

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
Ústav porodní asistence

Mgr. Ivana Kautzová

Léčba bolesti u pacientek s endometriózou

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Kateřina Janoušková

Olomouc 2023

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila pouze uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 20. dubna 2023

podpis

PODĚKOVÁNÍ

Především děkuji paní Mgr. Kateřině Janouškové za odborné vedení, cenné rady, podněty a čas, které mi během psaní této práce věnovala. Děkuji také své rodině za to, že mě podporovali nejen při psaní této práce, ale po celou dobu studia.

Anotace

Typ práce:	Bakalářská práce
Téma práce:	Endometrióza
Název práce v ČJ:	Léčba bolesti u pacientek s endometriózou
Název práce v AJ:	Pain management in endometriosis patients
Datum zadání:	30.11.2022
Datum odevzdání:	20.4.2023
VŠ, fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav porodní asistence
Autor:	Mgr. Ivana Kautzová
Vedoucí:	Mgr. Kateřina Janoušková
Oponent:	

Abstrakt v ČJ: Přehledová bakalářská práce se zaměřuje na problematiku bolesti a její farmakologické a nefarmakologické léčby při endometrióze. Cílem práce bylo sumarizovat aktuální publikované informace o možnostech konzervativní léčby bolesti při endometrióze. Práce byla zpracována z dohledaných výzkumných studií z databází PubMed, Science Direct, ProQuest, Google scholar, Springer Link a EBSCO. Byla rozpracována do dvou dílčích cílů. Prvním bylo předložit aktuální dohledané poznatky o farmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze. Nejrozšířenějšími farmakologickými metodami jsou nesteroidní antiflogistika, kombinovaná hormonální antikoncepce a gestageny. Dále se využívají antagonisté a agonisté gonadotropin-releasing hormonu a inhibitory aromatázy. Byla popsána účinnost jednotlivých lékových skupin a jejich nejčastější nežádoucí účinky. Druhým dílčím cílem bylo předložit aktuální dohledané poznatky o nefarmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze. V práci jsou více rozebrány účinky

fyzioterapie, transkutánní elektrické nervové stimulace, kanabidiolu, mindfulness, jógy, akupunktury a léčby antioxidanty.

Abstrakt v AJ:

The review bachelor thesis is focused on the issue of pain and its pharmacological and non-pharmacological treatment in endometriosis. The aim of the thesis was to summarize current published informations on the options for conservative treatment of endometriosis-related pain. The thesis was compiled from research studies obtained from PubMed, Science Direct, ProQuest, Google scholar, Springer Link and EBSCO databases. It was elaborated into two partial goals. The first one was to present current research findings on pharmacological options for treating endometriosis-related pain. The most widespread pharmacological methods are non-steroidal antiphlogistics, combined hormonal contraception and progestogens. Gonadotropin-releasing hormone antagonists and agonists and aromatase inhibitors are also used. The effectiveness and the most common side effects were described for every drug class. The second partial goal was to present current findings on non-pharmacological options for treatment of endometriosis-related pain. The effects of physiotherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation, cannabidiol, mindfulness, yoga, acupuncture and antioxidant treatment are discussed in more detail in the thesis.

Klíčová slova v ČJ:

endometrióza, bolest, management, farmakologická léčba, nefarmakologická léčba

Klíčová slova v AJ:

endometriosis, pain, management, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment

Rozsah práce

60 stran/0 příloh

Obsah

ÚVOD	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI	9
2 BOLEST A ENDOMETRIÓZA	13
2.1 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA	17
2.2 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA	29
2.3 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ	40
ZÁVĚR	41
REFERENČNÍ SEZNAM	42
SEZNAM ZKRATEK	60

Úvod

Odhaduje se, že endometrióza postihuje 5 až 10 % žen v reprodukčním věku. Jedná se o onemocnění charakterizované přítomností endometriálních žláz a stromatu mimo děložní dutinu. Následný zánět a fibróza může vést k bolesti, neplodnosti a významnému zhoršení kvality života (Youngster a kol., 2013, s. 454).

Klinická manifestace endometriózy u různých žen může být odlišná. Jedná se o onemocnění s pestrou škálou symptomů. Proto nelze vytvořit léčebný postup, který by bylo možné úspěšně aplikovat na všechny nemocné. Toto onemocnění vyžaduje individualizovanou léčbu na základě klinického obrazu (Maddern a kol., 2020, s. 11).

Bolest a neplodnost jsou klinicky nejvýznamnějšími symptomy endometriózy. Bylo prokázáno, že bolest při endometrióze má dopad na kvalitu života ženy a zasahuje do oblastí jako jsou aktivity běžného denního života, společenský život, vzdělávání, kariéra, sexuální život, partnerské vztahy a duševní zdraví (Culley a kol., 2013, s. 626-637).

Na endometriózu neexistuje lék. Standardní léčba zahrnuje kombinaci změny životního stylu, hormonální a nehormonální medikamenty a také chirurgickou léčbu (Li a kol., 2023, s.1). V mnoha případech však tato léčba neposkytuje dostatečnou úlevu od bolesti a zlepšení kvality života nemocných. Proto ženy mnohdy vyhledávají i alternativní metody léčby (Hansen a kol., 2023, s. 2).

Jaké existují farmakologické a nefarmakologické metody léčby bolesti při endometrióze? Jaká je jejich účinnost? Mají tyto metody nějaké nežádoucí účinky?

Cílem bakalářské práce bylo sumarizovat aktuální publikované informace o možnostech konzervativní léčby bolesti při endometrióze. A to včetně hormonální a nehormonální farmakologické léčby a nefarmakologických možností léčby bolesti. Cíl práce byl dále specifikován dílčími cíli:

Cíl 1: Předložit aktuální dohledané poznatky o farmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze.

Cíl 2: Předložit aktuální dohledané poznatky o nefarmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze.

Jako vstupní literatura byly prostudovány následující publikace

EDI, Rina a Terri CHENG. Endometriosis: Evaluation and Treatment. American Family Physician[online]. 2022,106(4), 397-404 [cit. 2022-11-29]. ISSN 0002-838X. Dostupné z: databáze EBSCO

PILKA, Radovan a kol. Gynekologie.Praha: Maxdorf, 2017, 420 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-530-9

PROCHÁZKA, Martin.Porodní asistence.Praha: Maxdorf, 2020. Jesenius, 788 s. ISBN 978-80-7345-618-4

ROZTOČIL, Aleš a kol. Moderní gynekologie. Praha: Grada, 2011, 528 s. ISBN 978-80-247-2832-2

1 Popis rešeršní činnosti

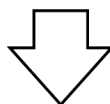
VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: endometrióza, bolest, farmakologická léčba, nefarmakologická léčba, alternativní medicína, komplementární medicína

Klíčová slova v AJ: endometriosis, pain, pain management, pharmacological management, non-pharmacological management, alternative medicine, complementary medicine

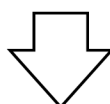
Jazyk: ČJ, AJ

Období: 2013 - 2023

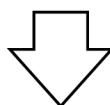


DATABÁZE

PubMed, Science Direct, ProQuest, Google scholar, EBSCO, Springer Link



Nalezeno 268 dokumentů

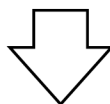


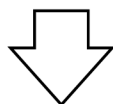
Vyřazující kritéria

Duplicitní články

Kvalifikační práce

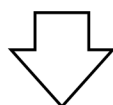
Články, které neodpovídaly cílům





SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

PubMed – 42 dokumentů
Science Direct – 34 dokumentů
ProQuest – 25
Google scholar – 17 dokumentů
EBSCO – 1 dokument
Springer Link – 1 dokument



SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

Actual Gynecology & Obstetrics – 1 dokument
Al-Azhar medical journal – 1 dokument
Alternative Therapies in Health and Medicine – 1 dokument
American Journal of Obstetrics and Gynecology – 2 dokumenty
Annals of King Edward Medical University – 1 dokument
Annals of Laboratory Medicine – 1 dokument
Annals of the New York Academy of Sciences – 1 dokument
Annals of Translational Medicine – 1 dokument
Annual Review of Psychology – 1 dokument
Archives of Gynecology and Obstetrics - 3 dokumenty
Archives of Toxicology – 1 dokument
Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology - 1 dokument
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology – 1 dokument
Biochemical Pharmacology – 1 dokument
BMC Women's Health – 2 dokumenty
BMC Complementary and Alternative Medicine – 1 dokument
British Journal of General Practice – 1 dokument
Cells – 1 dokument
Clinical Obstetrics & Gynecology – 1 dokument
Cochrane Database of Systematic Reviews – 1 dokument

Complementary Therapies in Clinical Practice – 1 dokument

Current Nutrition Reports – 1 dokument

Current Opinion in Pediatrics – 1 dokument

Current Opinion in Pharmacology – 1 dokument

Current Pain and Headache Reports – 1 dokument

Drug Invention Today – 1 dokument

Endocrinology – 1 dokument

European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology – 10 dokumentů

European Journal of Pain – 2 dokumenty

Expert Opinion on Drug Safety – 1 dokument

Expert Opinion on Pharmacotherapy – 1 dokument

F1000Research – 2 dokumenty

Fertility and Sterility – 8 dokumentů

Frontiers in Cellular Neuroscience – 1 dokument

Gynecological Endocrinology – 4 dokumenty

Human Reproduction Open – 1 dokument

Human Reproduction Update – 2 dokumenty

International Journal of Adapted Physical Education and Yoga – 1 dokument

International Journal of Environmental Research and Public Health – 1 dokument

International Journal of Gynecology & Obstetrics – 1 dokument

International Journal of Molecular Sciences – 1 dokument

International Journal of Pharmaceutical Science Invention – 1 dokument

International Journal of Women's Health – 1 dokument

Journal of Adolescent Health – 1 dokument

Journal of Clinical and Diagnostic Research - 1 dokument

Journal of Endocrinological Investigation – 1 dokument

Journal of Endometriosis and Pelvic Pain – 1 dokument

Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders – 4 dokumenty

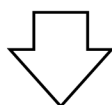
Journal of Immunology Research – 1 dokument

Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada – 1 dokument

Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada – 1 dokument

Journal of Obstetrics and Gynaecology Research – 3 dokumenty

Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology -1 dokument
Journal of Sex & Marital Therapy – 1 dokument
Journal of the Endocrine Society – 1 dokument
Journal of Yoga & Physical Therapy – 1 dokument
Medical Journal of the Islamic Republic of Iran – 1 dokument
Medicine – 1 dokument
Middle East Fertility Society Journal – 2 dokumenty
New England Journal of Medicine – 1 dokument
Obstetrics and Gynecology – 4 dokumenty
Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine – 1 dokument
Pakistan Journal of Health Sciences – 1 dokument
Pakistan Journal of Medical and Health Sciences – 1 dokument
Pain Management – 1 dokument
Pain Research and Management – 1 dokument
PLOS ONE – 1 dokument
Quality of Life Research – 1 dokument
RBGO Gynecology and Obstetrics – 1 dokument
Reproductive BioMedicine Online – 1 dokument
Reproductive Sciences – 3 dokumenty
Sexual Medicine Reviews – 2 dokumenty
The Journal of Alternative and Complementary Medicine – 3 dokumenty
The Journal of Clinical Pharmacology – 1 dokument
The Journal of Obstetrics and Gynecology of India – 1 dokument
Trends in Endocrinology and Metabolism – 1 dokument
Translational Research – 1 dokument
Ultrasound in Obstetrics & Gynecology - 1 dokument
Umění fyzioterapie – 1 dokument
Women's Health – 1 dokument
Yonago Acta Medica – 1 dokument



Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 121 dohledaných dokumentů

2 Bolest a endometrióza

Přesná patogeneze bolesti při endometrióze dosud nebyla zcela objasněna (Carlyle a kol., 2020, s. 3). Její příčina je pravděpodobně multifaktoriálního charakteru a neexistuje korelace mezi závažností endometriózy a intenzitou bolesti. Zatímco některé pacientky mají pouze malé endometriózní léze, ale udávají velkou intenzitu bolesti, jiné mohou mít ložiska endometriózy velká a zároveň mohou být téměř asymptomatické (Ferrero a kol., 2019, s. 1). Bylo zjištěno, že roli při rozvoji symptomů endometriózních ložisek hraje jak zánětlivá, tak i neuropatická odpověď organismu (Carlyle a kol., 2020, s. 3).

ZÁNĚT

V ektopických endometriózních lézích dochází k lokální produkci estrogenu, která vede k zánětlivé reakci aktivující periferní nociceptory (McKinnon a kol., 2015, s. 4-5). U žen s endometriózou byly prokázány zvýšené hodnoty zánětlivých faktorů jako je interleukin-6, interleukin-8, tumor nekrotizující faktor alfa a prostaglandin E2 (Nanda a kol., 2020, s. 392-393). S menstruací dochází k cyklickému uvolňování zánětlivých mediátorů, které aktivují viscerální a peritoneální nervová vlákna, což vede ke zvýšení citlivosti pro bolest. Zánět a poškození buněk způsobuje bolest, která ustoupí po proběhnutí zánětlivé reakce (Piacenti a kol., 2021, s. 471).

Zánětlivá bolest spadá do kategorie nociceptivní bolesti, což je bolest, která vzniká při poškození jiné než nervové tkáně. Lze ji dále dělit na bolest somatickou a viscerální (Coxon a kol., 2018, s. 55). Somatická bolest vzniká při lézích v oblasti peritonea a pánevní stěny, je ostrá, ohraničená a pacientkami dobře lokalizovatelná. Naproti tomu viscerální bolest je tupá, svíravá a pro pacientky je výrazně hůře lokalizovatelná. Vzniká při lézích dělohy, močového měchýře nebo střeva (Gruber a Mechsner, 2021, s. 4). Neuropatická bolest je způsobena postižením somato-senzorického nervového systému (Coxon a kol., 2018, s. 55). Whitaker a kol. se ve své studii z roku 2016 zabývali chronickou pánevní bolestí a její neuropatickou složkou. Ve výsledcích své práce udávají, že některé ženy trpící endometriózou zažívají i neuropatický typ bolesti, ale že častější je u těchto žen kombinace nociceptorové a neuropatické bolesti (Whitaker a kol., 2016, s. 1-11). Příčinou neuropatické bolesti může být nadměrná zánětlivá reakce v okolí senzitivního nervu (Kobayashi a kol., 2014, s. 14).

Centrální senzitivace je situace, kdy dochází ke zvýšené odpovědi nociceptivních neuronů v CNS na prahový či podprahový impulz (Morotti a kol., 2017, s. 9). U pacientek s endometriózou se v porovnání se zdravými ženami ve zvýšené míře vyskytuje alodynie a hyperalgezie, což lze považovat za klinický důkaz centrální senzitivace (Stratton a kol., 2015, s. 724).

Periferní senzitivací rozumíme stav, kdy je zvýšená odpověď a snížen práh dráždivosti nociceptivních neuronů v periferním nervovém systému na stimulaci v jejich inervační zóně (Morotti a kol., 2017, s. 9). U pacientek s endometriózou jsou imunitními buňkami ve zvýšené míře vylučovány cytokiny (např. interleukin-1b, interleukin-6 a tumor nekrotizující faktor alfa), růstové faktory (nervový růstový faktor beta a vaskulární endoteliální růstový faktor) a také několik chemokinů (např. monocytární chemotaktický protein-1). Působením těchto látek na specifické povrchové buněčné receptory periferních nervů může docházet k senzitivaci těchto nervů, nebo může být vyvolána komplexní zpětnovazebná odpověď, která zesiluje zánětlivou reakci v daném místě a způsobuje bolest (McKinnon a kol., 2015, s. 2-6). Pokud zánět přetrvává, nebo pokud dojde k maladaptaci na původní senzitivující podnět, může dojít k chronické hypersenzitivitě nociceptorů, která může přetrvávat i po odeznění zánětu (Morotti a kol., 2014, s. 730).

NEUROANGIOGENEZE

Možnost pocítit bolest je podmíněna existencí sensorických drah, které zajišťují přenos stimulu z periferie do míchy a následně ke zpracování do mozku. Fragmenty endometriální tkáně však nemají sensorické nervové zásobení napojené na tyto dráhy. Aby endometriální léze vyvolaly chronickou bolest, musí dojít k vývoji nových sensorických nervů pro přenos těchto signálů dále do CNS (Maddern a kol., 2020, s. 5). Neuroangiogeneze je tedy vývoj nových cév a nervových vláken v endometriálních lézích, v jejich okolí a v peritoneu. Je regulována estrogény a imunitními buňkami včetně makrofágů. Ty jsou důležitým zdrojem vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a nervového růstového faktoru. Hladiny obou těchto faktorů jsou při endometrióze zvýšeny (Greaves a kol., 2014, s. 4015-4025). Angiogenní faktory zajišťují přívod krve a podporují vznik a vývoj endometriálních ložisek, neurotrofické faktory jsou nezbytné pro vývoj autonomních neuronů a sensorických aferentních neuronů, které potom mohou přenášet nociceptivní

informace (Yan a kol., 2017, s. 15-16). Byla prokázána spojitost mezi zvýšením neuroangiogenních markerů a hustým nervovým zásobením endometriálních ložisek. Tyto zároveň úzce souvisí se symptomy chronické pánevní bolesti u žen trpících endometriózou (Morotti a kol., 2014, s. 719).

MYOFASCIÁLNÍ DYSFUNKCE

Bolest při endometrióze může být také způsobena myofasciální dysfunkcí, při které bývají zdrojem bolesti myofasciální spoušťové body. Jedná se o drobné svalové „uzlíky“, v nichž mají svalová vlákna zvýšené napětí a spontánně reagují na podněty, mohou také být zdrojem neustálé nocicepce (Shrikhande a kol., 2023, s. 91). Phan a kol. ve své studii z roku 2021 mimo jiné zkoumali stav svalů pánevního dna u pacientek s endometriózou trpících chronickou pánevní bolestí. Všechny ženy, které se účastnily tohoto výzkumu měly spasmus svalů pánevního dna. Navíc při palpaci těchto svalů docházelo k vyvolání jejich typické pánevní bolesti. U těchto žen byla navíc přítomna myofasciální dysfunkce s palpovatelnými spoušťovými body a podobným klinickým obrazem jako při fibromyalgii (Phan a kol., 2021, s. 831-837).

BOLESTIVÉ PROJEVY PŘI ENDOMETRIÓZE

Hyperalgezie je stav, kdy bolestivý podnět vyvolá intenzivnější bolest, než je obvyklé (Morotti a kol., 2017, s. 9). Alodynie je bolest vyvolaná podnětem, který běžně bolest nevyvolává (Coxon a kol., 2018, s. 55). Stratton a kol. ve své studii vyzorovali hyperalgezi u žen s biopsicky potvrzenou endometriózou, a také u žen s chronickou pánevní bolestí, které nepodstoupily biopsii pro potvrzení diagnózy endometriózy. Tito autoři také uvádí, že příčinou mohou být plastické změny v centrálním nervovém systému (CNS). Z jejich studie také vyplývá, že výskyt alodynie je častější u žen s chronickou pánevní bolestí než u žen zdravých (Stratton a kol., 2015, s. 719-726).

Chronická pánevní bolest je definována jako cyklická nebo necyklická bolest v oblasti pánve, trvající nejméně 6 měsíců. Tato chronická bolest může mít různé projevy, jako například dysmenoreu, dyspareunii, dyschezii a dysurii (Ball a Khan, 2020, s. 3). Dále sem spadá také viscerální pánevní bolest nebo svalová bolest v oblasti pánevního dna (Whitaker a kol., 2016, s. 2).

Dysmenorea je definována jako přítomnost bolestivých křečí děložního původu, které se objevují během menstruace. Představuje jednu z nejčastějších příčin

pánevních bolestí a menstruačních poruch vůbec (Bernardi a kol., 2017, s.3). V kanadské studii z roku 2020, které se zúčastnilo téměř 30 000 žen, autoři udávají, že dysmenoreu někdy zažilo 70 % žen, u kterých byla diagnostikována endometrióza (Singh a kol., 2020, s. 834).

Dyschezie je bolest v průběhu defekace (Coxon a kol., 2018, s. 55). Její obvyklou příčinou bývají endometriózní uzly lokalizované poblíž rekta (Vrekoussis a kol., 2020, s.35). Další příčinou může být i hluboká infiltrující endometrióza (Martire a kol., 2020, s. 1053). Dysurie je bolest při močení (Coxon a kol., 2018, s. 55). Její příčinou je endometrióza v močovém měchýři a objevuje se cyklicky v návaznosti na menstruaci (Gruber a Mechsner, 2021, s. 5). Wüest a kol. zase tvrdí, že ženy s adenomyózou mají vyšší intenzitu bolesti při dysurii v porovnání s jinými formami endometriózy (Wüest a kol., 2022, s. 3).

Dyspareunie je bolest v průběhu pohlavního styku a lze ji rozdělit na povrchovou a hlubokou (Coxon a kol., 2018, s. 55). Povrchová dyspareunie je bolest vnímaná v oblasti vulvy nebo ve vaginálním introitu a bývá způsobena prvotní penetrací vaginy (Tomeš, 2019, s. 9). Její nejčastější příčinou je provokovaná vulvální bolest (vulvální vestibulodynie). Ačkoli léze endometriózy přímo nezpůsobují povrchovou dyspareunii (s výjimkou vzácných případů vulvální endometriózy), některé ženy s endometriózou mohou mít povrchovou dyspareunii z jiných příčin (např. při koexistující vestibulodynii) se souběžnou hlubokou dyspareunií nebo bez ní (Yong, 2017, s. 497). Hluboká dyspareunie je bolest vnímaná v pochvě či pánvi a je způsobena hlubokou penetrací (Tomeš, 2019, s. 9). Výše popsaný mechanismus vzniku zánětu při endometrióze může mít za následek zvýšenou citlivost dělohy a může vést k hluboké dyspareunii při kontaktu s děložním hrdlem. Dalším potenciálním mechanismem je omezení děložní pohyblivosti v důsledku adhezí spojených s endometriózou, takže kontakt děložního hrdla během pohlavního styku vede k fyzickému „tahání“ za tyto srůsty (Orr a kol., 2020, s. 7). Dle Singha a kol. zažilo někdy dyspareunii 52,5 % žen, jimž byla diagnostikována endometrióza (Singh a kol., 2020, s. 834). Prevalence dyspareunie u adolescentek trpících endometriózou je 33 % (Martire a kol., 2020, s. 1053). Schneider a kol. publikovali v roce 2020 studii, ze které vyplývá, že u adolescentek a mladých dospělých žen s endometriózou je dvakrát vyšší pravděpodobnost výskytu dyspareunie než u stejně starých zdravých žen (Schneider a kol., 2020, s. 559).

Z výsledků studie Agarwala a kol. z roku 2021 vyplývá, že nejčastějším, a také nejintenzivnějším zdrojem bolesti u žen s endometriózou je dysmenorea.

Co do četnosti následuje necyklická pánevní bolest a dyspareunie. Téměř polovina žen účastnících se této studie trpěla všemi třemi nejčastějšími druhy bolesti. Přestože intenzita bolesti u necyklické pánevní bolesti byla nižší než u dysmenorey, byla symptomem, pro který pacientky vyhledávaly nejčastěji lékaře. Necyklická pánevní bolest je tedy pro ženy nejvíce obtěžujícím příznakem. Autoři studie si tuto skutečnost vysvětlují tím, že na rozdíl od dysmenorey se nedá předvídat, kdy se bolest objeví (Agarwal a kol., 2021, s. 3-9). Také DiVasta a kol. v roce 2018 potvrdili, že dysmenorea a necyklická pánevní bolest jsou nejčastějšími bolestivými symptomy endometriózy bez ohledu na věk ženy (DiVasta a kol., 2018, s. 4).

Švýcarská studie z roku 2022 porovnávala závažnost symptomů souvisejících s endometriózou u adolescentek (věk ≤ 24 let) a dospělých žen (věk ≥ 25 let). Mladší pacientky v porovnání se staršími udávaly výrazně vyšší intenzitu bolesti při dysmenoree, dyspareunii a necyklické pánevní bolesti (Wüest a kol., 2022, s.2). Tito autoři také potvrdili závěr americké studie z roku 2017, a to že necyklická pánevní bolest je častější u mladších žen (Wüest a kol., 2022, s. 7; Yeung a kol., 2017, s. 4).

2.1 Farmakologická léčba

Je využívána k regresi a inhibici endometriózních ložisek, k obnovení fertility a ke snížení bolesti. Hojně se předepisuje ženám v reprodukčním věku (Szubert a kol., 2018, s. 11). Léčba bolesti při endometrióze by měla být individualizovaná. Ke snížení intenzity bolesti dochází buď utlumením zánětu, nebo omezením hormonální produkce. Obvykle se nejedná o léčbu kurativní, ale supresivní, a po vysazení léčby často dochází k návratu symptomů (Nezhat a kol., 2019, s. 836).

Farmakologická léčba spadá do kategorie konzervativních metod léčby endometriózy. Cílem managementu bolesti při endometrióze je takové snížení bolestivých projevů, aby nedocházelo k ovlivnění aktivit běžného denního života ženy (Szubert a kol., 2018, s. 12). Udržení bolesti ve snesitelných mezích je také důležité pro zlepšení kvality života (Youngster a kol., 2013, s. 456). Dle Carneira je pro léčbu bolesti nezbytné zablokovat menstruační krvácení a zároveň podrobně ženu vyšetřit, aby byla jasná příčina bolesti. Je také nutno pamatovat na to, že zdrojem bolesti může být i syndrom dráždivého střeva, zácpa a myofasciální bolest (Caneiro, 2023, s. 3). Při volbě konkrétního farmaka by měl lékař zvažovat bezpečnost a také cenu léčivého přípravku. Pro lepší porozumění vzorců bolesti a také účinnosti léčby u konkrétní

pacientky je výhodné doporučit pacientkám, aby si vedly symptomatický deník. Do něj by měly zapisovat frekvenci, intenzitu a charakter bolesti (Youngster a kol., 2013, s. 456-457).

K léčbě bolesti při endometrióze se používají analgetika ze skupiny nesteroidních antiflogistik, kombinovaná hormonální antikoncepce, progesteronové preparáty, Danazol, agonisté gonadotropin-releasing hormonu a inhibitory aromatázy (Ferrero a kol., 2015, s. 773-784).

NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) brání nebo zpomalují sekreci prostaglandinů, což vede ke zmírnění bolestivých křečí souvisejících s endometriózou (Brown a kol., 2017, s. 2). NSAID jsou neúčinnější při léčbě zánětlivého typu bolesti (Morotti a kol., 2017, s. 9). Blokují totiž enzym COX, který je stěžejní pro tvorbu zánětlivých mediátorů jako jsou prostaglandiny, interleukiny a cytokiny (Rafique a DeCherney, 2017, s. 487).

Pacientkami jsou tyto léky běžně užívány zejména proto, že velká řada z nich je volně prodejná, a zároveň mají jen málo vedlejších účinků – nauzea, diarhoea, bolesti hlavy, vertigo, ospalost a sucho v ústech (Brown a kol., 2017, s. 2).

Více než 90 % NSAID vytváří silnou vazbu s plazmatickými proteiny. Vzhledem k jejich vysoké rozpustnosti v tucích mají vysokou biologickou dostupnost při perorálním, subkutánním i intramuskulárním podání. Kromě analgetických mají také protizánětlivé a antipyretické účinky. Proto bývají široce využívány k léčbě bolesti, horečky a zánětu při revmatických onemocněních. Jejich dlouhodobé užívání při chronických onemocněních může vést k riziku poškození sliznice žaludku a tenkého střeva, ledvin, jater, dále k riziku vzniku kardiovaskulárních chorob, krvácení do mozku a vzniku zánětu a infekce respiračního ústrojí (Bindu a kol., 2020, s. 4-14).

Léčiva z této lékové skupiny jsou velmi často předepisována k léčbě bolesti spojené s endometriózou, a to i navzdory faktu, že téměř neexistují vědecké studie hodnotící efektivitu jejich užívání u žen s touto diagnózou (Ferrero a kol., 2015, s. 773). Jedno ze zjištění amerických autorů ze studie zkoumající symptomy endometriózy u 984 žen bylo, že bez ohledu na věk 90 % účastnic udávalo více než 6 měsíců trvající středně silné až silné menstruační křeče, nereagující na volně prodejné NSAID (DiVasta a kol., 2018, s. 7).

Kaupilla a Rönnerberg zkoumali účinky naproxenu v léčbě endometriózou způsobené dysmenorey. Dvojitě zaslepené studie se účastnilo 20 žen, které byly rozděleny do dvou skupin. První skupina byla dva menstruační cykly léčena naproxenem a následně dva menstruační cykly placebem. Ve druhé skupině to bylo naopak, nejprve dva cykly placebo a následně dva cykly naproxenu. Tablety s naproxenem obsahovaly 275 mg účinné látky a ženy byly instruovány si vzít dvě tablety při první známce menstruační bolesti a pokračovat jednou tabletou každé 4 hodiny, ne však víc než 5 tabletek první den a 4 tablety v následujících dnech. Z výsledků vyplývá, že k podstatné úlevě od bolesti došlo u 83 % pacientek léčených naproxenem a u 41 % léčených placebem. Naprosto neefektivní bylo placebo u 46 % žen a u 7 % léčených naproxenem. V průběhu léčby naproxenem si 4 pacientky stěžovaly na vedlejší účinky jako únava, motání hlavy, otok očního víčka a bolest na hrudi. Autoři na základě výsledků své práce hodnotí naproxen jako efektivní v léčbě dysmenorey při endometrióze (Kaupilla a Rönnerberg, 1985, s. 379-382).

KOMBINOVANÁ HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE

Jedná se o preparáty obsahující kombinaci estrogenu a progesteronu. V léčbě endometriózy se používají za účelem zabránění ovulace a omezení růstu endometria, což vede k atrofii ektopického i eutopického endometria a snížení intenzity krvácení. Výsledkem je snížení produkce zánětlivých mediátorů spojených s bolestí, jako jsou prostaglandiny a leukotrieny (Youngster a kol., 2013, s. 457). Jsou běžně užívány jako metoda první volby hormonální terapie. Populární jsou zejména pro svou nízkou cenu, jednoduché užívání a dobrou toleranci pacientkami. Jejich užívání však zvyšuje riziko tromboembolické nemoci (Rafique a DeCherney, 2017, s. 488).

Harada a kol. v roce 2017 provedli v Japonsku multicentrickou randomizovanou dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii s paralelními skupinami, ve které zkoumali účinnost kombinované hormonální antikoncepce (HAK) na pánevní bolest související s endometriózou a také bezpečnost jejího užívání. Zkoumaná HAK obsahovala v jedné tabletce 20 µm ethinylesteradiolu a 3 mg drospirenonu a byla podávána v kontinuálním režimu 120 dní 1 tableta denně a následně 4 dny bez tablety po dobu 24 týdnů. Bolest byla hodnocena vizuální analogovou škálou (VAS). Všechny účastnice výzkumu každý den do deníku zaznamenávaly nejhorší bolest, kterou za posledních 24 hodin zažily. V porovnání s ženami, které užívaly placebo

došlo u žen léčených HAK k výraznému snížení intenzity bolesti v průměru o 36,6 mm. Tyto pacientky také udávaly, že snížení bolesti vedlo ke zlepšení spánku a zvýšení kvality jejich života. U dvou žen došlo k hluboké žilní trombóze (Harada a kol., 2017, s. 799-804). Výhodnost kontinuálního podání HAK ve své studii z roku 2016 potvrdili také Caruso a kol., kteří porovnávali vliv kontinuálního a cyklického podání tabletek s obsahem 2mg dienogestu a 30 µm ethinylestradiolu. Jako v předchozí studii byla i zde bolest hodnocena pomocí VAS. Z výsledků vyplývá, že při kontinuálním podání HAK došlo k výraznému snížení bolesti. Naopak ve skupině, ve které ženy lék užívaly cyklicky, došlo jen k mírnému snížení bolesti a analgetického efektu bylo dosaženo výrazně později než při kontinuální léčbě. V souvislosti s užíváním HAK se v obou skupinách objevily nežádoucí účinky jako špinění, citlivost prsou a nauzea (Caruso a kol., 2016, s. 924-930). V kontrastu se závěrem této studie je práce Taniguchiho a kol. z roku 2015, kteří zkoumali vliv HAK na dysmenoreu a velikost endometriomu u 49 pacientek. Z výsledků jejich studie vyplývá, že při cyklickém užívání kombinované tablety drospirenon/ethinylestradiol v režimu 24/4 dny, dochází k výraznému snížení intenzity bolesti hned po prvním cyklu, a to o průměrně 27 mm. V následujících cyklech docházelo k poklesu intenzity bolesti pomalejším tempem (Taniguchi a kol., 2015, s. 117-119). Stejnou kombinovanou tabletu ve stejném režimu užívalo i 46 žen v nerandomizované observační studii z Japonska. Sledovanými symptomy byla dysmenorea, chronická pánevní bolest a dyspareunie. U všech tří bolestivých projevů došlo ke statisticky významnému poklesu intenzity bolesti, a to jak po třech, tak i po šesti cyklech (Tanaka a kol., 2016, s. 136-139).

V observační prospektivní kohortové monocentrické studii z Fakultní nemocnice v Modeně v Itálii byl zkoumán vliv kvadrufázické HAK obsahující estradiol valerát/dienogest a vliv NSAID, konkrétně ketoprofenu 200 mg, na bolest a kvalitu života žen s endometriózou. Účastnilo se 40 pacientek, které si samy vybraly, jestli chtějí být léčeny HAK nebo nesteroidním antiflogistikem. Z výsledků vyplývá, že léčba ketoprofenem nesnižuje bolest, a tedy nezlepšuje kvalitu života žen s endometriózou. Naopak cyklicky užívaná HAK efektivně snižuje intenzitu menstruační a intermenstruační pánevní bolesti a hluboké dyspareunie, což následně vede ke zlepšení kvality života. V průběhu léčby se u některých žen objevily nezávažné vedlejší účinky jako špinění, bolest hlavy, nadýmání, podrážděnost a únava (Grandi a kol., 2015, s. 627-630).

GESTAGENY

Progesteron inhibuje proliferaci endometria a vyvolává jeho deciduální změny. Gestageny jsou syntetické sloučeniny, které napodobují funkci progesteronu. Při jejich užívání dochází k atrofii a regresi endometriálních ložisek, inhibici růstu cév a působí také protizánětlivě (Gezer a Oral, 2016, s. 644). Podávají se per os, intramuskulárně, subkutánně nebo intrauterinně. Mezi využívané léčivé látky patří dienogest, norethisteron acetát a medroxyprogesteron acetát. Mezi alternativnější sloučeniny patří gestrinon, desogestrel, danazol, etonogestrel ve formě subkutánního implantátu a levonorgestrel ve formě intrauterinního tělíška (Capezzuoli a kol., 2022, s. 3-4). Při léčbě gestageny byly popsány vedlejší účinky jako změny nálad, vznik akné a citlivost prsou. Obecně se dá říct, že léčiva podána per os mají lépe tolerované vedlejší účinky, než depotní formy gestagenů (Stout a Jevé, 2021, s.85)

Dienogest je gestagen s vysokou specifitou pro progesteronové receptory a má málo androgenních vedlejších účinků (Rafique a DeCherney, 2017, s. 488). Deciduální změny endometria vyvolává již při nízkých dávkách. V lidském těle se váže na albumin a denní dávka při orálním podání, která nevyvolává jeho akumulaci v organismu je 2 mg (Gezer a Oral, 2016, s. 646). Dlouhodobé užívání Dienogestu při léčbě endometriózy může mít negativní vliv na kostní hustotu u žen v reprodukčním věku (Seo a kol., 2017, s. 10).

Maiorana a kol. ve své observační monocentrické kohortové studii z roku 2017 zkoumali efekt Dienogestu na bolest u žen s endometriózou. Této studii se zúčastnilo 132 žen a 111 z nich dokončilo celou 12 měsíců trvající léčbu 2 mg Dienogestu denně. Sledovanými bolestivými projevy byla pánevní bolest, dyspareunie a dyschézie. Hodnocení intenzity bolesti proběhlo pomocí VAS před zahájením léčby, poté po jednom, třech a dvanácti měsících. Po dvanácti měsících došlo k výraznému poklesu intenzity bolesti, u pánevní bolesti z 8,9 cm na 0,9 cm, u dyspareunie z 6,7 cm na 1,4 cm a u dyschézie z 5,7 cm na 0,2 cm. U 66 žen došlo k nějakému vedlejšímu účinku. Mezi vedlejší účinky, seřazené dle četnosti výskytu, patřilo krvácení, přírůstek hmotnosti, deprese, snížení libida, citlivost prsou, bolesti hlavy a vaginální suchost (Maiorana a kol., 2017, s. 430-432).

Účinnost Dienogestu na bolest při adenomyóze zkoumala také japonská studie z roku 2017. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, multicentrickou, placebem kontrolovanou studii, které se účastnilo 68 žen. Dienogestem (2 mg per os) bylo po dobu 16 týdnů léčeno 35 žen a placebo dostávalo 33 žen. Ke snížení bolesti

po dokončení léčby došlo v obou skupinách, ovšem výrazně vyšší pokles byl ve skupině léčené Dienogestem, kde došlo dle VAS k poklesu o 58,4 mm oproti 20,6 mm u placeba. Zároveň byla také výrazně snížena spotřeba analgetik. Nežádoucí účinky se objevily jak v dienogestové skupině (100 %), tak i u žen léčených placebem (76 %). Ani v jedné skupině se nejednalo o závažné vedlejší účinky. Docházelo k nepravidelnému děložnímu krvácení (častěji u Dienogestu) a k návalům horka. Autoři došli k závěru, že Dienogest je efektivní metodou léčby bolesti při adenomyóze (Osuga a kol., 2017, s. 674-678). K podobnému závěru, co se efektivity Dienogestu týče, došli i autoři studie, kteří zkoumali jeho efekt u adolescentek. Léčba trvala 52 týdnů a došlo k výraznému snížení bolesti z 64,3 mm dle VAS na 9,0 mm. Tato studie se však především zabývala účinkem dlouhodobého užívání Dienogestu na hustotu kostní hmoty. Výsledkem byl úbytek kostní hustoty bederních obratlů. Šest měsíců po ukončení léčby došlo ke zvýšení hustoty kostní hmoty vyšetřovaných obratlů (Eber a kol., 2017, s. 561-566).

El Taha a kol. ve své randomizované klinické studii trvající 24 týdnů porovnávali účinnost Dienogestu a kombinované monofázické hormonální antikoncepce u žen s endometriózou. Z výsledků jejich studie vyplývá, že mezi těmito léky není signifikantní rozdíl, co se týče efektivity léčby bolesti (El Taha a kol., 2021, s. 206-211).

Norethisteron acetát (NETA) je gestagen se slabou androgenní a estrogenní aktivitou. Indukuje atrofii eutopického i ectopického endometria, má protizánětlivý a proapoptotický účinek (Taniguchi a kol., 2017, s. 182). Využívá se k dlouhodobé léčbě endometriózy, umožňuje dobrou kontrolu nad děložním krvácením, má pozitivní vliv na metabolismus vápníku a hustotu kostí a v malých dávkách nemá negativní vliv na lipoproteinový profil (Berlanda a kol., 2016, s. 24).

V retrospektivní kohortové studii, které se účastnilo 103 žen s rektovaginální endometriózou, byl zkoumán efekt dlouhodobého užívání NETA v dávce 2,5-5 mg/den. Tato studie hodnotila úspěšnost pět let trvající léčby. Celé toto období dokončilo 61 žen. Z výsledků vyplývá, že došlo ke statisticky výraznému snížení intenzity bolesti u chronické pánevní bolesti (z 5,3 cm dle VAS na 2,5 cm), hluboké dyspareunie (z 5,4 cm na 2,6 cm) a dyschézie (z 3,9 cm na 2,4 cm). Z vedlejších účinků se vyskytoval nejčastěji přírůstek na váze, dále pak krvácení, změny lipidového profilu, snížení libida, bolesti hlavy, nadýmání, deprese, vznik akné (Morotti a kol., 2017, s. 59).

Vercellini a kol. ve své studii chtěli zjistit, jestli je Dienogest (2 mg/den) v terapii endometriózy účinnější gestagen než NETA (2,5 mg/den). Ženy, které užívaly NETA byly nově po dobu šesti měsíců léčeny Dienogestem. Z výsledků studie vyplývá, že účinnost zkoumaných léků z hlediska ovlivnění bolesti, kvality života a sexuální aktivity je srovnatelná. Zároveň je NETA ekonomicky výhodnější variantou. Na druhou stranu se při užívání NETA častěji vyskytují nežádoucí účinky (Vercellini a kol., 2016, s. 735741). V rozporu s předchozí studií jsou výsledky Morottiho a kol. z roku 2014, kteří ve svém článku udávají výrazné snížení bolesti a pozitivní vliv na kvalitu života a sexuální aktivitu po přechodu z NETA na Dienogest (Morotti a kol., 2014, s. 189-191). Přestože NETA je účinným lékem v léčbě bolesti při endometrióze, Dienogest vykazuje statisticky významnější snížení bolestivých projevů u ovariální endometriózy a zároveň méně vedlejších účinků (Del Forno a kol., 2019, s. 121-123).

Italská studie z roku 2018 se zabývala otázkou, zda má u žen, které nejsou spokojené s efektem HAK, smysl tuto antikoncepci vyměnit za gestagenní preparát obsahující NETA. Dvě třetiny žen z této studie užívaly HAK cyklicky, zbylá třetina kontinuálně. Po roce užívání NETA došlo k úplnému vymizení dysmenorey, ke snížení intenzity dyspareunie, pánevní bolesti a dyschézie. Ačkoliv z výsledků této studie vyplývá, že gestagenní preparáty mohou pozitivně ovlivnit symptomy endometriózy, nedoporučují autoři předepisování gestagenů jako první možnost léčby. Naopak doporučují tuto léčbu v případě, že HAK selhává (Vercellini a kol., 2018, s. 675-680).

Levonorgestrel je gestagen s antiestrogenním a androgenním účinkem na endometrium. V léčbě endometriózy se používá ve formě nitroděložního tělíska, které uvolňuje 20 mg levonorgestrelu za den. Způsobuje atrofii endometria, nedochází k supresi ovulace, ale nastupuje amenorea (Angioni a kol., 2014, s. 769-770).

Istanbulské studie zkoumající účinnost nitroděložního tělíska s levonorgestrem (LNG-IUD) se účastnilo 42 žen. Před zavedením tělíska byla intenzita dysmenorey dle VAS 6,13 cm, postupně klesala a po roce byla jen 2,88 cm. U dyspareunie na počátku 6,04 cm a po roce 2,61 cm. Jako nežádoucí účinky byly uvedeny změny ve vaginálním krvácení – v prvních třech měsících nepravidelná menstruace a špinění, s postupným nástupem amenorey. Objevila se také pánevní bolest, bolest hlavy, změny nálad a vznik nové ovariální cesty. Po roce udávalo 83 % žen spokojenost s výsledky léčby (Yucel a kol., 2018, s. 2-4).

LNG-IUD lze využít i jako prevenci návratu bolesti po chirurgické léčbě endometriózy. V randomizované kontrolované studii Chena a kol. bylo všech 80 žen

po dobu 6-ti měsíců po operaci léčeno leuprolidem, následně bylo polovině z nich zavedeno LNG-IUD a polovina nebyla nijak léčena. Z výsledků vyplývá, že ač LNG-IUD nezabrání návratu endometriálních cyst, snižuje míru dysmenorey a pánevní bolesti a oddaluje jejich opětovný nástup (Chen a kol., 2017, s. 1-7). Podobné výsledky dokládá i studie Kima a kol. z roku 2022. V této studii byl zkoumán dlouhodobý efekt > 5 let LNG-IUD jako udržovací léčby po operaci. Bolest byla hodnocena VAS a po roce se pánevní bolest snížila z 4,0 cm na 0,6 cm, dyspareunie a dyschezie z 6,5 cm na 1,3 cm. Tento efekt přetrvával i po pěti letech. Snižování bolesti bylo srovnatelné s ženami, které se po operaci rozhodli pro HAK nebo Dienogest (Kim a kol., 2022, s. 2-5). Efektivitu LNG-IUD v léčbě bolesti po chirurgické léčbě endometriózy potvrdily také další studie (Lee a kol., 2018, s. 1780-1785; Taneja a kol., 2017, s. 10-11). Ačkoliv LNG-IUD je efektivní v pooperační léčbě bolesti při endometrióze, u žen léčených HAK (estradiol valerát s dienogestem) dochází k výraznějšímu poklesu intenzity bolesti (Morelli a kol., 2013, s. 986-989).

Etonogestrel se používá ve formě subdermálního implantátu, který je účinný minimálně tři roky. U 16 žen s endometriózou, které měly tento implantát zaveden, došlo po 12-ti měsících ke statisticky významnému poklesu intenzity bolesti u dysmenorey z 6,07 cm na 4,5 cm a dyspareunie z 1,61 cm na 1,04 cm. Během prvních třech měsíců došlo u některých žen k nežádoucímu nárůstu hmotnosti, návalům horka a nepravidelnému krvácení (Sansone a kol., 2018, s. 732-735). Studie porovnávající efektivitu etonogestrelového implantátu a LNG-IUD potvrdila, že obě metody jsou v léčbě pánevní bolesti a dysmenorey účinné. Z výsledků vyplývá, že není statisticky významný rozdíl, který by určoval, že jedna metoda je z hlediska léčby bolesti efektivnější než druhá (Carvalho a kol., 2018, s. 1130-1134).

Danazol je syntetický steroid, derivát testosteronu, se slabou gestagenní aktivitou. Ač je účinný v léčbě bolesti při endometrióze, jeho užití není příliš časté. Důvodem jsou androgenní vedlejší účinky, jako hypertrichóza, přírůstek hmotnosti, seborea a lipidová dysregulace (Capezzuoli a kol., 2022, s. 4). Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE) považuje tyto vedlejší účinky za závažné. K výše zmíněným přidává ještě vznik akné, otoků, špinění, svalové křeče, zhrubnutí hlasu a zvýšení množství ochlupení v obličeji. V nejnovějším guidelineu od ESHRE již není použití danazolu v léčbě endometriózy doporučeno (Becker a kol., 2022, s. 41).

INHIBITORY AROMATÁZY

Aromatáza je klíčovým enzymem pro biosyntézu estrogenů. Je katalyzátorem konverze steroidů na estron a estradiol. Tento fakt dělá z aromatázy skvělý cíl k inhibici syntézy estrogenů. Kromě toho, že estrogeny jsou nezbytné pro růst ektopických ložisek endometria, je v těchto ložiscích také přítomna aromatáza. Z těchto důvodů je inhibice aromatázy logický medicínský cíl v terapii endometriózy (Elnashar, 2015, s. 63). Při léčbě preparáty z této lékové skupiny je potenciální riziko redukce hustoty kostní hmoty a také návalů horka. Patří mezi léčiva používaná, když všechny ostatní možnosti selhaly (Stout a Jevé, 2021, s. 85).

Letrozol je nesteroidní inhibitor aromatázy třetí generace. Jeho vliv na bolest při endometrióze zkoumal ve své studii v roce 2014 Madny. Účastnilo se jí 20 žen, které orální cestu užívaly 2,5 mg letrozolu denně. Po šesti měsících léčby došlo ke statisticky významnému poklesu bolesti ze 7,65 cm dle VAS na 6,1 cm. Po dalších šesti měsících byl zaznamenán další signifikantní pokles na 4,0 cm. Žádná z účastnic této studie neudávala nežádoucí vedlejší účinky (Madny, 2014, s. 65-67).

Ferrero a kol. porovnávali účinnost NETA s účinností kombinace NETA a letrozolu u žen s ovariální endometriózní cystou. Z výsledků jejich studie vyplývá, že mezi těmito léčbami není z hlediska ovlivnění bolesti statisticky významný rozdíl. Ve skupině, která byla léčena kombinací NETA a letrozolu se objevily vedlejší účinky jako myalgie, deprese, snížení libida, artralgie, padání vlasů, krvácení, nespavost, vaginální suchost, návaly horka a přibývání na váze. Vzhledem k tomu, že podobné nežádoucí účinky se objevily i u žen, které užívaly pouze NETA, se nedá říct, zda byly tyto události zaviněny letrozolem nebo nikoliv (Ferrero a kol., 2014, s. 117-121). K podobnému závěru dospěli i autoři prospektivní randomizované studie porovnávající ženy užívající kontinuálně HAK s ženami léčenými kontinuálně HAK a letrozolem. U obou skupin došlo ke snížení intenzity dyspareunie, pánevní bolesti i dysmenorey a pokles byl srovnatelný pro obě skupiny. U žádné z pacientek se neobjevily vedlejší účinky (Almassinokiani a kol., 2014, s. 1-6). Naopak z výsledků prospektivní randomizované komparativní studie z roku 2022 zkoumající léčbu NETA versus NETA v kombinaci s letrozolem vyplývá, že v léčbě bolesti byla kombinace obou léčiv efektivnější než NETA samostatně (Ashraf a kol., 2022, s. 307-309).

V roce 2017 byla provedena studie, která porovnávala efektivitu letrozolu a danazolu. Z výsledků vyplývá, že zatímco po třech měsících při léčbě letrozolem došlo ke snížení bolesti o 1,02 cm dle VAS, při léčbě danazolem to bylo 3,06 cm.

Z čehož je zřejmé, že léčba danazolem byla účinnější (Rasul a kol., 2017, s. 515-517). Naopak randomizovaná studie z roku 2022 trvající 3 měsíce popisuje opačné výsledky. Při léčbě letrozolem došlo ke snížení bolesti dle VAS o 2,54 cm a o 1,29 cm u danazolu. Dle autorů se letrozol jeví jako slibný lék úlevě od symptomů endometriózy (Nawaz a kol., 2022, s. 249-251).

Anastrozol je dalším inhiborem aromatázy. Nadějně se jeví jeho podání v kombinaci s levonorgestrem formou intravaginálního kroužku. Od této lékové formy se očekává potlačení bolesti se současným zachováním hladin cirkulujících estrogenů. V roce 2017 proběhla v Německu studie, která měla za cíl stanovit bezpečné dávky obou účinných látek, aby následně mohla proběhnout další studie, která se bude zabývat kvantifikací efektu této léčby na bolest při endometrióze (Reinecke a kol., 2017, s. 641-650).

AGONISTÉ GONADOTROPIN-RELEASING HORMONU

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) je pulzatilně secernován hypotalamem a působí na hypofýzu, ze které je pod jeho kontrolou uvolňován folikulostimulační (FSH) a luteinizační hormon (LH). GnRH agonisté jsou léky, které se navazují na receptor pro GnRH a způsobují down-regulaci a zástavu produkce FSH a LH. Tímto dochází k navození medikamentózní menopauzy. Tyto léky se při léčbě endometriózy považují za léčiva druhé volby. Jejich užívání se pojí s výskytem nežádoucích účinků jako jsou návaly horka, snížení hustoty kostní hmoty, snížení kognitivních funkcí a libida. Vedlejší účinky lze potlačit přidáním add-back hormonální léčby (Stout a Jevé, 2021, s. 85). Přidání add-back léčby při jejich dlouhodobém užívání je i v doporučeních Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE), a to za účelem udržení hustoty kostní hmoty (Becker a kol., 2022, s. 10). GnRH agonisté schválení k léčbě endometriózy jsou Goserelin, Leuprolid, Nafarelin, Buserelin a Triptorelin. Jsou dostupné v intramuskulární, subkutánní a intranasální lékové formě (Capezzuoli a kol., 2022, s. 2).

Goserelin je syntetickým analogem luteinizační hormon-releasing hormonu. Jeho účinnost zkoumala prospektivní kohortová studie Suna a kol.. V tomto případě byl podáván subkutánně, a to buď jednou za měsíc 3,6 mg nebo jednou za tři měsíce 10,8 mg. Účastnilo se 130 žen s adenomyózou a vyhodnocení proběhlo po třech měsících. V obou skupinách došlo k úplnému vymizení dysmenorey, což bylo způsobeno navozením amenorey (Sun a kol., 2022, s. 2-5). V porovnání

s dienogestem je užití goserelinu méně výhodné, protože dienogest je účinnější v léčbě bolesti, přináší méně vedlejších účinků a lze jej užívat dlouhodobě (Takaesu a kol., 2016, s. 1153-1157).

Leuprolid je dalším GnRH agonistou. Jeho účinnost v porovnání s letrozolem zkoumala indická prospektivní randomizovaná studie z roku 2013. Účastnilo se jí 50 žen, které byly náhodně rozděleny do dvou skupin. Leuprolid byl podáván intramuskulárně v depotní dávce 3,75 mg/měsíc, letrozol v dávce 2,5 mg/den. Po třech měsících došlo k poklesu intenzity hluboké pánevní bolesti dle VAS u leuprolidu o 3,86 cm a u letrozolu o 4,32 cm, v obou skupinách se jednalo o výrazný pokles, ale mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl. Výhodnější však bylo použití letrozolu, protože přineslo méně vedlejších účinků (sarati Mitra a kol., 2013, s. 33-53).

Leuprolid lze využít i jako udržovací léčbu po chirurgickém zákroku. Abdou a kol. jej v prospektivní randomizované studii porovnávali s dienogestem – 2mg/den. Leuprolid byl podáván intramuskulárně jednou za čtyři týdny v dávce 3,75 mg. Účastnilo se 261 žen rozdělených do dvou skupin. Po třech měsících byla vyhodnocena efektivita léčby. U chronické pánevní bolesti došlo ke snížení intenzity bolesti dle VAS u leuprolidu o 28,66 mm, u dienogestu o 26,2 mm. V případě bolesti zad to bylo u leuprolidu o 18,99 mm a u dienogestu o 19,46 mm. Pro dyspareunii čítalo snížení u leuprolidu 20 mm a u dienogestu 17,87 mm. Pokles intenzity příznaků byl statisticky významný, ale rozdíl mezi skupinami významný nebyl. U dienogestu se častěji než u leuprolidu jako nežádoucí účinek vyskytovalo krvácení a přírůstek hmotnosti. Nejčastějším vedlejším účinkem leuprolidu byla vaginální suchost a návaly horka, které se u dienogestu téměř nevyskytovaly. Autoři této studie vidí jako výhodnější užití dienogestu než leuprolidu (Abdou a kol., 2018, s. 307-312).

ANTAGONISTÉ GONADOTROPIN RELEASING HORMONU

GnRH antagonisté jsou relativně novou formou léčby. Způsobují down-regulaci gonadotropinů a tím pádem i FSH a LH. Jejich účinnost je závislá na dávce, přičemž nižší dávky částečně potlačují ovariální funkci, vyšší dávky vedou ke kompletní supresi vaječnicků. Nežádoucím účinkem může v tomto případě být snížení hustoty kostní hmoty. Proto by k nim měla být přidána i hormonální léčba (Stout a Jeve, 2021, s. 85).

Elagolix má vysokou afinitu k receptorům GnRH a vysokou efektivitu v supresi LH. Je indikováno podrobnější sledování žen, které současně s Elagolixem užívají i Digoxin (Taylor a kol., 2019., s. 502-503). Randomizovaná multicentrická studie

paralelních skupin hodnotila vliv 150 mg/den elagolixu v léčbě střední až silné bolesti spojené s endometriózou. Dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou fází trvající 8 týdnů dokončilo 123 žen, ty byly náhodně rozděleny do skupiny léčené placebem a skupiny léčené elagolixem. Následnou 16 týdnů trvající open-label fází léčby dokončilo 112 žen, kdy všechny byly léčeny elagolixem. V porovnání s placebem došlo ke statisticky významnému snížení intenzity bolesti. V open-label fází došlo také k významnému poklesu bolesti. Z nežádoucích účinků se při léčbě elagolixem objevovaly návaly horka, infekce horních cest dýchacích, nauzea, bolest hlavy sinusitida a zánět nosohltanu (Carr a kol., 2013, 106-114). Diamond a kol. provedli v roce 2014 randomizovanou multicentrickou dvojitě zaslepenou placebem kontrolovanou studii zkoumající bezpečnost a efektivitu použití 150mg a 250mg dávky elagolixu jednou za den. Účastnice byly na prvních dvanáct týdnů náhodně rozděleny do tří skupin v poměru 1:1:1, jedna skupina užívala placebo, druhá 150 mg elagolixu a třetí 250 mg. Studii dokončilo 102 žen, přičemž po dvanácti týdnech došlo ve skupinách léčených elagolixem k významnému snížení intenzity dysmenorey a dyspareunie. Pánevní bolest byla snížena ve všech skupinách bez významného rozdílu (Diamond a kol., 2014, 364-370).

Částečně odlišné výsledky oproti předchozí studii dokládají dvě stejné multicentrické dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie z roku 2017. Autoři těchto studií zkoumali vliv elagolixu v dávce 150 mg/den a elagolixu 200 mg dvakrát denně a placebo. Délka trvání těchto studií byla 6 měsíců a dokončilo je 653 respektive 632 žen. Z výsledků vyplývá, že elagolix vede ke snížení pánevní bolesti a dysmenorey. K úlevě od bolesti došlo již po prvním měsíci a úleva přetrvávala i po šesti měsících léčby. Ve vyšší dávce došlo k výraznější úlevě od bolesti, ale vyšší dávka se také pojila s vyšší ztrátou hustoty kostní hmoty oproti dávce nižší. Pacientky užívající vyšší dávku navíc udávaly výrazně nižší spotřebu NSAID k úlevě od akutní bolesti (Taylor a kol., 2017, s. 29-39). Na tyto dvě studie navazovaly dvě další, ve kterých účastnice pokračovaly v nastavené léčbě dalších šest měsíců. Výsledky potvrzují závěry předchozích studií (Surrey a kol., 2018, s. 148-159).

Relugolix je perorálně podávaný lék ze skupiny GnRH antagonistů. Osuga a kol. ve své multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii zkoumali jeho vliv na bolest. Pacientky byly rozděleny do pěti skupin – placebo, 10 mg, 20 mg a 40 mg relugolixu a leuprolid. Před zahájením léčby byly pomocí VAS zhodnoceny bolestivé projevy endometriózy jako pánevní bolest, dysmenorea

a dyspareunie, navíc byla zjišťována četnost užívání analgetik. Po osmi týdnech léčby došlo ke snížení pánevní bolesti o 3,8 mm v placebo skupině, o 6,2 mm ve skupině 10 mg, o 8,1 mm ve skupině 20 mg, o 10,4 mm ve skupině 40 mg a o 10,6 mm v leuprolidem léčené skupině. Z výsledků vyplývá, že u dyspareunie nedošlo ke změně při léčbě relugolixem. S rostoucí dávkou relugolixu se snižovala spotřeba analgetik. Stejně jako u léčby elagolixem, docházelo při léčbě relugolixem k úbytku hustoty kostní hmoty, který byl závislý dávce. Dalšími nežádoucími účinky při léčbě relugolixem byly zánět nosohltanu, bolest hlavy, metroragie a menoragie, nepravidelná menstruace, hyperhidróza a návaly horka. Dle autorů výsledky naznačují, že relugolix by se mohl stát novou terapeutickou možností léčby bolesti spojené s endometriózou (Osuga a kol., 2021, s. 398-403). Na tuto studii přímo navazovala další od stejných autorů, která zkoumala efekt po 24 týdnech léčby. Výsledky byly srovnatelné s výsledky první studie. Dle autorů se relugolix v dávce 40 mg svou účinností vyrovná leuprolidu (Osuga a kol., 2021, s. 6-7). Závěr, že leuprolid versus 40 mg relugolixu, mají stejnou účinnost potvrdila i další japonská multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená aktivně kontrolovaná studie (Harada a kol., 2022, s. 584-590).

Stejně jako u GnRH agonistů, i v případě GnRH antagonistů je nutná obezřetnost při jejich předepisování adolescentkám a mladým dívkám, a to z důvodu negativního vlivu na hustotu kostní hmoty (Becker a kol., 2022, s. 44).

2.2 Nefarmakologická léčba

Jelikož současná farmakologická léčba endometriózy není vždy úspěšná a mnohdy s sebou přináší obtěžující vedlejší účinky, je pravděpodobné, že ženy vyhledají další možnosti léčby. Často se jedná o metody sebeděče a změny životního stylu. Jejich cílem je ovlivnit symptomy endometriózy (Armour a kol., 2019, s. 2).

V roce 2019 byly publikovány výsledky dotazníkového průzkumu, kterého se účastnily ženy s endometriózou ze Švýcarska, Rakouska a Německa. Komplementární a alternativní medicínu (CAM) jako metodu léčby používalo 62,5 % dotázaných. Zároveň se ukázala spojitost mezi čtenějším užíváním CAM a nespokojeností se zdravotní péčí (Schwartz a kol., 2019, s. 261-269). Nespornou výhodou CAM je, že dává pacientkám možnost aktivní spoluúčasti na managementu chronického onemocnění jako je endometrióza (Li a kol., 2023, s. 2).

Mezi možnosti komplementární léčby endometriózy lze zařadit transkutánní elektrickou nervovou stimulaci, canabidiol, meditaci, akupunkturu a jógu (Li a kol., 2023, s. 2-7). V Austrálii ženy k úlevě od bolesti využívají také teplo, odpočinek, změnu dietních návyků, protahování, masáže, bylinné preparáty, alkohol, marihuanu, akupresuru, chlad a cvičení (Armour a kol., 2019, s. 3). Jako další možnost nefarmakologické léčby lze využít doplňky stravy obsahující přírodní antioxidanty (Sukan a kol., 2022, s. 754).

FYZIOTERAPIE

Využití fyzioterapie u endometriózy je výhodné především u žen, které prodělaly jak konzervativní farmakologickou, tak i chirurgickou léčbu endometriózy, ale přesto se u nich stále vyskytují bolesti. Fyzioterapie přináší možnost ovlivnění myofasciální bolesti v oblasti pánve, ta často vzniká sekundárně a jejím zdrojem je endometrióza (Kümmel, 2021, s. 44).

Fyzioterapie při endometrióze může být různě zaměřená. Lze ji využít jako předoperační a pooperační péči, důležitá je také terapie jizev a urogynekologická fyzioterapie zaměřená na fungování svalů pánevního dna. Využívá se zejména kinezioterapie (léčba pohybem), fyzikální terapie a balneologie, manuální terapie a viscerální manipulace. Ženy se v průběhu péče učí také autoterapii a relaxaci (Wójcik a kol., 2022, s. 2).

V rámci fyzioterapie se svaly pánevního dna nejčastěji ošetřují manuálně za účelem svalové relaxace. Cílem je navrácení normálního svalového tonu v oblasti pánve a dosažení optimální koordinace svalů pánevního dna. Jedním z prostředků, kterými jde tohoto dosáhnout je Thieleova masáž. Tu ve své studii využili Del Forno a kol., kteří zkoumali vliv fyzioterapie na dyspareunii při endometrióze. Studie se účastnilo 10 žen, které v průběhu jedenácti týdnů pětkrát podstoupily třicetiminutové ošetření svalů pánevního dna a zhodnocení jejich funkce. Pro vizuální zpětnou vazbu byl použit transperitoneální ultrazvuk. Bolest byla hodnocena pomocí numerické škály bolesti (NRS). Intenzita povrchové dyspareunie se snížila o 3,9 bodů, u hluboké dyspareunie to bylo o 0,6 bodu. Dle autorů z výsledků studie vyplývá, že fyzioterapie svalů pánevního dna může být užitečným nástrojem pro léčbu povrchové a hluboké dyspareunie (Del Forno a kol., 2020, s. 604-609).

Na výše popsanou studii navazovala randomizovaná kontrolovaná studie, které se účastnilo 34 žen. Ty byly rozděleny do dvou skupin. Kontrolní skupina

nepodstoupila žádnou intervenci, experimentální skupina byla léčena fyzioterapií svalů pánevního dna. Léčba probíhala tak jak bylo popsáno v předchozí studii. Bolest byla také hodnocena pomocí NRS. Vyšetření pro vyhodnocení efektivity fyzioterapie proběhlo 4 měsíce po randomizaci. V kontrolní skupině nedošlo k ovlivnění bolesti. V experimentální skupině došlo ke snížení intenzity povrchové dyspareunie o 4 body, hluboké dyspareunie o 1 bod, dysmenorey o 4 body a pánevní bolesti o 1 bod. Autoři udávají, že fyzioterapie svalů pánevního dna byla dobře tolerována a je efektivním nástrojem k dosažení relaxace svalů pánevního dna, ke snížení povrchové dyspareunie a pánevní bolesti u žen s hlubokou infiltrativní endometriózou (Del Forno a kol., 2021, s. 727-731).

TRANSKUTÁNNÍ ELEKTRICKÁ NERVOVÁ STIMULACE

Transkutánní elektrická nervová stimulace (TENS) je neinvazivní formou elektroterapie, která patří mezi metody fyzikální terapie (Mira a kol., 2015, s. 1). Je to levná nefarmakologická možnost léčby akutních a chronických bolestivých stavů. Střídavý proud je tvořen malým, baterií napájeným zařízením. Elektrický proud se prostřednictvím kožních elektrod umístěných v blízkosti bolestivé oblasti dostává do míst bolesti. (Vance a kol., 2014, s. 198). TENS pracuje na podkladě vrátkové teorie tlumení bolesti. Ta udává, že stimulace velkého okrsku kožních proprioceptivních A- β nervových vláken inhibuje přenos bolesti a dalších škodlivých stimulů, které jsou přenášeny menšími A- δ a C nervovými vlákny (Li a kol., 2023, s. 2).

Výhodou je, že k pořízení přístroje není potřeba lékařský předpis, přístroj je malý a může být použit v podstatě kdekoliv. Ovládá jej sám pacient, což mu umožňuje nastavit parametry tak, aby jeho použití bylo komfortní. Obvykle se používá v 30-ti minutových intervalech, dohromady až 8 hodin denně. Použití s sebou přináší pouze malá rizika (Li a kol., 2023, s. 2).

Mira a kol. ve své nezaslepené randomizované klinické studii hodnotili efektivitu TENS jako komplementární léčby pánevní bolesti a hluboké dyspareunie u žen s hlubokou infiltrativní endometriózou, které měly perzistentní bolesti navzdory hormonální léčbě. Účastnilo se 22 žen které byly rozděleny do dvou skupin. První využívala acupuncture-like TENS (APL-TENS) – ženy docházely jednou týdně na 30-ti minutovou elektroléčebnou proceduru, kterou jim aplikoval zdravotnický pracovník. Druhá skupina si TENS aplikovala sama, dvakrát denně 20 minut. U obou skupin byla TENS aplikována do sakrální oblasti S3-S4 a celá léčba 8 týdnů. Všechny

ženy po léčbě pocítily úlevu od bolesti. Významné snížení bolesti pro obě skupiny nastalo u chronické pánevní bolesti (o 3,18 cm dle VAS u APL-TENS, o 3,82 cm u druhé skupiny) a hluboké dyspareunie (o 0,9 cm u APL-TENS a 1,26 cm u druhé skupiny). Intenzita dyschémie se významně snížila jen u APL-TENS skupiny a to 1,87 cm. Nedošlo ke snížení bolesti při dysmenoree a dysurii. Z výsledků vyplývá, že TENS je přínosnou komplementární léčbou bolestivých stavů při endometrióze (Mira a kol., 2015, s. 1-5).

KANABIDIOL

Kanabidiol (CBD) je bezpečnou přírodní alternativou k opioidům, které se využívají k léčbě bolesti. CBD je fytkanabinoid získaný z konopí. Na rozdíl od primárního fytkanabinoidu pocházejícího z konopí známého jako tetrahydrokanabinol (THC), CBD nemá žádné psychoaktivní účinky. Interaguje s endokanabinoidním systémem, který se podílí na vnímání bolesti. CBD nepřímo působí na receptory CB1 a CB2, které regulují vnímání bolesti a zánět. Také zvyšuje hladiny endogenního kanabinoidu anandamidu, který se podílí na kontrole bolesti prostřednictvím receptoru CB1 (Meletis, 2020, s. 6).

CBD lze podávat v mnoha různých podobách. Často sublingvální nebo orální, méně časté cesty podání jsou topická, inhalační, vaginální čípky a bukalní sprej. Ve všech podobách je obvykle dobře tolerován (Li a kol., 2023, s. 4).

Skrz endokanabinoidní systém je možné ovlivnit bolest spojenou se zánětem a neuropatickou bolest. Na základě tohoto tvrzení lze vyvodit předpoklad, že prostřednictvím endokanabinoidního systému by mohlo být možné snížit bolest spojenou s endometriózou. Z tohoto předpokladu vycházeli Allam a kol. ve své studii, ve které zjišťovali, jestli jsou v ovariálních endometriózních lézích přítomny receptory CB1 a CB2. Byla prokázána silná imunohistochemická exprese receptoru CB1 a CB2 v endometriózních lézích vaječnicků. V ovariální tkáni zdravých jedinců exprese těchto receptorů pozorována téměř nebyla (Allam a kol., 2022, s. 2-7). Studie z roku 2022 provedená na zvířecích modelech – krysách s endometriózou, prokázala na těchto modelech protizánětlivý a antiproliferační účinek CBD. Dále také docházelo ke snížení exprese mediátorů zodpovědných za neurosenzitivizaci. Všechny tyto účinky vedli ke snížení bolestivého chování použitých krys (Genovese a kol., 2022, s. 2-12).

V roce 2019 byly publikovány výsledky národního průzkumu, který se zabýval self-managementem u australských žen trpících endometriózou. Z jeho výsledků

vyplývá, že CBD k úlevě od bolesti užívalo 12 % z 590 dotázaných žen. Tyto ženy udávaly, že na škále 0-10 (0 = neefektivní, 10 = extrémně efektivní) byla efektivita v úlevě od bolesti CBD 6,3 a jednalo se o jednu z nejeftektivnějších metod self-managementu. Zároveň třetina žen užívajících CBD, udávala, že díky CBD jsou schopny redukovat užívání analgetik až o 50 % (Armour a kol., 2019, s. 2-4).

Zatímco je v současné době možné dohledat více než 70 klinických studií zkoumajících roli CBD s nebo bez THC u akutní a chronické bolesti, nebyly publikovány žádné randomizované prospektivní studie pro CBD v léčbě s endometriózou související bolesti. Proto lze CBD doporučit jako doplňkovou terapii, ale ne jako náhradu za farmakologickou či chirurgickou léčbu endometriózy (Li a kol., 2023, s. 5). Naopak Poli-Neto a kol. ve své studii z roku 2022 tvrdí, že ze striktně medicínského a vědeckého pohledu je momentálně nemožné zaručit účinnost, bezpečnost a toleranci derivátů konopí v léčbě bolestivých symptomů při endometrióze (Poli-Neto, 2022, s. 450).

MINDFULNESS

Mindfulness je forma meditace vycházející z buddhistické tradice. Principem je regulace vlastní pozornosti a její udržování na prožitky přítomného okamžiku. Důležitá je otevřenost a přijetí momentálních prožitků (Bawa a kol., 2015, s. 387). Jedná se o poměrně široký pojem, který zahrnuje mnoho meditačních technik, u kterých bylo zjištěno, že zlepšují široké spektrum klinicky relevantních kognitivních a zdravotních obtíží. Bylo prokázáno, že zlepšuje sebehodnocení, úzkosti, deprese, stres a kognici. Zdravotní přínosy mindfulness jsou spojeny s lepší regulací emocí a zlepšením nálady. Bylo prokázáno, že pozitivně ovlivňuje bolestivé stavy jako je fibromyalgie, migrény, chronická pánevní bolest, syndrom dráždivého střeva a další (Zeidan a Vago, 2016, s. 115-116).

Cvičení mindfulness může být z počátku poměrně náročné a namáhavé. A to především z toho důvodu, že jsme zvyklí nechat svou mysl přemítat o mnoha věcech, které nesouvisí s přítomným okamžikem. Jsou to věci jako sebekritika, vracení se k minulosti a zároveň strachování se o budoucnost. Cvičení mindfulness vyžaduje vynaložení úsilí k tomu, aby jedinec obrátil a udržel svou pozornost v přítomném momentu (Creswell, 2017, s. 493-494). Mezi techniky mindfulness patří nácvik hlubokého dýchání, řízená představivost, hypnoterapie, progresivní relaxace a podobně (Li a kol., 2023, s. 5).

V randomizované open-label kontrolované studii z Brazílie byl zkoumán efekt „brief Mindfulness-Based Intervention“ na bolest u žen s hlubokou endometriózou. Studie čítala 63 účastnic, které byly rozděleny do dvou skupin. Kontrolní skupiny byla léčena hormonální terapií a analgetiky. Mindfulness skupina kromě hormonální léčby a analgetik využívala mindfulness. Mindfulness programu se ženy účastnily ve skupinách po 15-16 s tím, že po dobu 4 týdnů chodily jednou týdně na 1,5 hodiny trávající mindfulness výuku. Poté následovaly 3 týdny, kdy měly ženy samy využívat mindfulness techniky. Před zahájením studie byly všechny ženy vyšetřeny a na základě dotazníků byl zhodnocen jejich stav. Bolest byla hodnocena pomocí NRS. Stejně vyšetření a stejné dotazníky vyplňovaly po 4 týdnech a následně po dalších 3 týdnech. V kontrolní skupině od začátku klesla pánevní bolest 1,5 bodu, dysurie o 0,5 bodu, dyspareunie o 1 bod, dyschezie o 1,5 bodu a dysmenorea o 1 bod. U mindfulness skupiny pánevní bolest klesla o 3,5 bodu, dysurie o 3 body, dyspareunie o 7 bodů, dyschezie o 5,5 bodů a dysmenorea o 6,5 bodu. Na základě těchto výsledků autoři považují mindfulness za slibnou nefarmakologickou intervenci, ale také dodávají, že v mindfulness skupině byly i pacientky, které se léčily s depresí, což mohlo způsobit lepší odpověď na psychosociální intervenci, kterou mindfulness bezpochyby je (Moreira a kol., 2022, s.1148-1159).

Další studie zabývající se mindfulness upravila mindfulness-based stress reduction program specificky pro pacientky s endometriózou a tento nový program byl nazván MY-ENDO. V této multicentrické randomizované kontrolované studii, které se účastnilo 58 žen, byla porovnávána efektivita MY-ENDO s psychoterapií, ze které byly odstraněny prvky mindfulness. Třetí skupinu k porovnání efektivity MY-ENDO byla skupina žen, které byly na čekací listině k psychoterapeutické intervenci. MY-ENDO byl 10 týdnů trávající program, ve kterém byly tři hodiny týdně skupinové mindfulness terapie. Ženy z této skupiny také dostaly materiály, dle kterých měly samy 5-7 dní v týdnu 30-45 minut praktikovat mindfulness nebo jógu. Skupina podstupující psychoterapii také dostala materiály, podle kterých se měly samy 5-7 dní v týdnu 30-45 minut věnovat relaxaci nebo cvičení. Po deseti týdnech léčby MY-ENDO a nespécifické psychoterapie následovaly 2 týdny, kdy se ženy nevěnovaly žádné intervenci. Po těchto dvanácti týdnech byly hodnoceny výsledky léčby. Z výsledků vyplývá, že v porovnání s ženami z čekací listiny nedošlo v žádné skupině ke statisticky významnému ovlivnění bolesti (Hansen a kol., 2023, s. 2-16).

JÓGA

Praxe jógy pochází z Indie z roku 5000 před Kristem. Kombinuje specifické pozice (asány), dechové techniky (pránájáma), meditační techniky (dhjána), zpěv (mantry) a učení moudrosti (sútry) k podpoře spojení těla a mysli (McCall, 2013, s. 1).

McCall ve svém systematickém přehledu shrnul účinky jógy. Nejsilnější empirické důkazy naznačují, že pomocí jógy je možné regulovat hormony, což může mít pozitivní vliv na zdraví jedince. Po pravidelném cvičení dochází ke snížení kortizolu a zvýšení hladin serotoninu a melatoninu. Objevují se teorie, které tvrdí, že jóga může mít vliv na imunitní funkce, oxidativní stres a může usnadňovat nervové vedení k úlevě od bolesti a stresu. Tyto teorie je však potřeba podrobit dalšímu zkoumání. Rozmanitost jógové praxe naznačuje, že se jedná o komplexní intervenci k ovlivnění zdraví (McCall, 2013, s. 2-6).

Gonçalves a kol. zkoumali ve své randomizované kontrolované studii vliv jógy na chronickou pánevní bolest a kvalitu života u pacientek s endometriózou. Jógová terapie probíhala po dobu osmi týdnů. Ženy docházely dvakrát týdně na lekce jógy, které obsahovaly 30 minut trvající sdílení zkušeností žen mezi sebou, 10 minut relaxace s pránájámami a mantrami, 60 minut asán (byly používány stále stejné asány), 10 minut cvičení pro psychickou a fyzickou relaxaci a závěrečných 10 minut ke zhodnocení jógové lekce. Celé 2 měsíce dokončilo 16 žen, v kontrolní skupině bylo 12 žen. Bolest byla hodnocena pomocí VAS. V jógové skupině došlo ke snížení intenzity bolesti z 60,80 mm na 32,39 mm. V kontrolní skupině došlo ke snížení z 58,71 mm na 55,05 mm. Dle autorů je pravděpodobné, že ke snížení bolesti u jógové skupiny došlo díky nastolení rovnováhy v autonomním nervovém systému. Té bylo dosaženo cvičením dechových technik, jógových pozic a meditace (Gonçalves a kol., 2017, s. 45-52).

Indická observační studie, které se účastnilo 32 žen, zkoumala účinky jógy na bolest u neplodných žen s endometriózou. V jógové skupině bylo 16 žen, které po dobu tří měsíců šestkrát týdně docházely na hodinovou lekci jógy. Kontrolní skupina se tři měsíce nevěnovala žádnému cvičení. Po třech měsících došlo ke snížení bolesti o 6,43 %, což byla dle autorů statisticky významná změna. Dále autoři udávají, že jógovou terapií je možné ovlivnit pánevní bolest, nepravidelnou menstruaci, infertilitu, menstruační křeče, stres a depresi (Gupta a Gowda, 2018, s. 23-28).

Australský národní průzkum publikovaný v roce 2019 zabývající se self-managementem žen s endometriózou udává, že jógu využívalo 35 % dotázaných

žen. Tyto ženy hodnotily efektivitu jógy v úlevě od bolesti 4,5 body, přičemž 10 bodů byla extrémní účinnost a 0 byla naprostá neefektivita (Armour a kol., 2019, s. 2-4). Brazilská kvalitativní studie z roku 2016 sbírala data od 15 žen s endometriózou. Tyto ženy dvakrát týdně po dobu osmi týdnů navštěvovaly lekce jógy, na které navazoval semi-strukturovaný rozhovor. Všechny účastnice popisovaly, že v jejich případě byla jóga přínosem, který jim pomáhal zvládat bolest (Gonçalves a kol., 2016, s. 977-981).

AKUPUNKTURA

Akupunktura je forma tradiční čínské medicíny zahrnující napichování akupunkturních bodů jehlou za účelem dosažení fyziologických účinků. Jedná se o formu energetického léčení. Vyvolává fyziologické účinky tím, že vyrovnává životní energii „Qi“. Správný tok Qi je obrazem energetické rovnováhy v těle. Věří se, že v těle probíhá podél dvanácti meridiánů. Ty vedou celým tělem a jsou na nich umístěny akupunkturní body. Předpokládá se, že jakákoli nerovnováha v toku Qi je příčinou nemoci. Stimulace akupunkturního bodu jehlou vyrovnává Qi a navrácí zdraví. Výchozím předpokladem je, že tělo se skládá z pěti prvků (elementů) – ohně, vzduchu, vody, země a dřeva. Každý prvek řídí určité orgány v těle. Elementární nerovnováha ovlivňuje funkci orgánů a stimulace meridiánu odpovídajícímu orgánu nerovnováhu napraví. Další příčinou nemoci může být také stagnace odpadu a energie v těle. Mechanismus akupunktury tak, jak jej předkládá tradiční čínská medicína, není vysvětlen dle zásad medicíny založené na důkazech (Swathy a Devi, 2020, s. 393-394).

Diagnostika v akupunkturu je založena na měření toku energie Qi. Zapíchnutím jehly do konkrétního bodu dochází k obnově jejího toku, a tedy navrácení energetické rovnováhy (Swathy a Devi, 2020, s. 394).

Čínské randomizované jednou zaslepené placebem kontrolované multicentrické studie z roku 2023 zkoumající vliv akupunktury na pánevní bolest u žen s endometriózou se zúčastnilo 106 žen, které byly rozděleny do dvou skupin. Ženy z první skupiny docházely na akupunkturu třikrát týdně a jedna návštěva trvala 30 minut. Pokud měly v čase menstruace bolesti, frekvence se v tomto období zvýšila na každý den. Druhá skupina chodila na akupunkturu, ale jehly byly zapichovány mimo akupunkturní body. Intenzita dysmenorey se po třech měsících léčby u první skupiny snížila o 3,87 cm a u druhé o 0,98 cm dle VAS. Nebyly pozorovány změny v intenzitě nemenstruační pánevní bolesti a dyspareunie. Zároveň u první skupiny došlo

k výraznému snížení celkového počtu hodin, po které se bolest vyskytovala. Po třech měsících od ukončení léčby došlo k návratu intenzity bolestivých symptomů v míře srovnatelné s obdobím před zahájením léčby. Autoři považují akupunkturu za efektivní a bezpečnou metodu léčby bolesti při endometrióze, a to i přesto, že nepřináší trvalý efekt. Doporučují akupunkturu využívat jak samostatně, tak i v kombinaci s farmakologickou léčbou (Li a kol., 2023, s. 4-10). Poněkud jiné výsledky popisuje brazilská randomizovaná studie zkoumající vliv akupunktury na bolest, dyspareunii a kvalitu života žen s endometriózou, které se zúčastnilo 42 žen. Ženy z experimentální skupiny podstoupily 5 léčebných akupunkturálních jednotek trvajících 40 minut, interval mezi nimi byl 6-8 dní. Ve stejném počtu, trvání a frekvenci podstoupily ženy z kontrolní skupiny „simulovanou léčbu“, kdy jehly byly vpíchnuty asi 3 cm od skutečného akupunkturálního bodu. Po pěti týdnech léčby došlo ke snížení intenzity pánevní bolesti o 66 % u experimentální skupiny a o 17 % u kontrolní. Na rozdíl od předchozí studie došlo k podobnému poklesu intenzity i u dyspareunie, a to o 65 % u experimentální a o 13 % u kontrolní. Zároveň v rozporu s předchozí studií přetrvál léčebný efekt i dva měsíce od ukončení léčby. V průběhu ani po ukončení léčby se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Výsledky naznačují, že akupunktura by mohla být efektivní nástroj léčby bolesti při endometrióze (De Sousa a kol., 2016, s. 116-120).

O porovnání farmakologické léčby endometriózy a farmakologické léčby doplněné o akupunkturu se v roce 2021 pokusil Armour a kol.. Jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii, kdy 19 pacientek bylo rozděleno do dvou skupin. Skupina s akupunkturou v průběhu 8 týdnů docházela na akupunkturu dvakrát týdně, přičemž jehly byly v těle zapíchnuty po dobu 25-30 minut. Druhá skupina byla léčená pouze farmakologickou léčbou. Ve skupině léčené i akupunkturou došlo ke snížení pánevní bolesti o 1,9 bodů a o 2,0 bodů dle NRS u dysmenorey. Naopak u skupiny pouze farmakologickou léčbou došlo ke zvýšení pánevní bolesti o 0,9 bodů dle NRS a u dysmenorey ke změně nedošlo. Výsledky naznačují, že akupunktura by mohla být dobrou doplňkovou metodou léčby bolesti způsobené endometriózou (Armour a kol., 2021, s. 842-848).

ANTIOXIDANTY

Oxidační stres je definovaný jako nerovnováha mezi antioxidanty a reaktivními formami kyslíku. Je jedním z faktorů, který může hrát roli v patofyziologii endometriózy

(Sukan a kol., 2022, s. 754). Při endometrióze dochází ke zvětšení objemu peritoneální tekutiny a zároveň také ke zvýšení hladiny zánětlivých oxidačních stresových růstových a bolest vyvolávajících faktorů v této tekutině (Santanam a kol., 2013, s. 2). Studie Polaka a kol. publikovaná v roce 2013 potvrdila, že v peritoneální tekutině pacientek s endometriózou jsou výrazně vyšší hladiny markerů oxidačního stresu, než u žen se serózní nebo dermoidní ovariální cystou. To naznačuje, že endometrióza vyvolává větší oxidační stres. Nejzávažnější míra oxidačního stresu se vyskytuje v peritoneální dutině u žen s pokročilejším stádiem onemocnění (Polak a kol., 2013, s. 190).

Antioxidanty hrají v lidském těle zásadní roli při snižování oxidačního stresu a redukci škodlivých účinků reaktivních forem kyslíku. Tím mohou zpomalovat progresi mnoha chronických onemocnění. Antioxidanty mohou být buď přírodního původu nebo mohou být syntetické. Do skupiny přírodních patří například fenolové sloučeniny a kyseliny, flavonoidy, karotenoidy, lykopen, retinol (vitamín A), tokoferol (vitamín E), kyselina askorbová (vitamín C), stilbeny, resveratrol, kumariny a další (Gulcin, 2020, s. 655-673).

Účinky antioxidantů na pánevní bolest při endometrióze zkoumala americká randomizovaná placebem kontrolovaná studie z roku 2013. Účastnilo se jí 59 žen, které byly náhodně rozděleny do dvou skupin, kdy v experimentální skupině bylo 46 žen a v kontrolní 13 žen. Ženy z experimentální skupiny užívaly 1200 jednotek vitamínu E a 1000 mg vitamínu C každý den. Kontrolní skupina užívala placebo. Ke snížení každodenní bolesti došlo u 18 žen (43 %), u jedenácti z nich došlo také ke snížení intenzity dysmenorey. U 22 žen (52 %) nedošlo ke zmírnění bolesti, ale pět z nich udávalo snížení dysmenorey. Ke zhoršení bolesti došlo u 2 žen (5 %). Všechny popsané výsledky se týkají skupiny léčené antioxidanty, u zbývajících 4 žen z této skupiny nebyla na začátku léčby bolest přítomna. V placebo skupině nedošlo k ovlivnění bolesti. Autoři i přes nízký počet účastnic studie udávají, že antioxidanty mohou být účinné v léčbě chronické pánevní bolesti spojené s endometriózou (Santanam a kol., 2013, s. 190-193). K podobnému závěru došli autoři studie z roku 2022, ve které bylo 100 žen náhodně rozděleno do dvou skupin. Jedna skupina užívala stejné antioxidanty ve stejné dávce jako v předchozí studii, druhá skupina užívala placebo. Léčba trvala 6-8 týdnů a z výsledků vyplývá, že nízké dávky těchto antioxidantů jsou velmi účinné ve snižování intenzity dysmenorey, dyspareunie, dyschezie a pánevní bolesti (Sehsah a kol., 2022, s. 122-131).

Další randomizované placebem kontrolované studie se zúčastnilo 60 žen s pánevní bolestí a laparoskopicky potvrzenou endometriózou. Ve skupině A bylo 30 žen, které po dobu osmi týdnů denně užívaly 1000 mg vitamínu C a 800 jednotek vitamínu E. Skupina B užívala placebo. Bolest byla hodnocena pomocí VAS. U skupiny A došlo po dvou měsících ke snížení intenzity dysmenorey o 32,97 mm, u dyspareunie to bylo 50,83 mm a u chronické pánevní bolesti 53,83 mm. Všechny tyto výsledky byly statisticky významné. U placebo skupiny došlo ke statisticky významnému snížení bolesti u dysmenorey - o 19,44 mm a u dyspareunie – o 2,63 mm. Tato studie pomocí laboratorních výsledků dokázala, že použité antioxidanty u žen s endometriózou snižují oxidační stres, což je zároveň pravděpodobnou příčinou snížení bolesti (Amini a kol., 2021, s. 2-5).

Účinky resveratrolu na bolest při endometrióze zkoumala randomizovaná, placebem kontrolovaná studie z roku 2017, které se účastnilo 44 žen. Tyto ženy dostaly jedno balení HAK na 21 dní a k tomu kódem označenou lahvičku, ve které bylo 21 tabletek, které obsahovaly buď 40 mg resveratrolu nebo placebo. Bolest byla hodnocena pomocí VAS a to před zahájením léčby, po sedmi a 21 dnech léčby a poté po 42 dnech od zahájení léčby. Po sedmi dnech byla výrazně snížena bolest u žen užívajících resveratrol, nicméně po 42 dnech nebyl mezi skupinami statisticky významný rozdíl. Z výsledků tedy vyplývá, že resveratrol v kombinaci s HAK nebyl účinnější než HAK samotná (Da Silva a kol., 2017, s. 360-367).

Česnek obsahuje látky, které mají antiproliferační, protizánětlivé a antioxidační účinky. Randomizované placebem kontrolované studie se účastnilo 120 žen s endometriózou. Ty byly rozděleny do dvou skupin, přičemž kontrolní skupina byla léčena svou standardní léčbou a k tomu brala placebo. Experimentální skupina kromě své obvyklé léčby brala každý den jednu tabletu obsahující 400 mg sušeného česnekového prášku. Bolest byla hodnocena pomocí VAS a léčba trvala 12 týdnů. Zatímco v placebo skupině nedošlo k ovlivnění bolesti, v experimentální skupině došlo k výraznému analgetickému efektu. Intenzita pánevní bolesti poklesla o 4,82 cm, u dysmenorey o 4,81 cm, u dyspareunie o 4,67 cm a celková bolest se snížila o 4,67 cm. Výsledky ukazují, že česnekový extrakt může utlumit bolestivé projevy endometriózy (Amirsalari a kol., 2021, s. 2-6).

2.3 Význam a limitace dohledaných poznatků

Management bolesti při endometrióze je klinickým úkolem, který nemá vždy snadné řešení. Bolest spojená s endometriózou je pro ženy mnohdy vyčerpávající a velmi negativně ovlivňuje kvalitu jejich života. Zatím neexistuje léčebná metoda, která by měla 100% účinnost a zároveň trvalý efekt. Aktuálních vědeckých prací, které se zabývají léčbou bolesti při endometrióze, je dohledatelných mnoho, nicméně u některých lékových skupin validní data téměř chybí. Například NSAIDs jsou nejpoužívanější lékovou skupinou při této diagnóze. Avšak jediná dohledatelná studie zkoumající jejich účinnost, je z roku 1985 a na velmi malém vzorku pacientek. Její výsledky se tedy nedají zobecňovat. Také v případě inhibitorů aromatázy a GnRH agonistů chybí randomizované zaslepené studie, které by jasně prokázaly účinky léků z těchto lékových skupin.

Možností nefarmakologické léčby bolesti při endometrióze je celá řada, nicméně vědecké práce, které by potvrdily jejich efekt, nejsou příliš četné a kvalitní. To pravděpodobně souvisí s tím, že se mnohdy jedná o metody, u kterých se hůře unifikuje léčebný postup. Jsou to metody jako je jóga a mindfulness. Přestože je výčet používaných metod poměrně pestrý, je v této práci více rozebrán jen zlomek z nich. U některých metod jako je například homeopatie, či využití tepla k úlevě od bolesti, se v prohledávaných databázích nepodařilo dohledat žádné relevantní zdroje.

Ač jsou limitace dohledaných poznatků poměrně široké, může tato práce dobře posloužit jako ucelený přehled o nejčastěji využívaných metodách léčby bolesti při endometrióze střednímu zdravotnickému personálu pracujícímu s ženami s touto diagnózou. To především proto, že pacientky se mnohdy raději ptají sester a porodních asistentek než lékařů.

Závěr

Bolest je jedním z nejčastějších symptomů endometriózy. Může ženu omezovat v běžném životě a tím negativně ovlivňovat jeho kvalitu. Cílem předkládané bakalářské práce bylo sumarizovat aktuální publikované informace o možnostech konzervativní léčby bolesti při endometrióze. A to včetně hormonální a nehormonální farmakologické léčby a nefarmakologických možností léčby bolesti.

Prvním dílčím cílem bylo předložit aktuální dohledané poznatky o farmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze. Nejrozšířenějšími léčivými bolestmi jsou v případě této diagnózy NSAID. Jako metoda první volby se využívá také kombinovaná hormonální antikoncepce, a to buď cyklicky nebo kontinuálně. Další poměrně hojně rozšířenou variantou jsou gestagenní preparáty. Jejich užití se však pojí s poměrně častými vedlejšími účinky. Mezi léky druhé volby patří GnRH agonisté a GnRH. U preparátů z těchto lékových skupin se zatím nepodařilo jednoznačně prokázat jejich účinnost. Navíc s sebou při dlouhodobém užívání nesou riziko snížení hustoty kostní hmoty. Stejně riziko mají i inhibitory aromatázy, které bývají předepisovány, když selžou všechny ostatní metody léčby. Dílčí cíl byl splněn.

Druhým dílčím cílem bylo předložit aktuální dohledané poznatky o nefarmakologických možnostech léčby bolesti při endometrióze. Kromě akupunktury a částečně fyzioterapie jsou všechny metody popsané v této práci jednoduše dostupné, levné a lze je použít k autoterapii. Mezi nefarmakologické metody užívané k léčbě bolesti při endometrióze patří i takové, které pracují i s psychikou ženy. Jsou to mindfulness a jóga, která navíc využívá i tělesné cvičení. Výhodné může být použití osobního přístroje pro TENS, jelikož se jedná o diskrétní metodu, kterou lze využít prakticky kdekoliv. V případě léčby bolesti u endometriózy se jeví jako výhodné užívání antioxidantů jako jsou vitamín C a E. Dílčí cíl byl splněn.

Další výzkumné studie týkající se tohoto tématu by bylo vhodné zaměřit na další nefarmakologické metody tlumení bolesti při endometrióze, jako jsou například teplo, masáže, relaxace a další. Také by bylo vhodné ověřit účinnost NSAID v léčbě bolesti při endometrióze.

Referenční seznam

ABDOU, Ahmed Mahmoud, Islam Mohamed Magdi AMMAR, Amr Abd Almohsen ALNEMR a Amr Ahmed ABDELRHMAN, 2018. Dienogest Versus Leuprolide Acetate for Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treatment of Endometriosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* [online]. **68**(4), 306-313 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0971-9202. Dostupné z: doi:10.1007/s13224-018-1119-3

AGARWAL, Sanjay K., Oscar ANTUNEZ-FLORES, Warren G. FOSTER, Ashwaq HERMES, Shahrokh GOLSHAN, Ahmed M. SOLIMAN, Amanda ARNOLD a Rebecca LUNA, 2021. Real-world characteristics of women with endometriosis-related pain entering a multidisciplinary endometriosis program. *BMC Women's Health* [online]. **21**(1), 1-14 [cit. 2023-02-24]. ISSN 1472-6874. Dostupné z: doi:10.1186/s12905-020-01139-7

ALLAM, Sarah, Elizabeth PARIS, Itzel LAZCANO, Pincas BITTERMAN, Sanjib BASU, James O'DONNELL, Animesh BARUA a Payam BEHZADI, 2022. Detection of Cannabinoid Receptor Expression by Endometriotic Lesions in Women with Endometriosis as an Alternative to Opioid-Based Pain Medication. *Journal of Immunology Research* [online]. **2022**, 1-9 [cit. 2023-03-18]. ISSN 2314-7156. Dostupné z: doi:10.1155/2022/4323259

ALMASSINOKIANI, Fariba, Alireza ALMASI, Peyman AKBARI a Mahboubeh SABERIFARD, 2014. Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* [online]. **28**(107), 1-7 [cit. 2023-03-10]. ISSN 2251-6840. Dostupné z: PubMedu

AMINI, Leila, Razieh CHEKINI, Mohammad Reza NATEGHI, Hamid HAGHANI, Tannaz JAMIALAHMADI, Thozhukat SATHYAPALAN, Amirhossein SAHEBKAR a Parisa GAZERANI, 2021. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Research and Management* [online]. **2021**, 1-6 [cit. 2023-03-19]. ISSN 1918-1523. Dostupné z: doi:10.1155/2021/5529741

ANGIONI, Stefano, Vito COFELICE, Alessandro PONTIS, Raffaele TINELLI a Razvan SOCOLOV, 2014. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecological Endocrinology* [online]. **30**(11), 769-773 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0951-3590. Dostupné z: doi:10.3109/09513590.2014.950646

ARMOUR, Mike, Adele E. CAVE, Siobhan M. SCHABRUN, Genevieve Z. STEINER, Xiaoshu ZHU, Jing SONG, Jason ABBOTT a Caroline A. SMITH, 2021. Manual Acupuncture Plus Usual Care Versus Usual Care Alone in the Treatment of Endometriosis-Related Chronic Pelvic Pain: A Randomized Controlled Feasibility Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* [online]. **27**(10), 841-849 [cit. 2023-03-16]. ISSN 1075-5535. Dostupné z: doi:10.1089/acm.2021.0004

ARMOUR, Mike, Justin SINCLAIR, K. Jane CHALMERS a Caroline A. SMITH, 2019. Self-management strategies amongst Australian women with endometriosis: a national online survey. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [online]. **19**(1) [cit. 2023-03-18]. ISSN 1472-6882. Dostupné z: doi:10.1186/s12906-019-2431-x

ASHRAF, Saima, Arooj Fatimah KHOSA a Rahat FARWA, 2022. Effectiveness of Norethisterone Acetate alone Versus in Combination with Letrozole for treatment of Chronic Pelvic Chronic Pain and Dyspareunia in Patients with Endometriosis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* [online]. **16**(6), 307-309 [cit. 2023-03-10]. ISSN 2957-899X. Dostupné z: doi:10.53350/pjmhs22166307

BALL, Elizabeth a Khalid S KHAN, 2020. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000Research* [online]. **9**, 1-8 [cit. 2023-02-23]. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.20750.1

BAWA, Fathima L Marikar, Stewart W MERCER, Rachel J ATHERTON, Fiona CLAGUE, Andrew KEEN, Neil W SCOTT a Christine M BOND, 2015. Does mindfulness improve outcomes in patients with chronic pain? Systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice* [online]. **65**(635), 387-400 [cit. 2023-03-19]. ISSN 0960-1643. Dostupné z: doi:10.3399/bjgp15X685297

BECKER, Christian M, Attila BOKOR, Oskari HEIKINHEIMO, a kol., 2022. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open* [online]. **2022**(2), 1-192 [cit. 2023-03-12]. ISSN 2399-3529. Dostupné z: doi:10.1093/hropen/hoac009

BERLANDA, Nicola, Edgardo SOMIGLIANA, Paola VIGANÒ a Paolo VERCELLINI, 2015. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. **15**(1), 21-30 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1474-0338. Dostupné z: doi:10.1517/14740338.2016.1121991

BERNARDI, Mariagiulia, Lucia LAZZERI, Federica PERELLI, Fernando M. REIS a Felice PETRAGLIA, 2017. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research* [online]. **6**, 1-7 [cit. 2023-02-22]. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.11682.1

BINDU, Samik, Somnath MAZUMDER a Uday BANDYOPADHYAY, 2020. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology* [online]. **180**, 1-21 [cit. 2023-03-19]. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2020.114147

BROWN, Julie, Tineke J CRAWFORD, Claire ALLEN, Sally HOPEWELL a Andrew PRENTICE, 2017. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. **1**(1), 1-24 [cit. 2023-02-11]. ISSN 1469-493X. Dostupné z: doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4

CAPEZZUOLI, Tommaso, Margherita ROSSI, Francesco LA TORRE, Silvia VANNUCCINI a Felice PETRAGLIA, 2022. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. **67**, 1-7 [cit. 2023-03-06]. ISSN 1471-4892. Dostupné z: doi:10.1016/j.coph.2022.102311

CARLYLE, Daniel, Tarek KHADER, David LAM, Nalini VADIVELU, Devina SHIWLOCHAN a Cho YONGHEE, 2020. Endometriosis pain management: a review. *Current pain and headache reports* [online]. **24**, 1-9 [cit. 2023-2-13]. ISSN 1534-3081. Dostupné z: doi: /10.1007/s11916-020-00884-6

CARNEIRO, Márcia Mendonça, 2023. Deciding on the appropriate pharmacotherapy for the treatment of endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [online]. **24**(1), 1-5 [cit. 2023-03-05]. ISSN 1465-6566. Dostupné z: doi:10.1080/14656566.2022.2113383

CARR, Bruce, Linda GIUDICE, W. Paul DMOWSKI, a kol., 2013. Elagolix, an Oral GnRH Antagonist for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* [online]. **5**(3), 105-115 [cit. 2023-03-11]. ISSN 2284-0265. Dostupné z: doi:10.5301/je.5000157

CARUSO, S., M. IRACI, S. CIANCI, V. FAVA, E. CASELLA a A. CIANCI, 2016. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous

or 21/7 regimen oral contraceptive. *Journal of Endocrinological Investigation* [online]. **39**(8), 923-931 [cit. 2023-02-11]. ISSN 1720-8386. Dostupné z: doi:10.1007/s40618-016-0460-6

CARVALHO, Nelsilene, Deborah MARGATHO, Kleber CURSINO, Cristina L. BENETTI-PINTO a Luis BAHAMONDES, 2018. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertility and Sterility* [online]. **110**(6), 1129-1136 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.003

CHEN, Yi-Jen, Teh-Fu HSU, Ben-Shian HUANG, Hsiao-Wen TSAI, Yen-Hou CHANG a Peng-Hui WANG, 2017. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **216**(6), 1-9 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0002-9378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2017.02.008

COXON, Lydia, Andrew W. HORNE a Katy VINCENT, 2018. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. **51**, 53-67 [cit. 2023-02-14]. ISSN 1521-6934. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014

CRESWELL, J. David, 2017. Mindfulness Interventions. *Annual Review of Psychology* [online]. **68**(1), 491-516 [cit. 2023-03-19]. ISSN 0066-4308. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-psych-042716-051139

CULLEY, Lorraine, Caroline LAW, Nicky HUDSON, Elaine DENNY, Helene MITCHELL, Miriam BAUMGARTEN a Nick RAINE-FENNING, 2013. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human Reproduction Update* [online]. **19**(6), 625-639 [cit. 2023-03-22]. ISSN 1460-2369. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmt027

Da SILVA, Daniel Mendes, Luiza Azevedo GROSS, Ernesto de Paula Guedes NETO, Bruce A. LESSEY a Ricardo Francalacci SAVARIS, 2017. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the Endocrine Society* [online]. **1**(4), 359-369 [cit. 2023-03-19]. ISSN 2472-1972. Dostupné z: doi:10.1210/js.2017-00053

DE SOUSA, Tatiane Regina, Bruna Cruz DE SOUZA, Kamilla ZOMKOWISK, Priscila Cibils DA ROSA a Fabiana Flores SPERANDIO, 2016. The effect of acupuncture on pain, dyspareunia, and quality of life in Brazilian women with endometriosis: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice* [online]. **25**, 114-121 [cit. 2023-03-15]. ISSN 1744-3881. Dostupné z: doi:10.1016/j.ctcp.2016.09.006

DEL FORNO, Simona, Alessandro ARENA, Martina ALESSANDRINI, et al., 2020. Transperineal Ultrasound Visual Feedback Assisted Pelvic Floor Muscle Physiotherapy in Women With Deep Infiltrating Endometriosis and Dyspareunia: A Pilot Study. *Journal of Sex & Marital Therapy* [online]. **46**(7), 603-611 [cit. 2023-03-20]. ISSN 0092-623X. Dostupné z: doi:10.1080/0092623X.2020.1765057

DEL FORNO, Simona, Alessandro ARENA, V. PELLIZZONE, a kol., 2021. Assessment of levator hiatal area using 3D / 4D transperineal ultrasound in women with deep infiltrating endometriosis and superficial dyspareunia treated with pelvic floor muscle physiotherapy: randomized controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [online]. **57**(5), 726-732 [cit. 2023-03-20]. ISSN 0960-7692. Dostupné z: doi:10.1002/uog.23590

DEL FORNO, Simona, Mohamed MABROUK, Alessandro ARENA, Giulia MATTIOLI, Ilaria GIAQUINTO, Roberto PARADISI a Renato SERACCHIOLI, 2019. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **238**, 120-124 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2019.04.010

DIAMOND, Michael P., Bruce CARR, W. Paul DMOWSKI, a kol., 2014. Elagolix Treatment for Endometriosis-Associated Pain: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Reproductive Sciences* [online]. **21**(3), 363-371 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1933-7191. Dostupné z: doi:10.1177/1933719113497292

DIVASTA, Amy D., Allison F. VITONIS, Marc R. LAUFER a Stacey A. MISSMER, 2018. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. **218**(3), 1-11 [cit. 2023-02-25]. ISSN 0002-9378. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajog.2017.12.007

EBERT, Andreas D., Liying DONG, Martin MERZ, a kol., 2017. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study

to Assess Safety in ADOlescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. **30**(5), 560-567 [cit. 2023-03-07]. ISSN 1083-3188. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpag.2017.01.014

EL TAHA, Lina, Antoine ABU MUSA, Dalia KHALIFEH, Ali KHALIL, Sehrish ABBASI a Joseph NASSIF, 2021. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **267**, 205-212 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2021.10.029

ELNASHAR, Aboubakr, 2015. Emerging treatment of endometriosis. *Middle East Fertility Society Journal* [online]. **20**(2), 61-69 [cit. 2023-03-09]. ISSN 1110-5690. Dostupné z: doi:10.1016/j.mefs.2014.12.002

FERRERO, Simone, Franco ALESSANDRI, Annalisa RACCA a Umberto L. R. MAGGIORE, 2015. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertility and sterility* [online]. 104(4), 771-792 [cit. 2023-2-11]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.031

FERRERO, Simone, Valentino REMORGIDA, Pier Luigi VENTURINI a Umberto LEONE ROBERTI MAGGIORE, 2014. Norethisterone acetate versus norethisterone acetate combined with letrozole for the treatment of ovarian endometriotic cysts: a patient preference study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **174**, 117-122 [cit. 2023-03-09]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2013.11.030

FERRERO, Simone, Valerio Gaetano VELLONE a Fabio BARRA, 2019. Pathophysiology of pain in patients with peritoneal endometriosis. *Annals of Translational Medicine* [online]. **7**(S1), 1-4 [cit. 2023-02-14]. ISSN 2305-5839. Dostupné z: doi:10.21037/atm.2019.01.36

GENOVESE, Tiziana, Marika CORDARO, Rosalba SIRACUSA, et al., 2022. Molecular and Biochemical Mechanism of Cannabidiol in the Management of the Inflammatory and Oxidative Processes Associated with Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(10) [cit. 2023-03-18]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23105427

GEZER, Altay a Engin ORAL, 2016. Progestin Therapy in Endometriosis. *Women's Health* [online]. **11**(5), 643-652 [cit. 2023-03-06]. ISSN 1745-5065. Dostupné z: doi:10.2217/whe.15.42

GONÇALVES, Andrea Vasconcelos, Nelson Filice BARROS a Luis BAHAMONDES, 2017. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* [online]. **23**(1), 45-52 [cit. 2023-03-19]. ISSN 1075-5535. Dostupné z: doi:10.1089/acm.2015.0343

GONÇALVES, Andrea Vasconcelos, Maria Y. MAKUCH, Maria Silvia SETUBAL, Nelson Filice BARROS a Luis BAHAMONDES, 2016. A Qualitative Study on the Practice of Yoga for Women with Pain-Associated Endometriosis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* [online]. **22**(12), 977-982 [cit. 2023-03-19]. ISSN 1075-5535. Dostupné z: doi:10.1089/acm.2016.0021

GRANDI, Giovanni, Anjeza XHOLLI, Antonella NAPOLITANO, Federica PALMA a Angelo CAGNACCI, 2015. Pelvic Pain and Quality of Life of Women With Endometriosis During Quadruphasic Estradiol Valerate/Dienogest Oral Contraceptive: A Patient-Preference Prospective 24-Week Pilot Study. *Reproductive Sciences* [online]. **22**(5), 626-632 [cit. 2023-02-11]. ISSN 1933-7191. Dostupné z: doi:10.1177/1933719114556488

GREAVES, Erin, Frances COLLINS, Arantza ESNAL-ZUFIAURRE, Sevasti GIAKOUMELOU, Andrew W. HORNE a Philippa T. K. SAUNDERS, 2014. Estrogen Receptor (ER) Agonists Differentially Regulate Neuroangiogenesis in Peritoneal Endometriosis via the Repellent Factor SLIT3. *Endocrinology* [online]. **155**(10), 4015-4026 [cit. 2023-02-22]. ISSN 0013-7227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2014-1086

GRUBER, Teresa Mira a Sylvia MECHSNER, 2021. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells* [online]. **10**(6), 1-14 [cit. 2023-02-14]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells10061381

GULCIN, İlhami, 2020. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology* [online]. **94**(3), 651-715 [cit. 2023-03-19]. ISSN 0340-5761. Dostupné z: doi:10.1007/s00204-020-02689-3

GUPTA, L. A. X. M. I. a P. A. R. A. N., GOWDA, 2018. Expectant management of endometriosis pain reduction of infertile women through yoga techniques: an observational study. *International*

journal of adapted physical education and yoga [online]. **4**(1), 23-30 [cit. 2023-03-19]. ISSN 2455-8958. Dostupné z: https://ijapey.info/journal/january2019/03_ijapey_january_2019_laxmi_upload.pdf

HANSEN, K. E., B. BRANDSBORG, U. S. KESMODEL, a kol. Psychological interventions improve quality of life despite persistent pain in endometriosis: results of a 3-armed randomized controlled trial. *Quality of Life Research* [online]. [cit. 2023-03-19]. ISSN 0962-9343. Dostupné z: doi:10.1007/s11136-023-03346-9

HARADA, Tasuku, Saori KOSAKA, Joerg ELLIESEN, Masanobu YASUDA, Makoto ITO a Mikio MOMOEDA, 2017. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* [online]. **108**(5), 798-805 [cit. 2023-02-01]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.1165

HARADA, Tasuku, Yutaka OSUGA, Yusuke SUZUKI, Masaki FUJISAWA, Motoko FUKUI a Jo KITAWAKI, 2022. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertility and Sterility* [online]. **117**(3), 583-592 [cit. 2023-03-11]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2021.11.013

KAUPILLA, Antti a Lars RÖNNBERG. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis, 1985. *Obstetrics and gynecology* [online]. **65**(3), 379-383 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1985/03000/naproxen_sodium_in_dysmenorrhea_secondary_to.18.aspx

KOBAYASHI, Hiroshi, Yuki YAMADA, Sachiko MORIOKA, Emiko NIIRO, Aiko SHIGEMITSU a Fuminori ITO, 2014. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. **289**(1), 13-21 [cit. 2023-02-14]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-013-3049-8

KIM, Hye Yun, Soo Youn SONG, Soo Hwa JUNG, Hyun Jeong SONG, Mina LEE, Ki Hwan LEE, Ye Won JUNG a Heon Jong YOO, 2022. Long-term efficacy and safety of levonorgestrel-releasing intrauterine system as a maintenance treatment for endometriosis. *Medicine* [online]. **101**(10) [cit. 2023-03-12]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: doi:10.1097/MD.00000000000029023

KÜMMEL, Jan, 2021. Endometrióza. Umění fyzioterapie. **2021**(11), 39-44.

LEE, Ki H., Ye W. JUNG, Soo Y. SONG, et al., 2018. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. **44**(9), 1779-1786 [cit. 2023-03-12]. ISSN 1341-8076. Dostupné z: doi:10.1111/jog.13703

LI, Linda, Kristie LOU, Amanda CHU, Emily O'BRIEN, Andrea MOLINA a Kristin RILEY, 2023. Complementary therapy for endometriosis related pelvic pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* [online]. **2023**(Online first), 1-10 [cit. 2023-03-13]. ISSN 2284-0265. Dostupné z: doi:10.1177/22840265231159704

LI, Pei-Shuang, Xue-Mei PENG, Xiang-Xin NIU, a kol., 2023. Efficacy of acupuncture for endometriosis-associated pain: A multicenter randomized single-blind placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* [online]. **2023**(In press), 1-10 [cit. 2023-03-15]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2023.01.034

MADDERN, Jessica, Luke GRUNDY, Joel CASTRO a Stuart M. BRIERLEY, 2020. Pain in Endometriosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [online]. **14**, 1-16 [cit. 2023-02-22]. ISSN 1662-5102. Dostupné z: doi:10.3389/fncel.2020.590823

MADNY, Elham Hussein, 2014. Efficacy of letrozole in treatment of endometriosis-related pain. *Middle East Fertility Society Journal* [online]. **19**(1), 64-68 [cit. 2023-03-09]. ISSN 1110-5690. Dostupné z: doi:10.1016/j.mefs.2013.04.007

MAIORANA, A., Domenico INCANDELA, F. PARAZZINI, W. ALIO, A. MERCURIO, L. GIAMBANCO a L. ALIO, 2017. Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. **296**(3), 429-433 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-017-4442-5

MARTIRE, Francesco G., Lucia LAZZERI, Francesca CONWAY, a kol., 2020. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertility and Sterility* [online]. **114**(5), 1049-1057 [cit. 2023-02-24]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2020.06.012

McCALL, Marcy C., 2013. How might Yoga Work? An Overview of Potential Underlying Mechanisms. *Journal of Yoga & Physical Therapy* [online]. **3**(1), 1-6 [cit. 2023-03-19]. ISSN 2157-7595. Dostupné z: doi:10.4172/2157-7595.1000130

McKINNON, Brett D., Dominic BERTSCHI, Nick A. BERSINGER a Michael D. MUELLER, 2015. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [online]. **26**(1), 1-10 [cit. 2023-02-13]. ISSN 1043-2760. Dostupné z: doi:10.1016/j.tem.2014.10.003

MELETIS, Chris, 2020. CBD for pain: Is cannabidiol a natural alternative to opioid drugs?. *Alternative therapies in health and medicine* [online]. **26**(S1), 6-7 [cit. 2023-03-18]. ISSN 1078-6791. Dostupné z: <https://athmjournal.com/beyondcbd/wp-content/uploads/sites/3/2020/02/Meletis.pdf>

MOREIRA, Marcelo de França, Olga Lucia GAMBOA a Marco Aurelio PINHO OLIVEIRA, 2022. A single-blind, randomized, pilot study of a brief mindfulness-based intervention for the endometriosis-related pain management. *European Journal of Pain* [online]. **26**(5), 1147-1162 [cit. 2023-03-18]. ISSN 1090-3801. Dostupné z: doi:10.1002/ejp.1939

MORELLI, Michele, Angela SACCHINELLI, Roberta VENTURELLA, Rita MOCCIARO a Fulvio ZULLO, 2013. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. **39**(5), 985-990 [cit. 2023-03-12]. ISSN 1341-8076. Dostupné z: doi:10.1111/jog.12030

MOROTTI, Matteo, Fausta SOZZI, Valentino REMORGIDA, Pier Luigi VENTURINI a Simone FERRERO, 2014. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **183**, 188-192 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2014.10.036

MOROTTI, Matteo, Pier Luigi VENTURINI, Ennio BISCALDI, Annalisa RACCA, Luana CALANNI, Valerio Gaetano VELLONE, Cesare STABILINI a Simone FERRERO, 2017. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **213**, 4-10 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2017.03.033

MOROTTI, Matteo, Katy VINCENT a Christian M. BECKER, 2017. Mechanisms of pain in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **209**, 8-13 [cit. 2023-02-14]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497

MOROTTI, Matteo, Katy VINCENT, Jennifer BRAWN, Krina T. ZONDERVAN a Christian M. BECKER, 2014. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Human Reproduction Update* [online]. **20**(5), 717-736 [cit. 2023-02-14]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmu021

NANDA, Amalesh, Thangapandi K., Priyanka BANERJEE, Mainak DUTTA, Tsering WANGDI, Pramod SHARMA, Koel CHAUDHURY a Saikat Kumar JANA, 2020. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Annals of Laboratory Medicine* [online]. **40**(5), 390-397 [cit. 2023-02-17]. ISSN 2234-3806. Dostupné z: doi:10.3343/alm.2020.40.5.390

NAWAZ, Sundus, Sadia HABIB, Saba AYOUB, Ghazala SHAMS, Nimra NAEEM a Ruqiya SULTANA, 2022. Comparison of The Efficacy of Letrozole Versus Danazol in Pain Relief in Endometriosis. *Pakistan Journal of Health Sciences* [online]. **3**(6), 248-252 [cit. 2023-03-12]. ISSN 2790-9352. Dostupné z: doi:10.54393/pjhs.v3i06.345

NEZHAT, Camran, Nataliya VANG, Pedro P. TANAKA a Ceana NEZHAT, 2019. Optimal Management of Endometriosis and Pain. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **134**(4), 834-839 [cit. 2023-03-05]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000003461

ORR, Natasha, Kate WAHL, Angela JOANNOU, a kol., 2020. Deep Dyspareunia: Review of Pathophysiology and Proposed Future Research Priorities. *Sexual Medicine Reviews* [online]. **8**(1), 3-17 [cit. 2023-02-22]. ISSN 2050-0521. Dostupné z: doi:10.1016/j.sxmr.2018.12.007

OSUGA, Yutaka, Haruka FUJIMOTO-OKABE a Atsushi HAGINO, 2017. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility* [online]. **108**(4), 673-678 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2017.07.021

OSUGA, Yutaka, Yoshifumi SEKI, Masataka TANIMOTO, Takeru KUSUMOTO, Kentarou KUDOU a Naoki TERAOKAWA, 2021. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility* [online]. **115**(2), 397-405 [cit. 2023-03-11]. ISSN 00150282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2020.07.055

OSUGA, Yutaka, Yoshifumi SEKI, Masataka TANIMOTO, Takeru KUSUMOTO, Kentarou KUDOU a Naoki TERAOKAWA, 2021. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Women's Health* [online]. **21**(1) [cit. 2023-03-11]. ISSN 1472-6874. Dostupné z: doi:10.1186/s12905-021-01393-3

PHAN, Vy T., Pamela STRATTON, Hannah K. TANDON, Ninet SINAI, Jacqueline V. AREDO, Barbara I. KARP, Melissa A. MERIDETH a Jay P. SHAH, 2021. Widespread myofascial dysfunction and sensitisation in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain: A cross-sectional study. *European Journal of Pain* [online]. **25**(4), 831-840 [cit. 2023-02-23]. ISSN 1090-3801. Dostupné z: doi:10.1002/ejp.1713

PIACENTI, Ilaria, Maria Federica VISCARDI, Luisa MASCIULLO, a kol., 2021. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice?. *Gynecological Endocrinology* [online]. **37**(5), 471-475 [cit. 2023-02-17]. ISSN 0951-3590. Dostupné z: doi:10.1080/09513590.2021.1892632

POLAK, Grzegorz, Iwona WERTEL, Bartłomiej BARCZYŃSKI, Wojciech KWAŚNIEWSKI, Wiesława BEDNAREK a Jan KOTARSKI, 2013. Increased levels of oxidative stress markers in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **168**(2), 187-190 [cit. 2023-03-19]. ISSN 03012115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2012.12.043

POLI-NETO, Omero Benedicto, Jaime Eduardo Cecílio HALLAK, Julio Cesar ROSA-E-SILVA a José Alexandre de Souza CRIPPA, 2022. Is it the Ideal Time to Start Prescribing Cannabis Derivatives to Treat Endometriosis-associated Pain?. *RBGO Gynecology and Obstetrics* [online]. **44**(05), 449-451 [cit. 2023-03-18]. ISSN 0100-7203. Dostupné z: doi:10.1055/s-0042-1749430

RAFIQUE, Saima a Alan H DeCHERNEY, 2017. Medical Management of Endometriosis. *Clinical Obstetrics & Gynecology* [online]. **60**(3), 485-496 [cit. 2023-02-01]. ISSN 0009-9201. Dostupné z: doi:10.1097/GRF.0000000000000292

RASUL, Sadaf Ghulam, Uzma YAQUB, Maida MANZOOR a Hafsa MUBASSHAR, 2017. Comparison of Letrozole versus Danazol for the Pain Management of Females Presented with Endometriosis. *Annals of King Edward Medical University* [online]. **23**(4), 514-518. [cit. 2023-03-12]. ISSN 2079-0694. Dostupné z: doi:10.21649/journal.akemu/2017/23.4.514.518

REINECKE, Isabel, Marcus-Hillert SCHULTZE-MOSGAU, Rüdiger NAVE, Heinz SCHMITZ a Bart A. PLOEGER, 2017. Model-Based Dose Selection for Intravaginal Ring Formulations Releasing Anastrozole and Levonorgestrel Intended for the Treatment of Endometriosis Symptoms. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. **57**(5), 640-651 [cit. 2023-03-10]. ISSN 0091-2700. Dostupné z: doi:10.1002/jcph.846

SANSONE, Anna, Nicoletta DE ROSA, Pierluigi GIAMPAOLINO, Maurizio GUIDA, Antonio Simone LAGANÀ a Costantino DI CARLO, 2018. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. **298**(4), 731-736 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-018-4851-0

SANTANAM, Nalini, Nino KAVTARADZE, Ana MURPHY, Celia DOMINGUEZ a Sampath PARTHASARATHY, 2013. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Translational Research* [online]. **161**(3), 189-195 [cit. 2023-03-19]. ISSN 1931-5244. Dostupné z: doi:10.1016/j.trsl.2012.05.001

SARATI MITRA, Partha, Hasibul H. SIRAZEE, B. V. LATHA, Mandira DASGUPTA a Sudhir ADHIKARI, 2013. A prospective randomized comparative study of letrozole vs leuprolide acetate in symptomatic relief of endometriosis. *International journal of pharmaceutical science invention* [online]. **2**(6), 32-38 [cit. 2023-03-12]. ISSN 2319-6718. Dostupné z: [http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2\(6\)/Version-1/F0261032038.pdf](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2(6)/Version-1/F0261032038.pdf)

SCHNEIDER, Madeline P., Allison F. VITONIS, Ayotunde B. FADAYOMI, Brittany M. CHARLTON, Stacey A. MISSMER a Amy D. DIVASTA, 2020. Quality of Life in Adolescent

and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *Journal of Adolescent Health* [online]. **67**(4), 557-561 [cit. 2023-02-24]. ISSN 1054-139X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jadohealth.2020.02.024

SCHWARTZ, Alexandra Sabrina Kohl, Elvira GROSS, Kirsten GERAEDTS, a kol., 2019. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online* [online]. **38**(2), 260-271 [cit. 2023-03-19]. ISSN 14726483. Dostupné z: doi:10.1016/j.rbmo.2018.10.009

SEHSAH, Fathi Ibrahim Abd El-Fadil, Ahmed Taha Abd EL-FATTAH a Ahmed Mohammed SAEED, 2022. The role of antioxidant supplementation in reducing the endometriosis related chronic pelvic pain in women. *Al-Azhar medical journal* [online]. **51**(1), 121-134 [cit. 2023-03-19]. ISSN 1110-0400. Dostupné z: doi: 10.21608/amj.2022.212587

SEO, Jong-Wook, Dong-Yun LEE, Byung-Koo YOON a DooSeok CHOI, 2017. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **212**, 9-12 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2017.03.011

SHRIKHANDE, Allyson, Soha PATIL, Merzia SUBHAN, a kol., 2023. A Comprehensive Treatment Protocol for Endometriosis Patients Decreases Pain and Improves Function. *International Journal of Women's Health* [online]. **15**, 91-101 [cit. 2023-02-23]. ISSN 1179-1411. Dostupné z: doi:10.2147/IJWH.S365637

SINGH, Sukhbir, Ahmed M. SOLIMAN, Yasmine RAHAL, Catherine ROBERT, Isabelle DEFOY, Paul NISBET a Nicholas LEYLAND, 2020. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [online]. **42**(7), 829-838 [cit. 2023-02-22]. ISSN 1701-2163. Dostupné z: doi:10.1016/j.jogc.2019.10.038

STOUT, Annabel a Yadava JEVE, 2021. The management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* [online]. **31**(3), 84-90 [cit. 2023-03-06]. ISSN 1751-7214. Dostupné z: doi:10.1016/j.ogrm.2021.01.005

STRATTON, Pamela, Izabella KHACHIKYAN, Ninet SINAI, Robin ORTIZ a Jay SHAH, 2015. Association of Chronic Pelvic Pain and Endometriosis With Signs of Sensitization

and Myofascial Pain. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **125**(3), 719-728 [cit. 2023-02-14]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000000663

SUKAN, Betül, Yasemin AKDEVELIOĞLU a Vahide Nur SUKAN, 2022. Effect of Antioxidant Supplementation on Endometriosis-Related Pain: A Systematic Review. *Current Nutrition Reports* [online]. **11**(4), 753-764 [cit. 2023-03-19]. ISSN 2161-3311. Dostupné z: doi:10.1007/s13668-022-00432-1

SUN, Hao, Ming YUAN, Xinyu WANG, a kol., 2022. Clinical efficacy and safety of trimonthly administration of goserelin acetate 10.8mg in premenopausal Chinese females with symptomatic adenomyosis: a prospective cohort study. *Gynecological Endocrinology* [online]. **23**(Dec), 1-6 [cit. 2023-03-10]. ISSN 0951-3590. Dostupné z: doi:10.1080/09513590.2022.2160435

SURREY, Eric, Hugh S. TAYLOR, Linda GIUDICE, a kol., 2018. Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology* [online]. **132**(1), 147-160 [cit. 2023-03-11]. ISSN 0029-7844. Dostupné z: doi:10.1097/AOG.0000000000002675

SWATHY, S. a Gayatri DEVI, 2020. Mechanism and physiological effects of acupuncture. *Drug Invention Today* [online]. **13**(3), 393-397 [cit. 2023-03-15]. ISSN 0975-7619. Dostupné z: jprsolutions.info

SZUBERT, Maria, Magdalena ZIĘTARA a Jacek SUZIN, 2018. Conservative treatment of deep infiltrating endometriosis: review of existing options. *Gynecological Endocrinology* [online]. **34**(1), 10-14 [cit. 2023-03-05]. ISSN 0951-3590. Dostupné z: doi:10.1080/09513590.2017.1381837

TAKAESU, Yotaro, Hirotaka NISHI, Junya KOJIMA, Toru SASAKI, Yuzo NAGAMITSU, Rina KATO a Keichi ISAKA, 2016. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* [online]. **42**(9), 1152-1158 [cit. 2023-03-12]. ISSN 13418076. Dostupné z: doi:10.1111/jog.13023

TANAKA, Yukiko, Taisuke MORI, Fumitake ITO, Akemi KOSHIBA, Izumi KUSUKI a Jo KITAWAKI, 2016. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. *International Journal*

of Gynecology & Obstetrics [online]. **135**(2), 135-139 [cit. 2023-03-05]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijgo.2016.05.004

TANEJA, Ashima, Satinder KAUR, R. K. SONI, BHANUPRIYA, Jaspreet KAUR a Laveen SINGLA, 2017. Evaluating the efficacy of levonorgestrel intrauterine system and Danazol for relief of postoperative pain in endometriosis. *Journal of clinical and diagnostic research* [online]. **11**(7), 10-12 [cit. 2023-03-12]. ISSN 2249-782X. Dostupné z: doi:10.7860/JCDR/2017/24126.10272

TANIGUCHI, Fuminori, Akiko ENATSU, Ai IKEBUCHI, Emiko YAMANE, Maako MORIYAMA, Jiro MURAKAMI, Takashi HARADA a Tasuku HARADA, 2017. Efficacy of norethisterone in patients with ovarian endometrioma. *Yonago Acta Medica* [online]. **60**(3), 182-185 [cit. 2023-03-07]. ISSN 1346-8049. Dostupné z: PubMedu

TANIGUCHI, Fuminori, Akiko ENATSU, Ikuko OTA, Toshiko TODA, Kazuya ARATA a Tasuku HARADA, 2015. Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **191**, 116-120 [cit. 2023-02-11]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2015.06.006

TAYLOR, Hugh S., Erica C. DUN a Kristof CHWALISZ, 2019. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Management* [online]. **9**(5), 497-515 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1758-1869. Dostupné z: doi:10.2217/pmt-2019-0010

TAYLOR, Hugh S., Linda C. GIUDICE, Bruce A. LESSEY, a kol., 2017. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *New England Journal of Medicine* [online]. **377**(1), 28-40 [cit. 2023-03-11]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1700089

TOMEŠ, Pavel, 2019. Endometrióza a dyspareunie. *Actual Gynecology & obstetrics* [online]. **11**, 8-13 [cit. 2023-02-14]. ISSN 1803-9588. Dostupné z: EBSCO.

VERCELLINI, Paolo, Benedetta BRACCO, Paola MOSCONI, Anna ROBERTO, Daniela ALBERICO, Dridi DHOUHA a Edgardo SOMIGLIANA, 2016. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertility*

and Sterility [online]. **105**(3), 734-743. [cit. 2023-03-08]. ISSN 0015-0282. Dostupné z: doi:10.1016/j.fertnstert.2015.11.016

VERCELLINI, Paolo, Federica OTTOLINI, Maria Pina FRATTARUOLO, Laura BUGGIO, Anna ROBERTO a Edgardo SOMIGLIANA, 2018. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen—Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain?. *Reproductive Sciences* [online]. **25**(5), 674-682 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1933-7191. Dostupné z: doi:10.1177/1933719117749759

VREKOUSSIS, Thomas, Vassiliki SIAFAKA, Alexandra TSITOU, Orestis TSONIS, Iordanis NAVROZOGLOU, Antonis MAKRIGIANNAKIS a Minas PASCHOPOULOS, 2020. Endometriosis-related chronic pelvic pain: A mini review on pathophysiology and impact on mental health. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* [online]. **12**(1), 35-40 [cit. 2023-02-22]. ISSN 2284-0265. Dostupné z: doi:10.1177/2284026519895829

WHITAKER, Lucy H. R., Jen REID, Alex CHOA, a kol., 2016. An Exploratory Study into Objective and Reported Characteristics of Neuropathic Pain in Women with Chronic Pelvic Pain. *PLOS ONE* [online]. **11**(4), 1-11 [cit. 2023-02-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0151950

WÓJCIK, Małgorzata, Renata SZCZEPANIAK a Katarzyna PLACEK, 2022. Physiotherapy Management in Endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **19**(23) [cit. 2023-03-20]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph192316148

WÜEST, A., J.M. LIMACHER, I. DINGELDEIN, F. SIEGENTHALER, C. VAINÉAU, I. WILHELM, M.D. MUELLER a S. IMBODEN, 2022. Pain Levels of Women Diagnosed with Endometriosis: Is There a Difference in Younger Women?. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* [online]. **2**, 1-8 [cit. 2023-02-24]. ISSN 1083-3188. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpjg.2022.10.011

YAN, Dingmin, Xishi LIU a Sun-Wei GUO, 2017. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* [online]. **209**, 14-24 [cit. 2023-02-22]. ISSN 0301-2115. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejogrb.2016.06.017

YEUNG, Patrick, Shweta GUPTA a Sam GIEG, 2017. Endometriosis in Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* [online]. **9**(1), 17-29 [cit. 2023-02-24]. ISSN 2284-0265. Dostupné z: doi:10.5301/je.5000264

YONG, Paul J., 2017. Deep Dyspareunia in Endometriosis: A Proposed Framework Based on Pain Mechanisms and Genito-Pelvic Pain Penetration Disorder. *Sexual Medicine Reviews* [online]. **5**(4), 495-507 [cit. 2023-02-23]. ISSN 2050-0521. Dostupné z: doi:10.1016/j.sxmr.2017.06.005

YOUNGSTER, Michal, Marc R. LAUFER a Amy D. DIVASTA, 2013. Endometriosis for the primary care physician. *Current opinion in pediatrics* [online]. **25**(4), 454-462 [cit. 2023-2-11]. ISSN 1040-8703. Dostupné z: doi: 10.1097/MOP.0b013e3283628092

YUCEL, Nese, Erdem BASKENT, Burcin KARAMUSTAFAOGLU BALCI a Gokhan GOYNUMER, 2018. The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* [online]. **58**(5), 560-563 [cit. 2023-03-12]. ISSN 0004-8666. Dostupné z: doi:10.1111/ajo.12773

ZEIDAN, Fadel a David R. VAGO, 2016. Mindfulness meditation-based pain relief: a mechanistic account. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. **1373**(1), 114-127 [cit. 2023-03-19]. ISSN 0077-8923. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.13153

Seznam zkratk

APL-TENS	acupuncture-like TENS
CAM	komplementární a alternativní medicína
CBD	kanabidiol
CNS	centrální nervový systém
ESHRE	Evropská společnost pro lidskou reprodukci a embryologii
FSH	folikulostimulační hormon
GnRH	gonadotropin-releasing hormon
HAK	kombinovaná hormonální antikoncepce
LH	luteinizační hormon
LNG-IUD	nitroděložní tělíčko s levonorgestrem
NETA	norethisteron acetát
NRS	numerická škála bolesti
NSAID	nesteroidní antiflogistika
TENS	transkutánní elektrická nervová stimulace
THC	tetrahydrokanabinol
VAS	vizuální analogová škála