti GnRH povzročijo takojšnjo in od odmerka odvisno zavoro sproščanja gonadotropinov s kompetitivno vezavno na receptorje GnRH v hipofizi, zavrejo tudi prezgodnji val LH in s tem povezano stimulacijo jajčnikov.<sup>72,73</sup> Rezultati metaanaliz v različki uspešnosti oploditve z biomedicinsko pomočjo pri uporabi antagonistov GnRH ali GnRHa, pa so si zaenkrat še nasprotujoči.<sup>74</sup> V primerjavi z GnRHa pri uporabi antagonistov GnRH opažajo manjše pojavljanje hujših oblik ovarijske hiperstimulacije, prav tako pa ne povzročajo navalov vročine kot stranski učinek zdravljenja.<sup>72</sup>

Kot nove potencialne možnosti zdravljenja endometrioze so proučevali več zdravilnih učinkovin, ki se vpletajo v delovanje hormonskega sistema. Objavljeni podatki kažejo, da imajo te učinkovine precej slabosti. Zato je vsakakor potrebnih več študij, preden bi lahko pričeli z njihovo rutinsko uporabo.<sup>32,39,53,59,62,66</sup> Trenutno imajo največji potencial za zdravljenje endometrioze SERM in SPRM.

### Antiangiogene učinkovine

Med zdravilnimi učinkovinami, ki imajo potencial za zdravljenje endometrioze so pomembne tudi antiangiogene spojine, ki preprečujejo razvoj in ohranitev endometriotičnih žarišč, saj prekin-

jo angiogenezo, s tem pa dotok krvi, ki je nujno potreben za preživetje samega žarišča. Seveda pa je treba poudariti, da je izrednega pomena selektivna inhibicija VEGF, da ne povzročimo motenj menstruacijskega cikla in na splošno neplodnosti.<sup>32</sup>

Do sedaj so iz skupine antiangiogenih učinkovin najbolj proučevali učinkovine, ki preprečujejo delovanje VEGF ter s tem zmanjšajo celično proliferacijo, povečajo apoptotični indeks in zmanjšajo gostoto žilja v endometriotičnih žariščih. S tem zmanjšajo velikost samih žarišč.<sup>32,53</sup> Predstavnik učinkovin, ki preprečuje delovanje VEGF, je bevacizumab, ki je po svoji sestavi humanizirano monoklonsko protitelo.<sup>32</sup> Bevacizumab se je izkazal za učinkovitega *in vitro* ter pri poskusih na živalih, vendar pa je njegova klinična uporaba omejena zaradi pomembnih stranskih učinkov, kot so hematurija, arterijska hipertenzija, krvavitve in tromboze.<sup>32,53,75</sup> Naslednji predstavnik pa je 2-metoksiestradiol (2-ME2), ki med drugim deluje tako, da zavre delovanje s hipoksijo sprožene faktorja 1 (HIF-1). To spodbuja delovanje VEGF.<sup>32</sup> 2-ME2 se je izkazal za učinkovitega pri osebah s solidnimi tumorji, vendar pa se pri njem pojavlja farmakokinetični problem, tj. obsežen metabolizem prvega prehoda.<sup>53,76</sup> Pri poskusih na miših pa je 2-ME2 izkazal tudi potencial za zdravljenje endometrioze, saj zavre rast endometriotičnih žarišč.<sup>77</sup>

Med antiangiogene učinkovine uvrščamo tudi agoniste dopamina, ki z vezavo na dopaminski receptor 2 preprečijo izražanje VEGF, receptorja za VEGF in njegovo fosforilacijo. Predstavnik dopaminskih agonistov sta kabergolin in kvinagolid. Pri živalih zmanjšata aktivnost endometriotičnih žarišč, povečata število nekrotičnih področij v žariščih in zmanjšata velikost samih žarišč.<sup>32,78</sup>

Glavni stranski učinek, ki se pojavi ob zdravljenju z agonisti dopamina, je bruhanje.<sup>32</sup>

Pomembno novo možnost zdravljenja torej predstavljajo tudi antiangiogene učinkovine, ki preprečijo nastanek in ohranjanje endometriotičnih žarišč.<sup>32</sup> Žal pa imajo doslej proučevane antiangiogene učinkovine kar nekaj pomembnih stranskih učinkov.<sup>32,53,75</sup>

### Učinkovine, ki preprečujejo razgradnjo zunajceličnega matriksa

MMP so proteolitični encimi, ki lahko razgradijo različne proteine ECM, udeleženi pa so tudi pri cepitvi receptorjev na površini celic, sodelujejo pri sproščanju apoptotskih ligandov (FAS) in lahko inaktivirajo citokine.<sup>32</sup> Za nastanek endometrioze naj bi bil pomemben polimorfizem genov za MMP-2 in MMP-9. MMP-9 pa naj bi tudi sprožil migriranje endometriotičnih celic ob prisotnosti estradiola.<sup>79,80</sup> V skupino zdravilnih učinkovin, ki med drugim delujejo tudi tako, da posredno ali neposredno zavrejo delovanje MMP, spadajo statini, melatonin, inhibitorji mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK) in metformin. Čezmerno zaviranje delovanja MMP ima lahko resne učinke na reprodukcijo, ki se odraža v zmanjšanem številu ovarijskih foliklov ter vodi v nastanek spremenjenih zigot.<sup>32</sup>

Statini, ki so znana zdravila za zniževanje koncentracije holesterola, delujejo tako, da zavrejo pretvorbo 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat. Ta je prekursor holesterola. Prav tako pa zavrejo celično proliferacijo, uravnavaajo izražanje nekaterih rastnih faktorjev ter delujejo protivnetno, antiangiogeno in antioksidativno.<sup>32,53</sup> Poznanih je več različnih statinov, a danes še ni jasno, kateri je najbolj učinkovit in pri-

meren za zdravljenje endometrioze.<sup>53</sup> Prvi predstavnik statinov je simvastatin, ki povzroči apoptozo endometriotičnih celic, spremeni morfologijo citoskeleta preko aktina F in zavre delovanje MMP-3. S tem zmanjša nastanek novih endometriotičnih žarišč in zmanjša velikost ter število že obstoječih žarišč, prav tako pa zmanjša tudi pojav bolečine, povezane z endometriozo.<sup>32,81</sup> Naslednji predstavnik je lovastatin, ki zavira invazijo stromalnih celic in angiogenezo. Atorvastatin pa zavira izražanje COX-2 in VEGF ter poveča izločanje in izražanje protivnetnih dejavnikov, kot je na primer jedrni receptor, aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR- $\gamma$ ). Zmanjša pa tudi izražanje MMP-9.<sup>32</sup>

Nastanek endometrioze je povezan tudi s povečanim oksidativnim stresom. Melatonin med drugim deluje kot lovilc reaktivnih kisikovih spojin (ROS) ter preko zavore delovanja MMP-9 in MMP-3 vpliva na remodeliranje ECM. Poskusi na živalih so pokazali, da povzroči zmanjšanje prostornine endometriotičnih žarišč, pomembno pa naj bi bilo tudi njegovo preventivno delovanje.<sup>32,82</sup> Melatonin pomembno zmanjša pojav bolečine, povezane z endometriozo, in s tem uporabo analgetikov, prav tako pa tudi lahko izboljša spanje bolnic.<sup>83</sup> Pomembni stranski učinki, ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z melatoninom, so motnje spanja, glavobol in preobčutljivost na zdravilo.<sup>84</sup>

MAPK so pomembne znotrajcelične signalne molekule, ki so vpletene v vrsto procesov prenosa signala, skupina P38 MAPK pa je povezana tudi z nastankom endometrioze in zato predstavlja zanimive možne tarče zdravljenja v prihodnosti.<sup>32</sup> Študija o učinkovitosti sorafeniba, ki je učinkovit inhibitor MAPK, je pokazala, da sorafenib zmanjša velikost endometriotičnih žarišč tako *in vitro* kot tudi *in vivo*.<sup>84</sup>

Metformin je zdravilo, ki ga v vsakodnevni praksi uporabljamo za zdravljenje diabetesa tipa II in sindroma policističnih jajčnikov, v zadnjem času pa proučujejo tudi možnost uporabe za zdravljenje endometriozе. Metformin namreč deluje tako, da zmanjša izločanje IL-1 in IL-8, ki sta pomembna provnetna dejavnika pri razvoju endometriozе.<sup>32</sup> Prav tako pa preko zavore izražanja *Wnt2* v ECM vpliva na signalne poti, ki so udeležene v nastanek endometriozе, vpliva pa tudi na zmanjšanje tvorbe PG E2.<sup>85,86</sup> Metformin tako zmanjša prostornino endometriotičnih žarišč ter zmanjša adhezijo endotelnih celic. Pri poskusih na podganah pa so dokazali tudi vpliv metformina na ravni zmanjšanja aktivnosti VEGF in MMP-9.<sup>32</sup> Študije na stromalnih humanih endometriotičnih celicah so pokazale možno učinkovitost metformina za zdravljenje endometriozе.<sup>86</sup>

Znana je povezava med izražanjem MMP-2 in MMP-9 ter nastankom endometriozе, zato potencialne učinkovine za zdravljenje endometriozе predstavljajo tudi učinkovine, ki zavrejo delovanje MMP.<sup>79</sup>

Pomembna prednost učinkovin iz te skupine je v tem, da so že dalj časa v uporabi za zdravljenje drugih pogostih bolezenskih stanj (npr. statini, metformin). Zato so na voljo obsežne študije o njihovi varnosti, vendar pa so potrebne še nadaljne raziskave, ki bi potrdile njihovo učinkovitost pri zdravljenju endometriozе.<sup>32,53,86</sup>

### Proapoptotične učinkovine

Za endometriozo je značilno povečano izražanje antiapoptotičnih genov, kot je na primer *BCL-2*, in zmanjšano izražanje proapoptotičnih genov, kot je na

primer *BAX*. To omogoča rast in razvoj ektopičnega endometrijskega tkiva.<sup>32,87</sup> Prvi predstavnik proapoptotičnih učinkovin, ki kaže potencial za zdravljenje endometriozе, je kurkumin.<sup>32</sup> Kurkumin je naravni izvleček kurkume in ima pomembno mesto v kitajski medicini.<sup>88</sup> Deluje protivnetno, zavira izražanje NFκB in sproži apoptozo preko p53, zmanjša izražanje VEGF in s tem zmanjša gostoto žilja v ektopičnem endometriju, zavira izražanje TNFα in IL-1β ter *in vitro* vodi v zmanjšano nastanjanje endometriotičnih žarišč, kar je povezano z manjšo tvorbo estradiola.<sup>32,88,89</sup> Poskusi na miših so pokazali, da kurkumin zmanjša že obstoječa endometriotična žarišča, saj zniža izražanje NFκB in MMP-9, prav tako pa pospeši apoptozo v endometriotičnih žariščih preko citokroma-c posredovane mitohondrijske poti, zmanjša pa tudi izražanje VEGF in s tem gostoto žilja v endometriotičnih žariščih.<sup>90,91</sup> Naslednji predstavnik je bufalin, ki je digoksinu podobni imunoreaktivni steroid, izoliran iz kože in žlez slinavk krastače. Bufalin deluje tako, da zavre celično proliferacijo na ravni Go/G1 celičnega cikla in prepreči sintezo DNA ter sproži apoptozo celic.<sup>31,92</sup> Zадnji predstavnik proapoptotičnih spojin pa je β-HIVS, ki deluje kot nekompetitivni inhibitor proteina tirozin kinaze, ki aktivira receptor za epidermalni rastni faktor (EGF). Sproži apoptozo endometriotičnih stromalnih celic, saj prepreči izražanje antiapoptotičnih genov.<sup>32,93</sup> Ima večji učinek na ektopične endometrijske celice kot bufalin.<sup>32</sup>

Proapoptotične učinkovine vplivajo na pomembno stopnjo v razvoju endometriozе. Zato so zanimive kot nove možnosti za zdravljenje endometriozе.<sup>32,87</sup> Proučevanje teh spojin je trenutno še v začetnih fazah.<sup>32,88-91</sup>

## Antioksidanti

Študije so pokazale, da imajo bolnice z endometriozo znižane vrednosti vitamina A, C in E ter znižane vrednosti cinka in bakra.<sup>32</sup> Izkazalo se je, da je oksidativni stres (OS), kot posledica pomanjkanja antioksidantov in presežka ROS, pomemben tudi za napredovanje same bolezni.<sup>94</sup> Možne zdravilne učinkovine za zdravljenje endometrioze tako predstavljajo antioksidanti, vendar pa so bile do sedaj vse raziskave narejene le *in vitro* ali na živalih. Zato učinka pri ljudeh še ne poznamo oziroma še ni prepričljiv.<sup>95,96</sup>

Predstavniki antioksidantov, ki bi lahko predstavljali potencialno zdravilo za zdravljenje endometrioze, je resveratrol. Sodi v skupino polifenolov.<sup>32</sup> V višjih koncentracijah se nahaja v rdečem vinu in grozdni lupinici, približno 0,1 do 15 mg/l vina, vendar pa so biološko aktivne koncentracije še višje, zato so razvili pripravke, ki so prosto dostopni kot prehranska dopolnila. Za učinek je potreben vnos vsaj 150 mg resveratrola na dan.<sup>97,98</sup> Resveratrol deluje protivnetno, saj zniža izražanje COX-2 in sintezo ROS ter PG, študije pri podganah pa so pokazale, da resveratrol zmanjša tudi prostornino obstoječih endometriotičnih žarišč.<sup>99,100</sup> Naslednji predstavnik antioksidantov je vitamin C, ki pri podganah z endometriozo vpliva na zmanjšanje prostornine endometriotičnih cist.<sup>101</sup>

Pomembna skupina antioksidantov, ki kažejo potencial za zdravljenje endometrioze, so tudi flavonoidi, ki imajo v tkivih več različnih učinkov. Eden pomembnejših učinkov je vsekakor zavora angiogeneze pri kroničnih vnetjih, endometriozah, astmi, diabetesu, ...<sup>102</sup> Prvi predstavnik flavonoidov je epigalokatehin-3-galat (EGCG). Deluje tako, da zavira celično proliferacijo, migracijo in

invazijo endometrijskih in endometriotičnih stromalnih celic.<sup>103</sup> Poskusi pri miših so pokazali pozitiven vpliv pro-EGCG pri zdravljenju endometrioze, saj zavre rast, nadaljnji razvoj in angiogenezo preko VEGF v že obstoječih endometriotičnih žariščih.<sup>104</sup> Preko zmanjšane izražanja transformirajočega rastnega dejavnika  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) prepreči nastajanje in napredovanje fibroznega tkiva pri bolnicah z endometriozo.<sup>103</sup> Naslednji predstavnik flavonoidov je puerarin, ki je zaradi svojih raznovrstnih učinkov – deluje vazodilacijsko, kardio- in nevroprotektivno, protivnetno, ugodno vpliva tudi na zdravljenje raka, ugodno vpliva na pojav bolečine; že dolgo je v uporabi v kitajski medicini za zdravljenje različnih bolezni.<sup>105</sup> Puerarin pa tekmuje za vezavo na ER z estradiolom. Tako deluje kot antagonist ER, kar vodi v antiestrogeni učinek in kaže potencial za zdravljenje endometrioze. Deluje tako, da zavre proliferacijo endometriotičnih stromalnih celic ter sproži njihovo apoptozo, prav tako pa zavre tudi angiogenezo ektopičnega endometrijskega tkiva, ki ga stimulira estradiol.<sup>106,107</sup> Poskusi pri podganah so pokazali, da zdravljenje z puerarinom zavre rast in nadaljnji razvoj endometriotičnih žarišč.<sup>108</sup>

Antioksidanti zaradi svoje vsestranske uporabe vsekakor veliko obetajo tudi na področju zdravljenja endometrioze.<sup>32,102</sup> Kljub temu pa je potrebno pridobiti nadaljnje podatke o njihovi učinkovitosti pri bolnicah.<sup>95,96,104</sup>

## Inhibitorji histon deacetilaze

Pomembno vlogo v patogenezi endometrioze igrajo tudi epigenetske spremembe, kot so DNA metilacija in modifikacija histonov.<sup>109</sup> Ugotovili so, da je nastanek endometrioze povezan s povečanim izražanjem histon deacetilaze 1,

ki odstranjuje acetilne skupine s histonov in tako vpliva na prepisovanje genov.<sup>110</sup> Kot možne zdravilne učinkovne se zato omenjajo tudi inhibitorji histon deacetilaze, ki delujejo tako, da zavrejo celično proliferacijo z ustavitvijo celičnega cikla v fazi Go/G1 ali v G2/M fazi ter pospešijo apoptozo. Zmanjšajo tudi izražanje VEGF ter na takšen način gostoto žilja v endometriotičnih žariščih.<sup>32</sup> Predstavnik inhibitorjev histon deacetilaze je trihostatin, ki pri modelnih živalih z endometriozo preko zmanjšane izražanja NFκB vpliva na zmanjšanje velikosti endometriotičnih žarišč ter *in vitro* prek zavore COX-2 vpliva na pojav bolečine, povezane z endometriozo. Tako lahko predstavlja eno od zdravilnih učinkovin za zdravljenje endometrioz.<sup>32,111</sup> Naslednji predstavnik pa je romidepsin, ki delujejo po podobnem mehanizmu, saj *in vitro* zavre aktivnosti histon deacetilaze ter zavre proliferacijo in pospeši apoptozo endometriotičnih celic ter zmanjša izražanje VEGF in tako zmanjša gostoto žilja endometriotičnih žarišč.<sup>112,113</sup>

Kot zdravilne učinkovine za zdravljenje endometrioz torej veliko obetajo tudi inhibitorji histon deacetilaze, saj so epigenetske spremembe pomembna značilnost endometrioz.<sup>112</sup>

### Nove možnosti medikamentnega zdravljenja endometrioz z največjim potencialom

Na področju zdravljenja endometrioz trenutno poteka več študij, ki se ukvarjajo z novimi možnimi terapevtskimi pristopi. Kar nekaj skupin zdravilnih učinkovin, kot so na primer selektivni inhibitorji COX-2, inhibitorji TNF (etanercept), IA, SERM (raloksifen), SPRM (mifepriston), GnRH antagonisti (elagoliks), statini in melatonin so tako že testirali na ljudeh za zdravljenje en-

dometrioz. A teh študij je kljub vsemu še malo.<sup>30,32,48,55,61,66,111</sup> Med novimi možnostmi zdravljenja imajo trenutno največji potencial po mnenju mnogih avtorjev protivnetna zdravila, in sicer selektivni inhibitorji COX-2. Učinkovito namreč vplivajo na pojav bolečine, povezane z endometriozo brez stranskih učinkov na področju prebavil. Potencial za zdravljenje endometrioz pa imajo tudi predstavniki učinkovin, ki se vpletajo v delovanje hormonov, in sicer SPRM in SERM. Veliko obetajo tudi antiangiogene učinkovine, saj je nastanek novega žilja ključen za razvoj endometrioz in njeno ohranjanje. Obetajoča je tudi uporaba melatonina in antioksidantov.

### Zaključek

Čeprav je endometrioz pogosta ginekološka bolezen, optimalnega zdravljenja še ne poznamo.<sup>2,21</sup> Pri zdravljenju endometrioz ločimo tri možnosti: kirurško zdravljenje, medikamentno zdravljenje in kombinirano zdravljenje.<sup>21,32</sup> Za medikamentno zdravljenje endometrioz imamo tri indikacije, in sicer se za to odločimo empirično pri bolnici s pelvično bolečino, pri kateri je ginekološki pregled normalen, ob ponovitvi simptomov bolezni po kirurškem zdravljenju ali kot dodatek h kirurškemu zdravljenju.<sup>27</sup> V vsakodnevni praksi za medikamentno zdravljenje endometrioz uporabljamo NSAID, oralne kontraceptive, progestine in redkeje GnRHa. Ta zdravila lahko uporabljamo samostojno ali v kombinaciji.<sup>27,32</sup> V zadnjem desetletju so proučevali vrsto spojin, ki se vpletajo v patofiziološke procese in imajo potencial za zdravljenje endometrioz. Večji del študij je potekal na živalskih modelih, zato so pred rutinsko uporabo teh učinkovin potrebne še nadaljnje kakovostne klinične raziskave.<sup>32,53</sup>

## Literatura

- Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (5): 261–75.
- Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (4): 500–16.
- Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014; 93 (5): 483–9.
- Signorile PG, Baldi A. New evidence in endometriosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 60: 19–22.
- Mohar J, Mojca Böhm M, Vogler A. Pogostnost endometrioze pri zdravih in neplodnih ženskah. *Med Razgl*. 2004; 43: 193–201.
- Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front Surg*. 2015; 1: 51.
- Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*. 2015; 92 (3): 64.
- Lanišnik Rižner T, Ribič-Pucelj M. Estrogeni in endometrijoza. *Med Razgl*. 2010; 49 (3): 263–74.
- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18 (2): 177–200.
- D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update*. 2002; 8 (1): 84–8.
- Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (7): 591–8.
- Slabe N, Košir R, Meden-Vrtovec H. Sodobni pogled na etiopatogenezo endometrioze. *Zdrav Vestn*. 2009; 78 (6/7): 315–9.
- Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update*. 2008; 14 (5): 447–457.
- Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, Storelli P, Megiorini F, Manganaro L, et al. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013; 40 (4): 565–567.
- Uzunçakmak C, Gültaş A, Özçam H, Dinç K. Scar endometriosis: a case report of this uncommon entity and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 386783.
- Anderson TL, Aguirre F, Ayuso A. Diaphragmatic endometriosis in a patient with cyclic shoulder pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014; 21 (1): 23–4.
- Azizad-Pinto P, Clarke D. Thoracic endometriosis syndrome: case report and review of the literature. *Perm J*. 2014; 18 (3): 61–5.
- Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rA-SRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92 (1): 3–7.
- Hsiao KY, Lin SC, Wu MH, Tsai SJ. Pathological functions of hypoxia in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015; 7: 309–21.
- Jarżabek-Bielecka G, Radomski D, Pawlaczyk M, Friebe Z, Biedermann K. Dyspareunia as a sexual problem in women with endometriosis. *Archives of Perinatal Medicine*. 2010; 16 (1): 51–3.
- Vogler A, Ribič-Pucelj M, Tomažević T. Kirurško zdravljenje endometrioze pri neplodnih bolnicah. *Zdrav Vestn*. 2003; 72: II-117–20.
- Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015; 42 (1): 87–101.
- 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.
- Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G, Cheong Y. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (1): 79–88.
- Herzog M, Pavšlar K, Vogler A. Vpliv endometrioze na uspešnost zunajtelesne oploditve. *Zdrav Vestn*. 2012; 81 (6): 453–60.
- Chiang HJ, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Lin YL, Sung PH, et al. The impact of previous ovarian surgery on ovarian reserve in patients with endometriosis. *BMC Womens Health*. 2015; 15 (1): 74.
- 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.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4): CD004753.
- Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD001751.
- Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 191967.
- Solomon DH. Patient information: Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) (Beyond the Basics). Up to date. Dosegljivo 15.7.2015 s spletne strani: <http://www.uptodate.com/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-beyond-the-basics>.
- Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 529–55.
- Tarjanne S, Ng CH, Manconi F, Arola J, Mentula M, Maneck, et al. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94 (7): 693–700.

34. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (10): 883–90.
35. Tu FF, Du H, Goldstein GP, Beaumont JL, Zhou Y, Brown WJ. The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. *Fertil Steril*. 2014; 101 (6): 1697–704.
36. Horne A, Critchley HOD. Medical therapies: progestins. In: Guidice LC, Evers JLH, Healy DL. *Endometriosis: Science and Practice*. New Delhi: Wiley-Blackwell; 2007. p. 351–6.
37. Andres MP, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Sep; 292 (3): 523–9.
38. Register zdravil. Dostopno 30.7.2015 s spletne strani: <https://mediately.co/si>.
39. Carr B, Dmowski WP, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci*. 2014; 21 (11): 1341–51.
40. 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.
41. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL. »Medical oophorectomy« using a long-acting GnRH agonist—a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54 (5): 1081–3.
42. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci*. 2014; 7 (3): 170–4.
43. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod*. 2010; 25 (3): 642–53.
44. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2002; 78 (4): 699–704.
45. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 2002; 99 (5 Pt 1): 709–19.
46. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA*. 2015; 313 (3): 296–7.
47. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod*. 2002; 66 (1): 1–5.
48. Olivares CN, Bilotas MA, Ricci AG et al. Anastrozole and celecoxib for endometriosis treatment, good to keep them apart? *Reproduction*. 2013; 145 (2): 119–26.
49. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertil Steril*. 2004; 82 (5): 1309–15.
50. Kim KH, Kim HY, Kim HH, Lee KS, Cheong J. Hypoxia induces expression of COX-2 through the homeodomain transcription factor CDX1 and orphan nuclear receptor SHP in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17 (11): 710–9.
51. Callejas NA, Fernández-Martínez A, Castrillo A, Boscá L, Martín-Sanz P. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 delay the activation of nuclear factor kappa B and attenuate the expression of inflammatory genes in murine macrophages treated with lipopolysaccharide. *Mol Pharmacol*. 2003; 63 (3): 671–7.
52. Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anestesiol*. 2005; 71 (7–8): 461–70.
53. Muñoz-Hernando L, Muñoz-Gonzalez JL, Marqueta-Marques L, Alvarez-Conejo C, Tejerizo-García Á, Lopez-Gonzalez G, et al. Endometriosis: alternative methods of medical treatment. *Int J Womens Health*. 2015; 7: 595–603.
54. Rižner TL. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015; 15 (4): 557–80.
55. Richter ON, Dorn C, Rösing B, Krebs D. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2005; 271 (2): 143–7.
56. Yildirim G, Attar R, Ficicioglu C, Karateke A, Ozkan F, Yesildaglar N. Etanercept causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283 (6): 1297–302.
57. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2008; 23 (9): 2017–2023.
58. Quattrone F, Sanchez AM, Pannese M, Hemmerle T, Viganò P, Candiani M, et al. The targeted delivery of interleukin 4 inhibits development of endometriotic lesions in a mouse model. *Reprod Sci*. 2015; 22 (9): 1143–52.
59. Bulun SE, Attar E, Gurates B. Medical therapies: aromatase inhibitors. In: Guidice LC, Evers JLH, Healy DL. *Endometriosis in science*. New Delhi: Wiley-Blackwell; 2007. p. 357–365.
60. Bulun SE, Sharda G, Rink J, Sharma S, Simpson ER. Distribution of aromatase P450 transcripts and adipose fibroblasts in the human breast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 1273–1277.
61. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98 (6): 1370–9.
62. 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.
63. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6 (5): 360–8.
64. 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.
65. Narvekar N, Cameron S, Critchley HO, Lin S, Cheng L, Baird DT. Low-dose mifepristone in-



- hibits endometrial proliferation and up-regulates androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (5): 2491-7.
66. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178 (6): 1151-6.
  67. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, Rivier JE, Aubert ML, Junien JL. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: degarelix. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301 (1): 95-102.
  68. Ezzati M, Carr BR. Elagolix, a novel, orally bio-available GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. *Womens Health (Lond Engl).* 2015; 11 (1): 19-28.
  69. 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.* 2014; 21 (3): 363-71.
  70. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34 (6): 1014-9.
  71. 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.
  72. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 26.
  73. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH agonists vs antagonists, Practice points, Research agenda. *Bpobgyn.* 2007; 21 (1): 57-65.
  74. Orvieto R, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. *Reprod Biomed Online.* 2013; 26 (1): 4-8.
  75. Ozer H, Boztosun A, AÇmaz G, Atilgan R, Akkar OB, Kosar MI. The efficacy of bevacizumab, sorafenib, and retinoic acid on rat endometriosis model. *Reprod Sci.* 2013; 20 (1): 26-32.
  76. Dahut WL, Lakhani NJ, Gulley JL, Arlen PM, Kohn EC, Kotz H, et al. Phase I clinical trial of oral 2-methoxyestradiol, an antiangiogenic and apoptotic agent, in patients with solid tumors. *Cancer Biol Ther.* 2006; 5 (1): 22-7.
  77. Becker CM, Rohwer N, Funakoshi T, Cramer T, Bernhardt W, Birsner A, et al. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1{alpha} and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2008; 172 (2): 534-44.
  78. Ercan CM, Kayaalp O, Cengiz M, Keskin U, Yumusak N, Aydogan U, et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291 (5): 1103-11.
  79. Xin L, Hou Q, Xiong QI, Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2015; 3 (4): 559-565.
  80. Yang M, Jiang C, Chen H, Nian Y, Bai Z, Ha C. The involvement of osteopontin and matrix metalloproteinase-9 in the migration of endometrial epithelial cells in patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13 (1): 95.
  81. Almassinokiani F, Mehdizadeh A, Sariri E, Rezaei M, Almasi A, Akbari H, et al. Effects of simvastatin in prevention of pain recurrences after surgery for endometriosis. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 534-9.
  82. Cetinkaya N, Attar R, Yildirim G, Ficicioglu C, Ozkan F, Yilmaz B, et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291 (3): 591-8.
  83. Schwertner A, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2013; 154 (6): 874-81.
  84. Leconte M, Santulli P, Chouzenoux S, Marcellin L, Cerles O, Chapron C, et al. Inhibition of MAPK and VEGFR by sorafenib controls the progression of endometriosis. *Reprod Sci.* 2015; 22 (9): 1171-80.
  85. Zhang H, Xue J, Li M, Zhao X, Wei D, Li C. Metformin regulates stromal-epithelial cells communication via Wnt2/β-catenin signaling in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 413: 61-5
  86. Zhou Y, Xu JN, Zeng C, Li X, Zhou YF, Qi Y, et al. Metformin Suppresses Prostaglandin E2-Induced Cytochrome P450 Aromatase Gene Expression and Activity via Stimulation of AMP-Activated Protein Kinase in Human Endometriotic Stromal Cells. *Reprod Sci.* 2015; 22 (9): 1162-70.
  87. Goumenou A, Panayiotides I, Matalliotakis I, Vlachonikolis I, Tzardi M, Koumantakis E. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 99 (2): 256-60.
  88. Zhang Y, Cao H, Yu Z, Peng HY, Zhang CJ. Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production. *Iran J Reprod Med.* 2013; 11 (5): 415-22.
  89. Kim KH, Lee EN, Park JK, Lee JR, Lee JR, Kim JH, Choi HJ, et al. Curcumin attenuates TNF-α-induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. *Phytother Res.* 2012; 26 (7): 1037-47.
  90. Jana S, Paul S, Swarnakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83 (6): 797-804.
  91. Zhang Y, Cao H, Hu YY, Wang H, Zhang CJ. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int J Mol Med.* 2011; 27 (1): 87-94.
  92. Nasu K, Nishida M, Ueda T, Takai N, Bing S, Narahara H, et al. Bufalin induces apoptosis and the G0/G1 cell cycle arrest of endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11 (11): 817-23.
  93. Nakaya K, Miyasaka T. A shikonin derivative, beta-hydroxyisovalerylshikonin, is an ATP-non-

- competitive inhibitor of protein tyrosine kinases. *Anticancer Drugs*. 2003; 14 (9): 683–93.
94. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 848595.
  95. Harlev A, Gupta S, Agarwal A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19 (11): 1447–64.
  96. Darling AM, Chavarro JE, Malspeis S, Harris HR, Missmer SA. A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *J Endometr*. 2013; 5 (1): 17–26.
  97. Bhat KPL, Kosmeder JW 2nd, Pezzuto JM. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal*. 2001; 3 (6): 1041–64.
  98. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab*. 2011 Nov 2; 14 (5): 612–22.
  99. Yavuz S, Aydin NE, Celik O, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. *J Cancer Res Ther*. 2014; 10 (2): 324–9.
  100. Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, et al. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: a possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40 (3): 770–8.
  101. Durak Y, Kokcu A, Kefeli M, Bildircin D, Çelik H, Alper T. Effect of vitamin C on the growth of experimentally induced endometriotic cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39 (7): 1253–8.
  102. Mojzis J, Varinska L, Mojzisova G, Kostova I, Mirrossay L. Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacol Res*. 2008; 57 (4): 259–65.
  103. Matsuzaki S, Darcha C. Antifibrotic properties of epigallocatechin-3-gallate in endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (8): 1677–87.
  104. Wang CC, Xu H, Man GC, Zhang T, Chu KO, Chu CY, et al. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*. 2013; 16 (1): 59–69.
  105. Zhou YX, Zhang H, Peng C. Puerarin: a review of pharmacological effects. *Phytother Res*. 2014; 28 (7): 961–75.
  106. Ji M, Liu Y, Yang S, Zhai D, Zhang D, Bai L, et al. Puerarin suppresses proliferation of endometriotic stromal cells in part via differential recruitment of nuclear receptor coregulators to estrogen receptor- $\alpha$ . *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013; 138: 421–6.
  107. Cheng W, Chen L, Yang S, Han J, Zhai D, Ni J, et al. Puerarin suppresses proliferation of endometriotic stromal cells partly via the MAPK signaling pathway induced by 17 $\beta$ -estradiol-BSA. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45529.
  108. Chen Y, Chen C, Shi S, Han J, Wang J, Hu J, et al. Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level. *Reprod Sci*. 2011; 18 (9): 886–91.
  109. Nasu K, Kawano Y, Kai K, Aoyagi Y, Abe W, Okamoto M, et al. Aberrant histone modification in endometriosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014; 19: 1202–14.
  110. Samartzis EP, Noske A, Samartzis N, Fink D, Imesch P. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis. *Reprod Sci*. 2013; 20 (12): 1416–22.
  111. Lu Y, Nie J, Liu X, Zheng Y, Guo SW. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod*. 2010; 25 (4): 1014–25.
  112. Imesch P, Fink D, Fedier A. Romidepsin reduces histone deacetylase activity, induces acetylation of histones, inhibits proliferation, and activates apoptosis in immortalized epithelial endometriotic cells. *Fertil Steril*. 2010; 94 (7): 2838–42.
  113. Imesch P, Samartzis EP, Schneider M, Fink D, Fedier A. Inhibition of transcription, expression, and secretion of the vascular epithelial growth factor in human epithelial endometriotic cells by romidepsin. *Fertil Steril*. 2011; 95 (5): 1579–83.