

CHRZANOWSKI, Jakub, OSTASZEWSKA, Sandra, AUGUSTYNOWICZ, Kinga, SZYMAŃSKA, Ewa & ŚWIĄDER, Kinga. The Endometriosis - treatment and new methods. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(4):83-86. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.008> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42270> <https://zenodo.org/record/7644792>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021, No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 29.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 16.02.2023.

Endometriosis treatment and new methods

Jakub Chrzanowski 4, Sandra Ostaszewska 1, Kinga Augustynowicz 1, Ewa Szymańska 4, Kinga Świąder 2

1. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Poland
2. Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Poland
3. Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki, Warszawa, Poland
4. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, Poland

Abstract

Introduction: Endometriosis is a common disease, especially in young women. In this article, we reviewed the epidemiology, symptoms, and various options for the treatment of endometriosis.

Material and methods: The work was based on medical articles collected in PubMed, websites and medical books. The research was conducted by looking at keywords such as: "endometriosis", „endometriosis treatment”, „endometriosis and new methods"

Results: There are many methods of treating endometriosis, ranging from hormonal therapy to surgical treatment.

Conclusions: Endometriosis is difficult disease to treat. We need more researches and experience to find the perfect way treatment without side effects.

Keywords :gynecology, gynecologist, zabiegi ginekologiczne, chronic endometritis, endometrium

Endometrioza to łagodna estrogenozależna choroba ginekologiczna, która dotyka 10-15% kobiet w wieku rozrodczym i charakteryzuje się rozrostem tkanki endometrium poza jamą macicy. [1] Najczęstszą lokalizacją implantów endometrialnych jest jama miednicy, zwłaszcza otrzewna miednicy i jajników, ale implanty można również znaleźć w jelicie i pęcherzu moczowym. Opisywano również zmiany w osierdziu, opłucnej, wątrobie, nerkach, pęcherzu moczowym, mózgu, kończynach dolnych i jamie nosowej.[2]Objawy charakterystyczne dla endometriozy to bolesne miesiączkowanie, dyspareunia, niecykliczne bóle miednicy mniejszej, niepłodność. Zmiany te spowodowane są w większości ektopowymi implantami endometrium, ulegającym cyklicznemu krwawieniu oraz powodującym miejscową reakcję zapalną.[3][4]. Kobiety z bolesnym miesiączkowaniem mają obniżoną jakość życia, ponadto grupa ta jest związana ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się depresji i lęku. [5] Pacjentkom należy zaproponować leczenie i dalsze badania pod kątem utrzymującego się bólu. [6]

Metody leczenia:

Mimo, że do tej pory nie znaleziono lekarstwa na endometriozę, opracowano kilka strategii radzenia sobie z jej objawami. Leczenie można podzielić na chirurgiczne usuwanie zmian oraz niewielką grupę terapii medycznych. W przeciwieństwie do raka, gdzie leczenie chorego we wczesnym stadium prowadzi do zmaksymalizowania efektów

terapii, nadal trudno zdefiniować możliwości leczenia endometriozy. Do tej pory nie opracowano uznanych metod leczenia, które zapobiegłyby rozwojowi choroby. Nie ma dowód na efekty terapii medycznej jako środka stosowanego przed zabiegiem. I w dalszym ciągu niewiadomo jak leczyć nawroty.[7]

Leczenie objawowe

Zdecydowana większość kobiet próbuje złagodzić ból kupując leki dostępne bez recepty, takie jak paracetamol czy inne NLPZ.] Istnieją jednak badania na to, że NLPZ bądź inhibitory COX-2 przyjmowane w sposób ciągły mogą zahamować owulację, co stanowi dodatkowa przeszkodę dla kobiet starających się o potomstwo.[8][9]. Podjęto próby zastosowania leków przeciwdepresyjnych jak np amitryptylina, duloksetyna, bądź innych leków przeciwdrgawkowych jak np gabapentyna, które stwarzają dużą nadzieję. Jednak w niedawnym badaniu dotyczącym leczenia przewlekłego bólu miednicy mniejszej przy braku endometriozy nie wykazano przewagi gabapentyny nad placebo, natomiast inne leki często są związane z poważnymi skutkami ubocznymi. [10]

Terapia hormonalna

Terapia hormonami stanowi jedną z podstawowych metod leczenia endometriozy. Leczenie często rozpoczyna się u młodych kobiet, przed chirurgicznym potwierdzeniem zmian, a także jako leczenie podtrzymujące po zabiegu w przypadku nawrotów bądź utrzymujących się objawów. Najczęściej stosowane leki modyfikują środowisko hormonalne poprzez wpływ na aktywność jajników lub bezpośrednio działają na receptory steroidowe i enzymy obecne w endometrium i na ogniska endometriozy. Leki te często zmniejszają krwawienie miesięczne, a w konsekwencji zmniejszają przepływ wsteczny oraz osłabiają wyzwalanie szlaków zapalnych związanych z bólem menstruacyjnym.[11] Najczęściej stosowane preparaty to: progestagenu (stosowane, doustnie, domięśniowo, bądź domacicznie), antyprogestageny, agoniści hormonu uwalniającego gonadotropine (agoniści GnRH), antagoniści GnRH oraz inhibitory aromatazy. Wszystkie stosowane leki prowadzą do poprawy klinicznej pacjentki.[12] Niestety, terapia ta posiada również liczne wady w postaci skutków ubocznych. Leki stosowane w antykoncepcji powodują obniżenie płodności, co może być niechciane w przypadku kobiet chcących mieć potomstwo, dodatkowo objawy powracają po zaprzestaniu leczenia. Dowody średniej jakości wskazują, że modulator receptora progesteronu-mifepriston wpływa na redukcję bólu menstruacyjnego u kobiet z endometriozą, a dowody niskiej jakości sugerują również że ten środek łagodzi ból podczas seksu. Stosowanie tego środka wiąże się jednak z uderzeniami gorącą i ustaniem cykli menstruacyjnych.[13]. Danazol (syntetyczny androgen), najczęściej stosowany lek w leczeniu endometriozy we wczesnych latach 80-tych, nie jest już zalecany w wytycznych klinicznych ze względu na liczne androgenowe skutki uboczne (niektóre nieodwracalne), w tym przyrost masy ciała, hirsutyzm i trądzik oraz niekorzystnie podwyższony poziom cholesterolu we krwi.[14]

Leczenie operacyjne

Jedną z opcji leczenia jest leczenie chirurgiczne. Biorąc pod uwagę skuteczność leczenia chirurgicznego należy ocenić stopień zaawansowania choroby.

Przy subtelnej endometriozie ogniska są bolesne, mogą w późniejszych stadiach doprowadzić do ewaluacji zmian, a w konsekwencji do cięższej postaci choroby. Zmiany te są zazwyczaj małe i powierzchowne, dlatego pomocny może być laser CO2 lub koagulacja bipolarna.[15] W endometriozie minimalnej i łagodnej bez naruszenia anatomii miednicy celem leczenia jest usunięcie większości wszczepów endometrialnych. Metaanaliza z 2014 pokazuje, że pozbycie się ognisk poprawia płodność. W badaniu tym odnotowano wzrost ilorazu szans 1,94, 95% CI 1,20–3,16 46[16] na urodzenie żywego potomstwa,. W przypadku endometriozy umiarowej bądź ciężkiej, celem operacji jest przywrócenie prawidłowej anatomii miednicy i usunięcie dużych ognisk endometriozy. Historyczna metaanaliza sugeruje, że operacja laparoskopowa była lepsza od leczenia farmakologicznego lub braku leczenia, jednak w badaniach tych nie uwzględniono zaawansowania choroby.[17] Niestety, na ten moment ciężko znaleźć randomizowane badania dotyczących wpływu leczenia na niepłodność, a badania dostępne na ten moment są często błędne, ponieważ nie zawierają różnych czynników wpływających na przebieg choroby. [18].Kontrowersyjne jest również stosowanie leczenia przed zabiegiem, w opozycji do stosowania leczenia po zabiegu. Teoretycznie, zastosowanie leczenia przed operacją pozwala zmniejszyć stan zapalny i pomóc w usunięciu zmiany, jednak może sprawiać, że ogniska staną się niewidoczne. Pooperacyjna supresja hormonalna może zapobiegać nawrotom endometriozy, jednak ani przedoperacyjna, jak i pooperacyjna forma leczenia nie wydaje się mieć żadnego efektu klinicznego w systematycznych przeglądach. [19]. Wycięcie endometriozy u niepłodnych kobiet budzi również kontrowersje ze względu na ryzyko uszkodzenia rezerwy jajnikowej[20]

Nowa terapia?

Pojawiają się nowe terapie leczenia endometriozy oparte na leczeniu celowanym wymierzonym w metaboliczne punkty końcowe. Udowodniono bowiem, że komórki u kobiet chorych na endometriozę wykazują większą zależność produkcji energii przez glikolizę, niż kobiet zdrowych[21]Ten stan można wykorzystać proponując pacjentkom terapie leczenia dichlorooctanem (DCA), inhibitorem kinazy dehydrogenazy pirogranionowej (PDK) stosowanym w leczeniu raka [22].

Jeśli udowodni się skuteczności i akceptowalność badań, DCA może oferować niehormonalną terapię dla pacjentek z endometriozą.

Jeśli spojrzymy na endometriozę jako na chorobę zapalną, ciekawa może okazać się terapia ukierunkowana na jej podłoże. Cytokiny IL-1 wydają się obiecujące dla nowych metod terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych.[23] Istnieje również związek między bólem, a zmienionym lokalnie mikrośrodowiskiem steroidowym. Udowodniono bowiem, że E2 zwiększa ekspresję nocyceptywnych kanałów jonowych takich jak TRPV1, co ma wpływać na indukcję bólu u pacjentek posiadających ektopowe ogniska endometrium[24]. Badania jednak okazały się dosyć rozczarowujące, a dodatkowo terapia inhibitorami TRPV1 powiązana jest ze skutkami ubocznymi takimi jak hipertermia. Istnieją również badania dotyczące antagonisty receptora P2X3, gromadzącego się w szczerzym modelu endometriozy w zmianach chorobowych [25]. Niestety, antagoniści tego receptora mają słabe właściwości farmakokinetyczne, jednak nadal pozostają to obiecującym celem.

Wnioski

Endometrioza jest to choroba, która manifestuje się głównie w postaci bólu i ograniczonej płodności. Jeśli chodzi o leczenia farmakologiczne, większość wytycznych sugeruje leczenie terapią hormonalną, opartą głównie na na progestagenach oraz doustnych lekach antykoncepcyjnych. Ważna jest również rola chirurgii w leczeniu bólu związanego z endometriozą, gdzie standardem postępowania jest wycięcie implantów endometrialnych oraz wycięcie endometriozy. Podczas zabiegów należy zachować wyjątkową ostrożność w przypadku operacji jajnika, aby w jak najmniejszy sposób zaingerować w rezerwę jajnikowa. Naukowcy wykorzystują nowe informacje na temat patofizjologii zaburzenia, aby przemyśleć swoje podejście do opracowywania nowych terapii poprzez ukierunkowanie procesów. Nowe terapie wyglądają obiecująco, jednak zanim będą powszechnie stosowane należy je lepiej zbadać.

Bibliografia

[1]YANG, Wei-Chung Vivian, et al. Serum and endometrial markers. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2004, 18.2: 305-318.

[2]Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004 Nov 13-19;364(9447):1789-99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5. PMID: 15541453.

[3]Poliness AE, Healey MG, Brennecke SP, Moses EK. Proteomic approaches in endometriosis research. Proteomics. 2004 Jul;4(7):1897-902. doi: 10.1002/pmic.200300791. PMID: 15221746.

[4]D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin Reprod Med. 2003 May;21(2):243-54. doi: 10.1055/s-2003-41330. PMID: 12917793.

[5]Sahin N, Kasap B, Kirli U, Yeniceri N, Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. Reprod Health. 2018 Jan 26;15(1):13. doi: 10.1186/s12978-018-0453-3. PMID: 29373981; PMCID: PMC5787268.

[6]Laufer MR. Helping "adult gynecologists" diagnose and treat adolescent endometriosis: reflections on my 20 years of personal experience. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011 Oct;24(5 Suppl):S13-7. doi: 10.1016/j.jpap.2011.07.005. PMID: 21856545.

[7]Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects
Saunders, Philippa T.K. et al.
Cell, Volume 184, Issue 11, 2807 - 2824

[8] Horne A.W. Vincent K. Hewitt C.A. Middleton L.J. Koscielniak M. Szubert W. Doust A.M. Daniels J.P. GaPP2 Collaborative Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

[9] Norman R.J. Wu R.
The potential danger of COX-2 inhibitors.
Fertil. Steril. 2004; 81: 493-494

[10] Horne A.W. Vincent K. Hewitt C.A. Middleton L.J. Koscielniak M. Szubert W. Doust A.M. Daniels J.P. GaPP2 Collaborative
Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

- [11]Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 May;36(5):270-6. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.004. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25899467.
- [12] Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance.
- [13] Fu J, Song H, Zhou M, Zhu H, Wang Y, Chen H, Huang W. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; : CD009881
BMJ. 2017; 358: j3935
- [14] Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; : CD000068
- [15]Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, Amro B, Al-Maamari B, Hakim Z, Tahlak M. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 25;12:745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548. PMID: 34899597; PMCID: PMC8656967.
- [16]Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD011031.
- [17]Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1488–504.
- [18]Angioni S, Cela V, Sedda F, Stochino Loi E, Cofelice V, Pontis A, Melis GB. Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(8):595-8. doi: 10.3109/09513590.2015.1062868. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26172932.
- [19]Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003678.
- [20]Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD008571.
- [21]Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects
 Saunders, Philippa T.K. et al.
Cell, Volume 184, Issue 11, 2807 - 2824
- [22] Sutendra G, Michelakis E.D. Pyruvate dehydrogenase kinase as a novel therapeutic target in oncology.
- [23] Kato T, Yasuda K, Matsushita K, Ishii K.J, Hirota S, Yoshimoto T, Shibahara H. Interleukin-1/-33 Signaling Pathways as Therapeutic Targets for Endometriosis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2021
- [24] Greaves E, Grieve K, Horne A.W, Saunders P.T. Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99: E1738-E1743
- [25] Yuan M, Ding S, Meng T, Lu B, Shao S, Zhang X, Yuan H, Hu F. Effect of A-317491 delivered by glycolipid-like polymer micelles on endometriosis pain. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 8171-8183