

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Описаны клинические исследования медикаментозного и хирургического методов лечения эндометриоза. Несмотря на то что эндометриоз был описан еще в XIX в., полностью причины его появления и распространения не изучены. Также многие вопросы относительно методов лечения остаются далекими от решения. В связи с хроническим и часто рецидивирующем характером течения заболевания Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур». Таким образом, лечение эндометриоза должно быть не только комплексным, но и адаптированным под особенности организма каждой женщины.

Ключевые слова:

эндометриоз
гонадотропин-рилизинг-гормоны
диеногест
комбинированные оральные контрацептивы
лапароскопия

Эндометриоз – это эстрогензависимое доброкачественное заболевание, при котором эндометриальная строма и железы, часто с фиброзным компонентом, расположены за пределами матки. Существуют три основные формы эндометриоза: поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, при котором глубина инвазии превышает 5 мм, и эндометриоидные кисты (эндометриомы). Эндометриоз – заболевание, которое негативно влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста за счет болевого синдрома и бесплодия, встречающегося в 50% случаев [1]. Частота встречаемости точно не установлена в основном из-за отсутствия специфических симптомов, а также вследствие того, что только лапароскопия с гистологической верификацией является самым надежным диагностическим тестом. Несмотря на то что эндометриоз был описан еще в XIX в., полностью причины его появления и распространения не изучены. Также многие вопросы относительно методов лечения остаются далекими от решения. В связи с хроническим и часто рецидивирующим характером течения заболевания Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур» [2]. План лечения должен быть индивидуальным в зависимости от симптомов эндометриоза, распространя-

ненности патологического процесса, желания иметь детей, возраста, опыта хирурга, побочных эффектов препаратов и хирургического лечения и т. д.

Возможны следующие методы лечения эндометриоза:

- симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- гормональное лечение: гестагены, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в циклическом или пролонгированном режиме, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), даназол, ингибиторы ароматазы;
- хирургическое лечение:
 - консервативное (органосохраняющее) – с сохранением матки и ткани яичников;
 - радикальное – с удалением матки и, возможно, яичников;
- комплексное лечение: сочетание медикаментозной терапии до и/или после хирургии.

Лапароскопия, бесспорно, является «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза, позволяет коагулировать или иссекать гетеротопии и спайки и, таким образом, если не предотвратить, то как минимум значительно отсрочить рецидив болезни. Полное удале-

Эндометриоз – заболевание, которое негативно влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста за счет болевого синдрома и бесплодия, встречающегося в 50% случаев

ние всех очагов эндометриоза не всегда возможно технически. В то же время нередки интраоперационные осложнения, связанные с повреждением нижних отделов кишечника и мочеполового тракта, инфекционные осложнения и формирование послеоперационных спаек, иногда более выраженных, чем до операции. Преимущества и недостатки медикаментозной терапии приведены в таблице [3].

НПВП часто применяются женщинами для купирования болевого синдрома, однако клинические исследования крайне скучны. Главным сдерживающим фактором длительного использования НПВП являются побочные эффекты, такие как язва желудка и ановуляторный эффект при применении в середине менструального цикла [4, 5]. Наиболее часто в клинической практике для лечения эндометриоза используются агонисты ГнРГ, даназол и некоторые прогестины. По сравнению с эуторическим эндометрием, эндометрий в имплантатах синтезирует больше простагландинов, эстрогенов и провоспалительных цитокинов, это приводит к пролиферации и инфильтративному росту, обусловливая боль. Более того, повышенная активность ароматазы потенцирует синтез циклоксигеназы 2-го типа и выработку простагландина E2, который усиливает синтез эстрогенов. Таким образом, любой препарат, снижающий синтез эстрогенов в яичниках, негативно влияет на этот патогенетический механизм и снижает эндометриоз-ассоциированную боль. Поэтому имеет значение тот уровень эстрогенов, который достигается при подавлении овуляции и снижении уровня эстрогенов, поскольку в ответ на снижение уровня эстрогенов могут возникнуть симптомы, сходные с таковыми при климактерическом синдроме, а также возможно влияние на минеральную плотность костной ткани.

КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. R. Vercellini et al. полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза [6]. В состав большинства КОК входит этинилэстрадиол, значительно более активный, чем эстрадиол. В настоящее время высказываются опасения, что этинилэстрадиол может поддерживать локальную гиперэстрогению в гетеротопиях, таким образом, «подстегивая» эндометрий. Хотя КОК не входят в протоколы

лечения эндометриоза во многих странах, тем не менее их используют долгое время при необходимости в контрацепции у таких больных. Также КОК не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза, хотя и указаны во многих национальных руководствах и стандартах лечения. Возможно применение непероральных эстрогенпрогестероновых контрацептивов, однако этот вопрос изучен недостаточно.

Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур»

Даназол – это андрогенный стероидный препарат, достаточно эффективный при лечении эндометриоза. По данным исследований, более 80% пациенток отмечают исчезновение или значительное ослабление боли [7–9], но его применение ограничено частыми побочными эффектами: влиянием на липидный профиль, прибавкой массы тела, отечностью, усилением секреции сальных желез и акне, сухостью во влагалище, приливыми, гирсутизмом, гепатотоксичностью и атрофией молочных желез. Пероральные, парентеральные, внутриматочные контрацептивы или прогестины в виде имплантатов используются в течение десятилетий с различной доказательной базой. Однако для достижения терапевтического эффекта зачастую необходимо переходить на более высокие дозировки по сравнению с другими показаниями для их применения, что, конечно, увеличивает частоту побочных реакций (прибавка массы тела, андрогенные эффекты и сердечно-сосудистые осложнения) [7, 10].

Отдельного внимания заслуживает препарат диеногест (Визанна, Bayer, Германия), который рекомендован в качестве монотерапии эндометриоза в Европе, Японии и др. Он представляет собой синтетический пероральный прогестин с выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюокортикоидной и минералокортикоидной активности. Механизм действия на эндометриоидные гетеротопии многофакторный. Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к снижению синтеза эстрадиола в рамках «терапевтического окна», что может предотвращать прогрессирование эндометриоза. При продолжительном применении вызывает гипоэстрогению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани [11]. При этом уровень гипоэстрогении не столь критично низок, поэтому не возникает симптомов, характерных для дефицита эстрогенов (приливов и т. д.), а также не отмечается снижения минеральной плотности костной ткани. В эксперименте на животных также показано, что диеногест

Таблица. Лекарственная терапия болевого синдрома при эндометриозе [3]

Преимущества
Отсутствие хирургических осложнений
Отсутствие риска формирования послеоперационных спаек
Воздействие на гетеротопии, невидимые при хирургической процедуре
Недостатки
Побочные эффекты препаратов
Высокий риск рецидива после отмены
Отсутствие эффекта на существующие спайки
Отсутствие эффекта на эндометриоидные кисты
Происходит подавление овуляции, что предотвращает наступление беременности
Не влияет на бесплодие

вызывает апоптоз гранулезных клеток яичников [12]. В исследованиях на животных показано следующее влияние диеногеста: подавление пролиферации, ангиогенеза и противовоспалительный эффект диеногеста [13, 14].

НПВП часто применяются женщинами для купирования болевого синдрома, однако клинические исследования крайне скучны. Главным сдерживающим фактором длительного использования НПВП являются побочные эффекты, такие как язва желудка и ановуляторный эффект при применении в середине менструального цикла

Рандомизированное клиническое исследование показало, что перорально принимаемый диеногест более эффективен по сравнению с плацебо, уменьшая боль при подтвержденном эндометриозе [15]. В исследованиях, сравнивающих прием диеногеста длительностью 16 и 24 нед. вместе с агонистами ГнРГ у пациентов с эндометриозом и прием агонистов ГнРГ, получены сопоставимые результаты по уменьшению боли по баллам и по классификации эндометриоза rAFS при повторной лапароскопии [16]. Другое рандомизированное исследование, сравнивающее агонисты ГнРГ и диеногест, предлагают последний как сопоставимый по эффективности, но более безопасный и лучше переносимый, что связано с меньшей гипоэстрогенией, меньшими изменениями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и маркеров костной резорбции [17].

Пациенткам, которым хирургически были удалены эндометриоидные кисты, послеоперационное лечение диеногестом 2 мг помогло предотвратить рецидив. Частота рецидивов после оперативного лечения эндометриом показало, что через 50 мес. после операции не отмечено ни одного случая рецидива эндометриомы при приеме диеногеста 2 мг. При этом рецидивы наблюдались примерно в 10% случаев при приеме КОК и у 38% при отсутствии противорецидивной терапии. Таким образом, по прошествии трех лет частота безрецидивных случаев в группе, получавшей диеногест 2 мг, составила 100%, в группе, получавшей диеногест 1 мг и КОК, – 91% и в группе, не получавшей лечение, – 65%. Данные по частоте безрецидивных случаев возникновения эндометриомы после хирургической операции представлены на рисунке [18].

Опубликованные клинические результаты исследования показали, что препарат продемонстрировал стабильное уменьшение болевого синдрома на протяжении всего времени его приема. Диеногест отличается хорошим профилем переносимости и безопасности, не оказывает неблагоприятного воздействия на липидный спектр крови и на инсулинерезистентность. Отмеченное снижение уровня эстрадиола подтверждает патогенетическую направленность действия на эндометриоидные очаги. Купирование болевого синдрома и снижение уровня кровопотери на фоне приема диеногеста являются фак-

торами, повышающими качество жизни женщин, страдающих эндометриозом [18, 19].

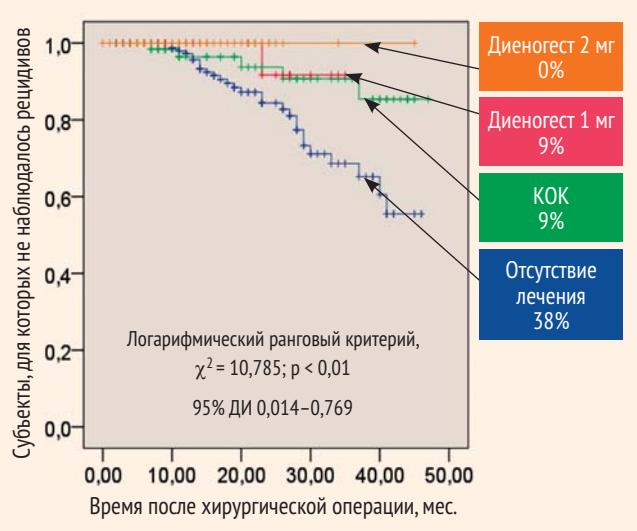
Общеизвестно, что самые эффективные методы снижения продукции эстрогенов – это двухсторонняя овариэктомия и применение агонистов ГнРГ. По понятным причинам удаление яичников в репродуктивном возрасте выполняется крайне редко. А частое и длительное применение агонистов ГнРГ ограничено в связи с высокой ценой и побочными эффектами, обусловленными гипоэстрогенией (аменорея, вазомоторные симптомы (80%), нарушение сна, приливы, урогенитальная атрофия (30%), головные боли (30%) и уменьшение МПКТ). Доказано, что применение ГнРГ увеличивает риск переломов спустя годы после приема препаратов. В 48-недельном рандомизированном исследовании показано, что при лечении агонистами ГнРГ в длительном режиме в сочетании с другими препаратами (add-back-терапия) качество жизни и эффективность сопоставимы с таковыми при применении КОК в непрерывном режиме [20]. Для выяснения оптимального длительного режима add-back-терапии было проведено большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Пациентки с эндометриоз-ассоциированной болью распределены на 4 группы:

1. Агонисты ГнРГ в дозе 3,75 мг в/м каждые 4 нед.
2. Агонисты ГнРГ и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).
3. Агонисты ГнРГ и малые дозы конъюгированного эстрогена 0,625 мг и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).
4. Агонисты ГнРГ и конъюгированный эстроген в высокой дозе (1,25 мг 1 р/сут) и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р/сут).

Всем пациенткам назначался кальций 1 000 мг/сут на весь срок лечения [21]. В результате данного иссле-

Рисунок. Частота безрецидивных случаев возникновения эндометриомы после хирургического вмешательства [18]



дования выяснилось, что женщины без add-back-терапии или с прогестином с добавлением 0,625 мг эстрогена или без него имели одинаковые показатели снижения тазовой боли. Добавление низких доз эстрогенов было более эффективно, чем высоких (1,25 мг). В группе с высокой дозой эстрогенов пациентки чаще прекращали лечение из-за боли, вероятно, в связи с тем, что это достаточная доза для поддержания роста и функционирования гетеротопий, что подтверждается и другими исследованиями [22]. МПКТ значимо уменьшается только в группе без add-back-терапии, в остальных группах различий в МПКТ до и после лечения выявлено не было. Вазомоторные симптомы были значительно снижены во всех группах с add-back-терапией. При отслеживании этих пациентов через 12 и 24 мес. после окончания лечения во всех группах симптомы были менее выраженные, чем через 8 мес. после начала активной терапии [23]. В случае когда невозможно проводить add-back-терапию стероидными препаратами, разработаны схемы снижения доз агонистов ГнРГ или увеличения интервала приема.

Следует отметить, что на данный момент препарат диеногест еще не зарегистрирован в США, что связано с правилами регистрации в стране. Первой линией терапии являются агонисты ГнРГ и прогестины (уровень доказательности IA). При непереносимости побочных эффектов применения высоких доз некоторых прогестинов предполагается использовать агонисты ГнРГ и низкие дозы эстрогенов и прогестина (уровень доказательности IIA). Конечно, оптимальный режим add-back-терапии еще предстоит выяснить, и нет сравнительных исследований препарата диеногест с агонистами ГнРГ в сочетании с поддерживающей терапией. Однако, возможно, в будущем в схемах лечения эндометриоза будет сочетание диеногеста и агонистов ГнРГ или их последовательное применение в зависимости от целей лечения и репродуктивных планов пациенток.

КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. P. Vercellini et al. полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза

В пользу этого говорит нерандомизированное исследование, проведенное в Японии, сравнивающее применение диеногеста в дозе 2 мг/сут 12 мес. с последовательным лечением агонистами ГнРГ 4–6 мес., после чего назначался диеногест 1 мг/сут [24]. Были получены обнадеживающие результаты; авторы заключают, что длительное применение диеногеста у женщин после лечения агонистами ГнРГ является обоснованным.

Необходимо признать, что в выборе терапии немаловажным фактором является стоимость, т. к. все расходы фактически ложатся на плечи женщины. Любая дли-

тельная схема, включающая в себя агонисты ГнРГ, очень затратна и должна быть обоснована с позиции эффективности и безопасности. В этом отношении выгодно отличается диеногест, побочные эффекты которого предсказуемы. Однако выраженный клинический эффект не позволяет пациенткам отказываться от лечения в подавляющем большинстве случаев. Тем не менее необходимы более масштабные исследования, направленные на оценку экономической целесообразности применения диеногеста.

Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к снижению синтеза эстрадиола в рамках «терапевтического окна», что может предотвращать прогрессирование эндометриоза.

При продолжительном применении вызывает гипоэстрогенению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани

Применение ингибиторов ароматазы – это новый многообещающий метод лечения эндометриоза. Эти препараты снижают локальный синтез эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях, к тому же ингибируют образование эстрогенов в яичниках, головном мозге и жировой ткани [25]. В эндометриоидных очагах простагландин E2 стимулирует гиперпродукцию ароматазы, что приводит к локальному синтезу эстрогенов из андрогенов. Эстрогены, в свою очередь, увеличивают синтез простагландина E2, обеспечивая положительную обратную связь. В нескольких описательных работах и одном рандомизированном исследовании ингибиторы ароматазы использовались для лечения тяжелых форм эндометриоза [25–33]. При систематическом обзоре этих исследований выяснилось, что ингибиторы ароматазы статистически значимо более выраженно снижают боль в сравнении с агонистами ГнРГ [34]. Важно знать, что ингибиторы ароматазы вызывают значительную потерю костной плотности при длительном применении и не могут назначаться в виде монотерапии у пременопаузальных женщин, т. к. вызывают мультифолликулярные изменения в яичниках за счет стимуляции фолликулостимулирующего гормона. В этом случае целесообразно сочетание с агонистами ГнРГ или эстроген-прогестины-выми контрацептивами [30]. В настоящий момент ингибиторы ароматазы не имеют зарегистрированных показаний в РФ для лечения эндометриоза.

Еще одним перспективным направлением в лечении эндометриоза является попытка минимизировать воспалительный компонент в гетеротопиях. Важная роль в генезе симптомов эндометриоза отводится привоспалительным цитокинам и активации оксидативного стресса, при этом происходит активация внутриядерного воспалительного медиатора NF- κ B (ядерный факторkapпа-энхансер легких цепей активированных В-клеток), который может поддерживать воспалительный ответ и стимулировать ангиогенез. Однако системати-

ческие обзоры не доказали целесообразность применения антагонистов фактора некроза опухоли-α [35] или пентоксифиллина [36] для лечения симптомного эндометриоза.

Общеизвестно, что самые эффективные методы снижения продукции эстрогенов – это двухсторонняя овариоэктомия и применение агонистов ГнРГ

Несмотря на то что существует уже достаточно много препаратов для медикаментозного лечения эндометриоза, ни один из них не может быть идеальным для

использования в течение всей жизни женщины. Женщина с эндометриозом – это сложный пациент для врача-гинеколога. Индивидуальный план ведения такой пациентки может включать в себя в ряде случаев (не всегда обязательно) хирургическое лечение, длительную медикаментозную терапию и подразумевать возможность выполнения репродуктивной функции, возможно, неоднократно.

В мире ведутся многочисленные клинические исследования, направленные на поиск новых препаратов для лечения эндометриоза, для специфической таргетной терапии. Нельзя забывать о том, что эндометриоз – это хроническое, рецидивирующее и прогрессирующее заболевание.



ЛИТЕРАТУРА

1. Holoch K.J., Lessey B.A. Endometriosis and infertility. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 53(2): 429–438.
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2008, 90: 260.
3. Попов А.А., Слободянок Б.А., Маннинкова Т.Н. и соавт. Медикаментозная терапия в лечение эндометриоза, *РМЖ*, 2014, 14, 1010.
4. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2005, 20(10): 2698–2704.
5. Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2:CD004753.
6. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*, 2011, 17(2): 159–170.
7. Telimaa S., Puolakka J., Ronnberg L., Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 1987, 1(1): 13–23.
8. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil. Steril.*, 1982, 37: 737.
9. Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. :CD000068.
10. Muneyyirci-Delale O., Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 1998, 43(1): 24–27.
11. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*, 2008, 73(2): 222–231.
12. Sasagawa S., Shimizu Y., Nagaoka T. et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hor-
- mone suppression in monkeys. *J. Endocrinol. Invest.*, 2008, 31(7): 636–641.
13. Mueck AO. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? *Gynaecol. Forum*, 2010, 15(2): 18–23.
14. Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum. Reprod.*, 2010, 25(11): 2851–2858.
15. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis associated pelvic pain: a 12 week, randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010, 151: 193–198.
16. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*, 2010, 70: 2073–2088.
17. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuproreotide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24 week, randomized, multicentre, openlabel trial. *Hum. Reprod.*, 2010, 25: 633–641.
18. Strowitzki T. et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2010, 151: 193–198. Petraglia F. et al. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285: 167–173.
19. Ota Y., Kurashiki, Japan. Postoperative treatments with progestins and prevention of endometriosis recurrence: effectiveness of dienogest and combined oral contraceptives (COCs), VIII International Congress on Reproductive Medicine, Jan, 2014.
20. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA et al. Randomized trial of leuproreotide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil. Steril.*, 2011, 95: 1568.
21. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuproreotide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group. *Obstet. Gynecol.*, 1998, 91: 16.
22. Hurst BS, Gardner SC, Tucker KE et al. Delayed oral estradiol combined with leuproreotide increases endometriosis-related pain. *JSLS*, 2000, 4: 97.
23. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99: 709.
24. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following
- gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, April 5, 2011.
25. Attar E., Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.*, 2006, 85: 1307.
26. Razzi S., Fava A., Sartini A. et al. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG*, 2004, 111: 182.
27. Takayama K., Zeitoun K., Gunby RT. et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil. Steril.*, 1998, 69: 709.
28. Ailwadi RK, Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2004, 81: 290.
29. Shippen ER, West WJ. Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil. Steril.*, 2004, 81: 1395.
30. Amsterdam LL, Gentry W., Jobanputra S. et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for Endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2005, 84: 300.
31. Heffler LA, Grimm C., van Trotsenburg M., Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2005, 84: 1033.
32. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG. et al. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod. Biomed. Online*, 2005, 11: 455.
33. Soysal S., Soysal ME, Ozer S. et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.*, 2004, 19: 160.
34. Nawathe A., Patwardhan S., Yates D. et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*, 2008, 115: 818.
35. Lu D., Song H., Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD008088.
36. Lu D., Song H., Li Y. et al. Pentoxyfylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 1:CD007677.