

Konzervativní léčba genitálních forem endometriózy

Hana Hrušková

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: MUDr. Hana Hrušková, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Apolinářská 18, Praha 2, 128 51, tel.: +420 224 967 118, e-mail: hahruskova@seznam.cz

Publikováno: 28. 5. 2012 Přijato: 31. 3. 2012 Akceptováno: 15. 5. 2012
Actual Gyn 2012, 4, 59-63 ISSN 1803-9588 © 2012, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Hrušková H. Konzervativní léčba genitálních forem endometriózy. Actual Gyn. 2012;4:59-63

CONSERVATIVE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS FORMS

Review article

Abstract

The article gives a brief overview of the possibilities of conservative treatment of endometriosis. Based on the pathophysiology of the disease identified a hormonal treatment, not currently used, such as combined hormonal contraceptives, progestins or gonadotrophin analogues, but also one that has undergone clinical studies, but because of economic difficulty or significant adverse effects are rarely used today. Article mentions the analgesic and alternative treatment that extends the therapeutic treatment options for endometriosis and helps remove its main symptom, pain.

Key words: endometriosis, hormonal treatment of endometriosis, NSAIDs in the treatment of endometriosis

Přehledový článek

Abstrakt

Článek podává stručný přehled o možnostech konzervativní léčby endometriózy. Na základě poznané patofyziologie nemoci představuje léčbu hormonální, a to nejen aktuálně používanou, jako je kombinovaná hormonální antikoncepce, progestiny nebo analoga gonadoliberinů, ale i tu, která prošla klinickými studiemi, ale z důvodu ekonomické náročnosti nebo výrazných nežádoucích účinků se dnes používá jen výjimečně. Článek zmiňuje i léčbu analgetickou a alternativní, která rozšiřuje terapeutické možnosti léčby endometriózy a pomáhá odstranit její hlavní symptom, a to bolest.

Klíčová slova: endometrióza, hormonální léčba endometriózy, NSAID v léčbě endometriózy

Úvod

Endometrióza (ETRS) je estrogen–dependentní, zánětlivé, systémové a chronické onemocnění, charakterizované přítomností funkční sliznice děložní mimo dutinu děložní. Je poměrně rozšířeným onemocněním, které postihuje přibližně 5–10 % populace žen v reprodukčním věku (1). Mezi typické symptomy patří rekurentní epizody dysmenorey, dyspareunie, pánevní bolesti a také neplodnost.

Strategie léčby endometriózy

Cílem léčby endometriózy je zmírnění bolesti a zlepšení kvality života postižených žen. V léčbě jsou používána různá farmaka, často v kombinacích. Doposud nemáme jednotný terapeutický přístup, použitelný u všech pacientek, protože léčba endometriózy je vždy **individuální**. Zahnuje nejen zohlednění klinických projevů, ale také věk pacientky, paritu a nálezy při laparoskopii (pokud byla provedena). Kromě toho se snažíme o léčbu **komplexní**, kombinací konzervativního a chirurgického přístupu, a to v režimu tzv. neoadjuvance (nasazení farmakoterapie před chirurgickou léčbou) nebo adjuvance (chirurgické ošetření ložisek s následným hormonálním potlačením ovulace). I tak je recidiva onemocnění vysoká, a to až 70 % (2).

Léčba hormonální

Kombinovaná hormonální antikoncepce (COC)

Využití kombinované hormonální antikoncepce, tzn. estrogen-gestagenních přípravků, je základem farmakologického ovlivnění endometriózy. Pokud je dominujícím příznakem bolest a pacientka neusiluje o graviditu, lze nasadit COC empiricky bez laparoskopické diagnostiky. Navozením pseudogravidity s decidualizací endometria dosáhneme symptomatickou úlevu (zmírnění dysmenorey a pelipatie) u 60 – 90 % pacientek (3). K tomuto účelu upřednostňujeme monofázické preparáty se silným gestagenem, které mají výrazný vliv na endometrium a postrádají účinky androgenní a mineralokortikoidní. Využíváme moderních nízkodávkovaných kontraceptiv a k omezení klinických obtíží doporučujeme schéma kontinuálního užívání nebo tzv. dlouhý cyklus.

Progestiny

Progestiny jsou často lékem 1. volby pro nízké náklady a rozmanitou formu podání a jsou v terapii endometriózy používány již po desetiletí na základě klinických zkušeností. Působí atrofii endometria po jeho počáteční decidualizaci. Vercellini et al. revidovali data vycházející ze čtyř

Tab. 1 Základní schéma léčby endometriózy

Patofyziologická příčina vzniku ETRS	Cíl léčby	Důvod	Způsob léčby
Nadměrná tvorba estradiolu	Potlačení sekrece estrogenů	Potlačení růstu endometria	Přirozená gravidita Pseudogravidita Pseudoklimakterium
Nedostatečná inaktivace estradiolu na estron	Ovlivnění aromatázy	Účastní se syntézy estrogenů	Inhibice aromatázy
Rezistence na progesteron	Ovlivnění progesteronového receptoru	Má antiestrogenní vliv na endometrium	Zvýšení citlivosti a zvýšení počtu progesteronových receptorů
Nadměrná tvorba prostaglandinů	Ovlivnění cyklooxygenázy (COX-2)	Účastní se syntézy prostaglandinů	Blokace syntézy prostaglandinů

Farmakologická léčba endometriózy

Endometrióza je hormonálně závislé onemocnění, a proto primární léčba by měla být vždy **hormonální**. Farmakoterapie má 4 základní směry, které vychází z poznání patofyziologie nemoci.

Z **Tab. 1** vyplývá, že při farmakologické léčbě endometriózy se snažíme v těle ženy potlačit cyklickou ovariální sekreci estrogenů, a to přirozenou graviditou, pseudograviditou (nasazením kombinované hormonální antikoncepce) anebo navozením hypoestrinního stavu – klimakteria. Další z možností léčby je snaha ovlivnit progesteronový receptor, ovlivnit aromatázu, která se účastní biosyntézy estrogenu a také cyklooxygenázu, která se podílí na syntéze prostaglandinů.

randomizovaných klinických studií s progestiny v terapii endometriózy a zjistili, že účinnost progestinů v dočasné úlevě pánevní bolesti spojené s endometriózou (endometriosis - associated pelvic pain, EAPP) je dobrá a porovnatelná s jinými, méně bezpečnými přípravky (4).

Jediným progestinem, který prošel systematickým průzkumem v rámci komplexního programu klinických hodnocení zaměřených na terapii endometriózy, je dienogest. **Dienogest** jedinečným způsobem kombinuje farmakologické výhody 19-norprogestinů a progesteronových derivátů. Má výrazný efekt na endometrium, kombinovaný s nízkou afinitou k estrogenovým, androgenním, glukokortikoidním a mineralokortikoidním receptorům. Depotní **medroxyprogesteron acetát** (MPA) v dávce 104 mg

nebo 150 mg, podávaný každých 90 dní po dobu 12 měsíců, vykázal v mírnění příznaků endometriózy účinnost shodnou s danazolem či agonisty GnRH (5,6). V souvislosti s jeho dlouhodobým podáním byl ale zjištěn možný negativní vliv na kostní denzitu. Navíc prodleva mezi znovuobnovením ovulace a ukončením terapie je kontraindikací pro ženy, které si přejí v blízkém časovém období otěhotnět (7,8).

Depotní **levonorgestrel** (LNG), který je součástí nitroděložního systému, působí lokálně v dutině děložní ve vysoké koncentraci a tím indukuje atrofii epitelálních a decidualizaci stromálních buněk endometria. Ačkoli je expozice hormonu v dutině děložní vysoká, dochází ke značnému koncentračnímu gradientu z endometria do myometria (gradient endometrium/myometrium nižší asi 100 krát) a k velmi nízkým koncentracím LNG v séru (gradient endometrium/sérum nižší asi 1000 krát). Přesto několik studií potvrdilo příznivý efekt IUS-LNG na dysmenoreu a dyspareunii u pacientek s endometriózou (9).

Analoga GnRH

Principem léčby je navození hypoestrinního stavu – pseudoklimakteria. Jedná se o syntetická decapeptilová analoga přirozeného gonadotropin-releasing hormonu (GnRH). Studie prokázaly, že po počáteční stimulaci (flare-up efekt) potlačuje prolongované podání analog sekreci vlastních gonadotropinů s následnou inhibicí ovariálních funkcí. Kromě toho byl prokázán přímý účinek na gonády snížením citlivosti periferních receptorů na GnRH. Dlouhodobá léčba snižuje hladiny FSH (folikulostimulační hormon) a LH (luteinizační hormon) na koncentrace úrovně steroidní kastrace a to za 2–3 týdny po začátku podání a s trváním po celou dobu aplikace. Mezi analoga patří **buserelin**, **goserelin**, **leuprorelin**, **nafarelin**, **triptorelin**, **histrelin**, **deslorelin**, forma podání je intramuskulární, intranasální nebo subkutánní. Efekt analog je dobrý, 50–90 % pacientek má úlevu od pánevní bolesti, dysmenorey a dyspareunie. Navíc nástup účinku oproti jiným, zejména perorálním formám podání, je velmi rychlý. Podání analog má ale výrazné nežádoucí účinky – akutní klimakterický syndrom z navození náhlého hypoestrinního stavu a negativní vliv na kostní denzitu (úbytek kostní hmoty o 4–6 % při půlroční terapii). Z toho důvodu je léčba limitována maximálně 6 měsíci podání, protože po této době je návrat k původnímu stavu kostní hmoty ještě možný, a to do 6–12 měsíců od ukončení terapie. Výrazné vegetativní příznaky klimakterického syndromu můžeme tlumit „add-back“ terapií (podáním HST – hormonální substituční terapie), kterou neovlivníme chtěnou supresi ložisek ETRS.

Danazol

Je vysoce účinný preparát zmírňující příznaky endometriózy, ale množství nežádoucích účinků omezuje jeho použití. Jde o androgenní steroid, který inhibuje LH a FSH, což má za následek navození relativně hypoestrinního stavu a atrofii endometria. Tím je sice v léčbě symptomů endometriózy účinný, avšak jeho použití je omezeno charakteristickým vedlejším působením na metabolismus lipidů a nežádoucími účinky typu váhového přírůstku, edémů, akné, vaginální suchosti, návalů horka, zvýšené mastnoty pleti, hirsutismu a jaterní toxicity (10,11). Proto byl danazol v léčbě endometriózy v mnoha státech nahrazen novějšími přípravky.

Gestrinon

Je derivát 19–nortestosteronu, který patří do skupiny anti-gonadotropinů a má slabou androgenní aktivitu. Ložiska endometriózy při podávání gestrinonu podléhají degeneraci a inaktivaci při navození sekundární amenorey. Nežádoucí účinky léčby jsou podobné s těmi, které vyvolává danazol, zejména známky zvýšené androgenní aktivity, a proto je užívání gestrinonu v managementu léčby ETRS vzácné.

Antagonisté GnRH

Antagonisté GnRH soutěží o vazbu přirozeného GnRH na receptory v hypofýze (kompetitivní blokáda) a po navázání na receptor působí okamžitě snížení sekrece gonadotropinů (bez flare-up efektu) a následně i hladin pohlavních hormonů. Substance označované jako antagonisté první a druhé generace (**Detirelix**, **Nal-Glu**) byly sice schopné účinně zajistit supresi sekrece gonadotropinů, měly ale lokální i systémové alergické reakce. Histamin, uvolněný ze žírných buněk, způsoboval lokální erytém až systémové reakce s poklesem krevního tlaku. Proto tyto preparáty nebyly použitelné v klinické praxi (12,13). Teprve třetí generace moderních antagonistů byla lékem s vysokou účinností a bez nežádoucích účinků (**Ganirelix**, **Cetrorelix**). Léčba endometriózy antagonisty GnRH probíhala jen v několika studiích a zavedení do praxe je nyní limitováno spíše ekonomickou náročností a semidepotní aplikací léčby, která znemožňuje dlouhodobé podávání. Proto je v současnosti hlavní indikací pro použití antagonistů GnRH účinná inhibice nežádoucí předčasné sekrece LH při ovariální stimulaci v souvislosti s léčbou primární sterility.

Antagonisté progestinu a selektivní modulátory receptorů progesteronu

Tuto léčbu je na místě alespoň zmínit, protože je v souvislosti s terapií endometriózy často uváděna, nicméně klinického využití se nedočkala a je stále ve stádiu spíše experimentálních studií. Antagonisté progestinu a selektivní modulátory receptorů progesteronu mají antiproliferativní efekt na endometrium, a to bez rizika hypoestrinního stavu. Nejvýrazněji na trh pronikl antiprogesteron **Mifepriston**, který byl objeven v laboratořích francouzské firmy Roussel Uclaf v roce 1980 během výzkumu glukokortikoidů. Klinické testy začaly v roce 1982 a nejvýrazněji se do podvědomí lékařské veřejnosti zapsal jeho abortivní účinek. V Česku dosud není registrován. V klinické studii zaměřené na léčbu endometriózy byl prokázán asi 50% efekt na léčbu pánevní bolesti a dysmenorey (14).

Selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM)

Jde o látky nesteroidní povahy, které aktivují nebo inhibují estrogenový receptor a s endogenním estrogenem kompetují o vazbu. Jejich účinek je variabilní a závisí na množství a rozložení estrogenových receptorů v cílové tkáni. Ideální selektivní modulátor estrogenových receptorů si zachovává estrogenní účinek na kosti, centrální nervový systém a kardiovaskulární aparát a má antiestrogenní účinek na prsy a gonády. Takový ale zatím pro klinické použití k dispozici není.

Nejvíce klinických zkušeností je s lékem **tamoxifen**, který je indikován k adjuvantní léčbě karcinomu prsu. Protože má stimulační účinky na endometrium, nehodí se k léčbě

endometriózy. Další z řady SERM látek je **raloxifen**, indikovaný k léčbě a prevenci postmenopauzální osteoporózy. Raloxifen nezpůsobuje na rozdíl od tamoxifenu stimulaci endometria a jeho užívání není spojeno ani se zvýšeným rizikem vaginálního krvácení, endometriální hyperplazie nebo endometriálního karcinomu (15). Je ale určen jen ženám v postmenopauze, a proto je jeho indikace k léčbě endometriózy rovněž omezená.

Inhibitory aromatázy (IA)

Přípravky s účinnou látkou *anastrozol*, *letrozol*, *exemestan* potlačují expresi enzymu aromatázy, který se účastní přeměny androstendionu na estron. Vzhledem k tomu, že podání IA nevede k ovariální supresi, ale zpětnou vazbou ke stimulaci ovaria a k ovulaci, je vhodná tato léčba jen u žen postmenopauzálních (s výskytem ETRS kolem 2 %) a u žen po chirurgické kastraci s recidivou endometriózy.

Léčba analgetická

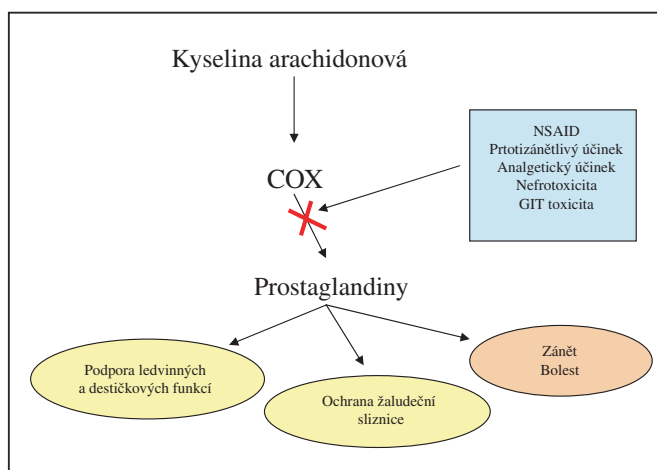
V terapii cyklické pánevní bolesti je analgetická léčba doplňkovou metodou hormonální terapie. Nesteroidní anti-revmatika (**NSAID**) mají středně silný analgetický účinek a na rozdíl od analgetik opioidního typu nejsou návyková a neovlivňují dechové centrum, což je výhodné právě při léčbě chronické bolesti. NSAID inhibují cyklooxygenázu, enzym, zodpovědný za syntézu prostaglandinů, které jsou vytvářeny v místě zánětu. Nejstarším léčivem ze skupiny NSAID je *kyselina acetylsalicylová*, která má relativně slabý analgetický a antiflogistický účinek. Výraznější efekt má *indometacin* a *ibuprofen*, které mají i podstatně lepší snášenlivost. V 70. letech byl do praxe uveden *diclofenac* a v 80. letech byly objeveny dvě izoformy cyklooxygenázy – konstituční cyklooxygenáza 1 (COX-1), která se vyskytuje v lidském těle fyziologicky a je zodpovědná za syntézu konstitučních prostaglandinů a indukovatelná cyklooxygenáza 2 (COX-2), která je exprimována ve zvýšené míře za některých patologických stavů (např. při zánětu) a vede k syntéze prozánětlivě působících prostaglandinů (16). Různá NSAID inhibují v různém poměru oba izoenzymy, z čehož se odvíjí i jejich účinek. Bezpečné analgetikum, které ideálně blokuje COX-2 a syntézu prozánětlivých prostaglandinů, zatímco COX-1 neinhibuje vůbec, je selektivní inhibitor COX-2 (*meloxicam*, *nimesulid*), vyznačující se výrazně nižším rizikem rozvoje závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků (17,18).

Léčba NSAID může vyvolávat různé dyspeptické obtíže a léze žaludeční sliznice, souborně označované jako NSAID gastropatie. V posledních letech se také v souvislosti s podáváním retardovaných lékových forem NSAID, které se rozpouštějí až v tenkém střevě, popisuje i NSAID enteropatie. Mohou se také objevit poruchy ledvinných funkcí až nefropatie, krvácivé stavy, provokace bronchokonstrikce, alergické reakce, hepatopatie nebo poruchy krvetvorby. Rovněž v souvislosti s uvedením COX-ibů do klinické praxe jsou diskutovány některé specifické nežádoucí účinky. Nejvíce pozornosti je věnováno otázce zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod, což je předmětem aktuálně probíhajících klinických studií.

Ostatní modality léčby endometriózy

Imunomodulační léčba (rheologika, vasodilatancia) ovlivňuje produkci zánětlivých mediátorů, velikost ložisek

Obr. 1 Mechanismus účinku NSAID



ETRS a jejich vaskularizaci, **alternativní léčba** zahrnuje reflexologii, akupunkturu, homeopatii, metody tradiční čínské medicíny nebo bylinné kúry. Vzhledem k chronické a recidivující povaze onemocnění se zdá být prospěšné rozšířit terapeutické možnosti ETRS o tyto nutriční a doplňkové terapie, které zlepšují symptomy bolesti.

Závěr

Endometrióza je podle posledních teorií onemocnění různorodé a systémové, které vzniká na podkladě patologického stavu imunitního systému a na kterém se podílí i složka genetická.

V současné době neexistuje možnost trvalého vyléčení endometriózy. Podle nedávného sdělení Americké společnosti pro reprodukční medicínu (American Society for Reproductive Medicine) by „endometrióza měla být posuzována jako chronické onemocnění, vyžadující celoživotní terapeutický plán, mající za cíl maximální využití farmakologického přístupu a omezení opakovaných chirurgických procedur“ (19). Zvolená léčba by dále měla být založena na konkrétních příznacích a potřebách každé pacientky.

Literatura

- Goldstein DP, de Cholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescent. J Repris Med. 1980;24:251-256
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4:CD001300
- 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 cyclic pill regimen. Fertil Steril. 2003;80:560-563
- Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. Fertil Steril. 1997;68:393-401
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic

- pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:396–401
6. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2006;21:248–256
 7. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update.* 2003;9:387–396
 8. Physician Information. Depo-subQ provera 104 medroxyprogesterone acetate injectable suspension 104 mg/0.65 mL.
 9. Stekking E, van der Linden PJ. A levonorgestrel-containing IUD for the treatment of endometriosis. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007 Oct 27;151(43):2372-6
 10. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gen Based Med.* 2001;10:137–162
 11. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla AA. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;4:CD000068
 12. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod.* 1994;9(2):188-191
 13. Olivennes F, Fanchin R, Bouchard P. The single or dual administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in an in vitro fertilization-embryo-transfer program. *Fertil Steril.* 1994;62(3):468-476
 14. Chabbert-Buffet N, Merudi G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone modulators and progesterone antagonists: mechanism of action and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(3):293-307
 15. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;337:1641–1647
 16. Sirois J, Richards JS. Purification and characterisation of a novel, distinct, isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem.* 1992;267:6382–8
 17. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* *JAMA.* 2000;284(10):1247–55
 18. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group.* *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520–8
 19. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90:S260–S269