

Endometrioza – leczenie

Endometriosis – therapy

Alicja Bednarowska-Flisiak, Małgorzata Bińkowska, Romuald Dębski

Leczenie endometriozy jest niejednokrotnie nieskuteczne, bądź po okresie spektakularnej poprawy dochodzi do nawrotu dolegliwości bólowych w miednicy małej. Obecnie stosowane sposoby postępowania obejmują leczenie chirurgiczne, leczenie farmakologiczne lub połączenie obu tych metod. Szeroko rozpowszechnione jest wykonywanie laparoskopii diagnostyczno-leczniczej, zwłaszcza gdy kobieta pragnie zajść w ciążę. Leczenie chirurgiczne pozwala ocenić precyzyjnie zaawansowanie endometriozy, usunąć jej ogniska oraz dostarcza niezbędnego materiału do weryfikacji histopatologicznej. Nie ma zgodności co do korzyści płynących z pooperacyjnego uzupełniającego leczenia farmakologicznego. W pierwszym roku po zabiegu operacyjnym szanse na zajście w ciążę są największe. Nawrót endometriozy sięga 20% w ciągu 5 lat. W porównaniu z laparotomią laparoscopia jest równie skuteczna, a zmniejsza koszty leczenia i skraca okres niezdolności do pracy. Stosowanie niskodawkowej złożonej tabletki antykoncepcyjnej w sposób ciągły i niesteroidowych leków przeciwzapalnych zalecane jest jako leczenie I rzutu w przypadku nasilonych dolegliwości bólowych w miednicy małej, po wnikliwej diagnostyce różnicowej. Leczenie farmakologiczne endometriozy obejmuje podawanie danazolu, progestagenów lub analogów GnRH. Skuteczność tych leków jest podobna, różnią się one jednak istotnie ceną i nasileniem możliwych objawów ubocznych. W badaniach klinicznych znajdują się liczne substancje immunomodulujące i przeciwzapalne, które w świetle badań mogących wyjaśnić etiopatogenezę endometriozy mogą w przyszłości zasadniczo zmienić model terapii. Rozważane jest również stosowanie inhibitorów aromatazy i preparatów SERM.

Słowa kluczowe: endometrioza, danazol, progestageny, aGnRH, laparoscopia

(Przegląd Menopauzalny 2004; 3: 11–15)

Nie istnieje leczenie przyczynowe endometriozy. Wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, czy to na drodze farmakologicznego stłumienia ognisk endometriozy, czy ich chirurgicznego usunięcia, nie gwarantują całkowitego ustąpienia objawów. W obu przypadkach obserwowane są nawroty już po roku od zakończenia leczenia. Problemy z oceną efektywności leczenia wynikają m.in. z trudności zmierzenia tak subiektywnego odczucia, jakim jest ból. Obserwacja zachowania się ognisk endometrialnych jest również kontrowersyjna, ponieważ wiadomo, że nie ma korelacji pomiędzy liczbą czy wielkością implantów a objawami choroby.

Do chwili obecnej nie opublikowano żadnego prospektywnego, randomizowanego badania porównującego skuteczność terapii chirurgicznej i farmakologicznej.

Wybór sposobu leczenia w pierwszej kolejności zależy od planów prokreacyjnych pacjentki. Jeśli kobieta w najbliższym czasie planuje macierzyństwo, wskazana jest laparoscopia i leczenie chirurgiczne, jako że wszystkie stosowane w endometriozie leki uniemożliwiają zajście w ciążę. Wydaje się także, że leczenie chirurgiczne poprawia wyniki leczenia u kobiet z przewlekłym bólem w miednicy mniejszej i niepłodnością, choć istnieją sprzeczne doniesienia co do skuteczności

Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. Romuald Dębski



takiego postępowania w leczeniu samej niepłodności. Marcoux i wsp. na podstawie badania przeprowadzonego w grupie 341 kobiet z minimalnym lub małym zaawansowaniem endometriozy stwierdzili wyraźną poprawę wskaźników płodności [1]. W analogicznym badaniu przeprowadzonym przez *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi* nie potwierdzono tych wyników [2]. Leczenie chirurgiczne polecane jest także w przypadku torbieli endometrialnych jajnika i głębokiej endometriozy przegrody odbytniczo-pochwowej, jako że te rodzaje zmian bardzo słabo poddają się leczeniu farmakologicznemu.

Laparoskopia służy potwierdzeniu rozpoznania endometriozy (ocena histopatologiczna wycinków) oraz usunięciu zmian chorobowych. Najnowsze techniki umożliwiają takie powiększenie obrazu, że można usunąć ogniska o średnicy 180 μ . W sytuacji trudności technicznych, wynikających z rozległości zmian czy też wątpliwości co do ich charakteru, uzasadnione jest wykonanie laparotomii. Laparotomia pozwala na dokładne badanie palpacyjne, w tym ocenę przestrzeni pozaozrownowej i ścian jelit. Małe zmiany mogą być wykwalne, natomiast niejednokrotnie są niewidoczne.

Podjęwane próby klasyfikacji zaawansowania endometriozy nie zostały dotychczas zakończone sukcesem. Jednym z istotnych powodów jest subiektywizm operującego chirurga.

Jedynym randomizowanym, kontrolowanym *placebo* badaniem, oceniającym efektywność terapii chirurgicznej w leczeniu bólu związanego z endometriozą, jest praca Suttona i wsp. [3]. Pacjentki z chorobą w stopniu I–III podzielono na 2 grupy. W pierwszej zastosowano typowe leczenie chirurgiczne (waporyzację laserową, usuwanie zrostów, przecięcie nerwów krzyżowo-maciczych), a w drugiej przeprowadzono jedynie laparoskopię diagnostyczną. Po 6 mies. w I grupie poprawę zanotowano u 62,5% pacjentek, w drugiej jedynie u 22%. Niefortunne okazało się objęcie obserwacją także kobiet, u których wykonano przecięcie nerwów krzyżowo-maciczych (*laparoscopic uterosacral nerve ablation* – LUNA), co utrudniło rzeczywistą ocenę skuteczności leczenia chirurgicznego. Po przeprowadzeniu dodatkowego badania wykazano, że dodanie tej procedury nie poprawia efektów leczenia [4]. Podobnie rzecz się ma z neurektomią przedkrzyżową, która dodatkowo może powodować wiele działań ubocznych. Opierając się na tych danych ustalono, że nie ma uzasadnienia dla rutynowego stosowania tych dodatkowych zabiegów.

Istnieje wiele różnych technik chirurgicznych, pozwalających zniszczyć ogniska endometrialne. Część badaczy uważa, że korzystniejsze jest ich wycinanie, niż koagulacja bądź ablacja laserowa [5]. Do tej pory jednakże nie przeprowadzono żadnych dobrze udokumentowanych prac porównawczych. Część badaczy

uważa, że przy pierwszej laparoskopii należy zniszczyć tak wiele ognisk endometriozy [6], jak tylko to możliwe, inni skłaniają się ku opcji ostrożniejszego działania, szczególnie jeśli endometrioza występuje w rejonie wielkich naczyń, moczowodów lub jelit [7]. Wszyscy podkreślają konieczność następnego leczenia farmakologicznego, które opóźnia nawrót dolegliwości bólowych.

Istotnym problemem pojawiającym się przy okazji rozważań nad zakresem leczenia operacyjnego jest kwestia przemiany nowotworowej ognisk endometriozy. Częstość tego procesu oceniana jest na 0,7–1,0% [8]. Może on dotyczyć wszystkich lokalizacji, jednakże najczęściej, bo aż w 80% występuje w jajniku. Uważa się, że 15–20% raków endometrioidalnych jajnika powstało na podłożu wcześniej istniejącej endometriozy [9]. Mając to na uwadze zdecydowano, że w przypadku torbieli endometrialnych pierwszeństwo ma postępowanie chirurgiczne oraz, że zastosowane techniki powinny pozwolić na pobranie tkanki do badania histopatologicznego.

Leczenie farmakologiczne oparte jest na założeniu, że przebieg endometriozy zależny jest od stanu hormonalnego organizmu. Już dawno temu zauważono, że 2 stany fizjologiczne łagodzą objawy choroby – są to ciąża i menopauza. Sztucznie wywołwana za pomocą odpowiedniej terapii pseudociąża (progestageny, doustne tabletki antykoncepcyjne) lub pseudomenopauza (pochodne androgenów, analogi GnRH) stały się na wiele lat podstawą leczenia endometriozy. Bardzo skuteczne okazały się też niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs), mimo że bezpośrednio nie wpływają one na ogniska endometriozy. Wybór sposobu leczenia uzależniony jest głównie od tolerancji pacjentki na występujące działania uboczne oraz od kosztów terapii.

Stosowane od dawna doustne środki antykoncepcyjne są dobrze tolerowane i niezbyt kosztowne. Empirycznie są używane jako leczenie pierwszego rzutu. Opublikowano wiele prac dotyczących ich stosowania w endometriozie, ale tylko jedna z nich jest pracą prospektywną randomizowaną [10]. Porównywano w niej skuteczność stosowanej przez 6 mies. terapii niskodawkową tabletką antykoncepcyjną, podawaną cyklicznie i analogami GnRH u kobiet z laparoskopowo potwierdzoną endometriozą. Stwierdzono podobną skuteczność obu leków w zwalczaniu dyspareunii i bólu brzucha niezwiązanego z miesiączką. *Dysmenorrhea* nieco lepiej poddawała się leczeniu analogami GnRH. Obecnie uważa się, że szczególnie skuteczny jest ciągły sposób podawania niskodawkowej tabletki antykoncepcyjnej, co gwarantuje lepszą supresję endometrium [11]. Niestety, u ponad 10% kobiet występują działania niepożądane, głównie pod postacią nieregularnych krwawień.

Jeśli podczas 3-miesięcznego stosowania w sposób ciągły niskodawkowej tabletki antykoncepcyjnej oraz



niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie uzyskuje się poprawy, należy pomyśleć o bardziej agresywnym postępowaniu.

Stosowanym od lat 70. i sprawdzonym lekiem jest danazol. Ten syntetyczny androgen hamuje owulację, obniża stężenie estrogenów i powoduje atrofię endometrium. Przeprowadzono kilka prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych *placebo* prób klinicznych, gdzie udowodniono jego skuteczność w dawce 600 mg/dobę [12, 13]. Przez wiele lat był on *złotym standardem* leczenia endometriozy. Niestety, stosowanie danazolu obarczone jest znacznymi działaniami ubocznymi, wynikającymi głównie z jego androgennego działania [14]. Są to trądzik, tłusta cera, przyrost masy ciała, zatrzymywanie wody, hirsutyzm, uderzenia gorąca, niski głos, niekorzystne zmiany w profilu lipidowym. 40% pacjentek ma nieregularne krwawienia, 20% doświadcza zmienności nastroju. Podkreślić też należy bezwzględną konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji barierowej, gdyż danazol jest teratogenem.

Równie skutecznymi, a znacznie tańszymi lekami są progestageny. Najpowszechniej stosowany jest octan medroksyprogesteronu w dawce 50–100 mg/dobę. Wywołuje on atrofię i pseudodoczesną przemianę endometrium. W dwóch prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych *placebo* próbach klinicznych 100 mg/dobę octanu medroksyprogesteronu było równie skuteczne, jak 600 mg/dobę danazolu, a dawało mniej objawów niepożądanych [15, 16]. Inną drogą podania octanu medroksyprogesteronu jest domięśniowa forma *depot*, której skuteczność w leczeniu endometriozy również została udowodniona [17]. Stosowanie wysokich dawek progestagenów wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Najczęstsze są nieregularne krwawienia. Obserwuje się także przyrost masy ciała, zatrzymywanie wody, tkliwość piersi, zmiany nastroju. Niedogodnością związaną ze stosowaniem formy depot jest długi (6–9 mies.) okres powrotu do regularnych cykli miesięcznych po zakończeniu terapii.

Przeprowadzono wiele badań z różnymi progestagenami, z których jedne okazały się nieskuteczne, np. dydrogesteron, zaś skuteczność innych jest problematyczna. Ciekawym pomysłem jest próba zastosowania wkładki wewnątrzmacicznej z lewonorgestrellem [18, 19]. Miejscowe wysokie stężenie progestagenu miałyby być odpowiedzialne za wysoką skuteczność leczenia i mniejsze działania niepożądane. Wydaje się, że wkładka z lewonorgestrellem mogłaby być skuteczna u kobiet z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej.

Analogi GnRH po początkowym wyrzucie gonadotropin dramatycznie obniżają stężenie estrogenów w organizmie kobiety, powodując stan farmakologicznej czynnościowej owarietomii. Podobnie jak danazol i wysokie dawki progestagenów, powodują znaczne zmniejszenie lub zanik miesiączek. Preparaty aGnRH różnią się od siebie drogą podania (leuprolid – domię-

śniowa, nafarelina – donosowa, goserelina – podskórna), nie różnią się skutecznością działania. Efektywność przeciwbólowego leczenia analogami GnRH zbadano w dwóch randomizowanych, prospektywnych próbach kontrolowanych *placebo* [20, 21], gdzie wykazano znaczną poprawę w grupie kobiet stosujących analogi. Wiele razy badano te preparaty w porównaniu z danazolem i nie wykazano istotnych różnic w skuteczności leczenia. Różnicę stanowią za to objawy niepożądane, które jedynie w przypadku analogów można zniwelować, nie przerywając terapii. Wynikające z hipostrogenizmu uderzenia gorąca, bezsenność, suchota w pochwie, bóle kostno-stawowe, drażliwość, zaburzenia lipidowe, zmniejszenie masy kostnej podają się leczeniu substytucyjnemu. Uważa się, że estrogeny mają różny próg działania w różnych tkankach. Otóż taki próg dla uderzeń gorąca i utraty masy kostnej jest niższy niż próg niezbędny do stymulacji wzrostu tkanki endometrialnej. Dodanie małych dawek estrogenów mogłoby zapobiec działaniom niepożądanym, nie niwelując leczniczego działania analogów. Przebadano wiele modeli takiej terapii. Wydaje się, że najskuteczniejsze są dwuskładnikowe preparaty, stosowane w hormonalnym leczeniu zastępczym z dodatkową podażą wapnia. W trakcie takiej terapii bardzo ważne jest monitorowanie profilu lipidowego, jako że zbyt duża dawka progestagenów w terapii substytucyjnej może nasilać niekorzystny wpływ analogów.

Lekami niezarejestrowanymi do leczenia endometriozy, niemniej już od pewnego czasu z powodzeniem stosowanymi w leczeniu niepłodności są antagoniści GnRH. Preparaty te również wywołują hipostrogenizm, jednakże nie powodują początkowego wyrzutu gonadotropin i związanego z tym, a obserwowanego w wielu badaniach, nasilenia dolegliwości bólowych w 1. mies. leczenia analogami GnRH. Skuteczność tych preparatów w leczeniu endometriozy potwierdzono u zwierząt. Niestety, nie opublikowano jeszcze wyników żadnych prób klinicznych, przeprowadzonych u kobiet. Początkowo niedogodnością stosowania ww. preparatów była konieczność częstego podawania podskórno (obecnie w badaniach klinicznych są preparaty doustne).

Wraz z rozwojem badań nad patogenezą endometriozy pojawiają się nowe pomysły, dotyczące różnych sposobów leczenia. Najbardziej obiecujące są próby zastosowania inhibitorów aromatazy oraz immunomodulatorów. Wyniki badań z tymi pierwszymi są zachęcające, ale wydaje się, że inhibitory aromatazy znajdą główne zastosowanie u kobiet po menopauzie. Jajniki u kobiety w wieku rozrodczym są odporne na działanie nawet selektywnych inhibitorów aromatazy III generacji (anastrozol, letrozol). Obniżenie stężenia E_2 powoduje bowiem wzrost wydzielania FSH i LH, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu wytwarzania przez jajnik E_2 i androstendionu. Wśród czynników wpływających na odpowiedź immunologiczną badane są m.in. interleuki-



na-12, interferon alfa, loxorybina, lewamizol, a także pentoksyfilina, której skuteczność wykazano w próbach na zwierzętach oraz w małym badaniu u kobiet z niepłodnością wywołaną przez endometriozę [22–24]. Pentoksyfilina jest pierwszym lekiem przeciwzapalnym, który nie tylko zmniejsza wytwarzanie cytokin, ale również osłabia ich działanie zapalne, co prowadzi do regresji ektopowego endometrium, bez wywoływania stanu hipostrogenizmu. Pewne nadzieje budzą też preparaty z grupy SERM, np. raloksyfen, którego supresyjny wpływ na endometrium jest intensywnie badany [8]. Jednak u kobiet przed menopauzą raloksyfen nie hamuje owulacji, zwiększa stężenie estrogenów i wykazuje słabe działanie antyestrogenne w endometrium.

Podsumowując rozważania nad leczeniem endometriozy należy stwierdzić, iż dopóki nie będziemy znali odpowiedzi na pytanie, jak dochodzi do powstania tej choroby i czym ona tak naprawdę jest, nie będziemy dysponowali również odpowiednimi środkami do jej zwalczania. Leczenie objawowe wymaga jeszcze wielu badań, szczególnie kwestia wyboru leczenia chirurgicznego czy farmakologicznego. Dość dobrze udokumentowany jest sposób leczenia zachowawczego. Pracująca

w Stanach Zjednoczonych grupa ekspertów i lekarzy praktyków ustaliła algorytm postępowania w przypadku leczenia zachowawczego. Podkreśla się ogromne znaczenie dobrze zebranego wywiadu lekarskiego i badania ginekologicznego, zwłaszcza wykonywanego w trakcie miesiączki. Jeśli nie stwierdza się obecności guza w miednicy mniejszej, a uzyskane dane wyraźnie sugerują możliwość istnienia endometriozy, należy wdrożyć terapię lekami pierwszego rzędu, jakimi są niesteroidowe leki przeciwzapalne i niskodawkowa tabletkowa antykoncepcyjna, podawana w sposób ciągły. Jeśli efekt przeciwbólowy nie został osiągnięty, należy zastanowić się nad laparoskopią diagnostyczną (ewentualnie jednocześnie leczniczą), bądź lekami II rzutu, stosowanymi co najmniej przez 6 mies. Do dyspozycji mamy 3 równie skuteczne, ale zróżnicowane pod względem ceny i rodzaju działań niepożądanych preparaty – danazol, progestageny i analogi GnRH. Jedynie w przypadku tych ostatnich można jednocześnie zastosować terapię substytucyjną niwelującą objawy uboczne terapii. Jeśli wybrana została opcja leczenia chirurgicznego, istotne jest zastosowanie następowego podtrzymującego leczenia farmakologicznego przez co najmniej 6 mies.

Summary

Endometriosis is an unpredictable, aggressive and invasive disease. Frequently there is no correlation between the severity of endometriosis and chronic pelvic pain. In addition the measurement of the pain is difficult to estimate. There have been no published clinical trials that have compared directly surgical and medical therapy for chronic pelvic pain and endometriosis. The adhesive disease is best treated by surgery especially in cases of infertility. Near contact laparoscopy may identify very small lesions, remove them and give histological confirmation which is a standard for research study. Following initial laparoscopy the use of medical treatment prior to final surgery is helpful. Postoperative use of hormones is controversial. Different surgical treatment must be individualized. In 0.7-1.0% endometriosis may undergo malignant transformation therefore the identification of suspected loci is necessary. Medical therapy for dysmenorrhea and dyspareunia is successful but the recurrence rate is high. Hormonal therapy has to suppress the ovarian steroids and induce a hypoestrogenic state. It includes combined oral contraceptives, progestogens, danazol and GnRH agonists. These various drugs are comparable in terms of efficacy, but different in costs and side effects. Among the novel potential candidate drugs immunomodulators and anti-inflammatory agents are under research in animal models. Other types of drugs (aromatase inhibitors and SERM) are also currently tested.

Key words: endometriosis, danazol, progestins, aGnRH, laparoscopy

Piśmiennictwo

1. Marcoux S, Maheux R, Canadian Collaborative Group of Endometriosis. *Laparoscopic surgery in infertile women with minima for mild endometriosis*. N Engl J Med 1997; 337: 217-22.
2. Parazzini F. *Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women A randomized trial*. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. Hum Reprod 1999; 14: 1332-4.
3. Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N, et al. *Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal mild, and moderate endometriosis*. Fertil Steril 1994; 62: 696-700.
4. Sutton C. *A prospective, randomized, double-blind controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis*. Gynaecol Endosc 2001; 10: 217-22.



5. Redwine DB. *Should laser vaporization and electrocoagulation of endometriosis be banned?* The 4th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Berlin, Germany 24-27 April 2003.
6. Donnez J, Nisolle M, Karaman Y, et al. *CO₂ laser laparoscopy in peritoneal endometriosis and in ovarian endometrial cyst.* J Gynecol Surg 1989; 5: 361-66.
7. Martin DC, O'Conner DT. *Surgical management of endometriosis-associated pain.* Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 151-62.
8. Vignali M. *Endometriosis. Novel etiopathogenetic concepts and clinical prospectives.* Fertil Steril 2002; 78: 733-9.
9. Batt RE, Wheeler JM. *Endometriosis surgical considerations.* In: HuntRB, editors. *Atlas of female infertility surgery.* St. Louis Mosby-Year Book; 1992. p. 405-21.
10. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. *A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis.* Fertil Steril 1993; 60: 75-9.
11. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. *Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis.* Fertil Steril 2002; 77: 52-61.
12. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, et al. *Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis.* Gynecol Endocrinol 1987; 1: 13-23.
13. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. *Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery.* Gynecol Endocrinol 1987; 1: 363-71.
14. Mahutte NG. *Medical management of endometriosis-associated pain.* Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 130-50.
15. Stratton P. *Location, color, size depth and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery.* Fertil Steril 1995; 65: 299-304.
16. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, et al. *The diagnosis of endometriomas using color Doppler energy imaging.* Hum Reprod 1998; 13: 1691-5.
17. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. *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.
18. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. *A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis a pilot study.* Fertil Steril 1999; 72: 505-8.
19. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis.* Fertil Steril 2001; 75: 485-8.
20. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. *Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis a randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Lupron Study Group. Fertil Steril 1990; 54: 419-27.
21. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, et al. *Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis.* Fertil Steril 1998; 69: 702-8.
22. Nothnick WB, Curry TE, Vernon MW. *Immunomodulation of rat endometriotic implant growth and protein production.* Am J Reprod Immunol 1994; 31: 151-62.
23. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, et al. *Immunomodulation in the treatment of endometriosis-associated subfertility use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgically induced endometriosis in a rodent model.* Fertil Steril 1991; 56: 975-9.
24. Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. *Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis a pilot randomized clinical trial.* Hum Reprod 1997; 12: 2046-50.

Adres do korespondencji

Klinika Położnictwa i Ginekologii
Centrum Medycznego
Kształcenia Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa

