

# การรักษาด้วยยาในภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญ ผิดที่ในอุ้งเชิงกราน

ฐานิตรา ตันติเตมิต, เมธาพันธ์ กิจพรธีรานันท์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

## บทคัดย่อ

ภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่เป็นความผิดปกติทางนรีเวชที่พบบ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ เป็นสาเหตุหลักของอาการปวดท้องน้อยและมีบุตรยาก โรคนี้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามลักษณะทางพยาธิกายวิภาคคือ เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่บริเวณเยื่ออุ้งเชิงกราน บริเวณถุงน้ำรังไข่ และผนังระหว่างช่องคลอดกับลำไส้ตรง การวินิจฉัยแยกโรคอื่นทำได้โดยส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ การถ่ายภาพรังสี และการส่องกล้องเพื่อตรวจวินิจฉัยโรค การรักษาโรคนี้ประกอบด้วยการใช้ยาและการผ่าตัด ปัจจุบันมียาหลายชนิดให้เลือกใช้ อย่างไรก็ตามยาที่มีฤทธิ์กดฮอร์โมนยังคงเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยในระยะยาว บทความนี้ได้ทบทวนถึงการดูแลรักษาโรคเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในอุ้งเชิงกราน ด้วยยาเป็นหลัก

**คำสำคัญ:** เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในอุ้งเชิงกราน, การดูแลรักษาด้วยยา

## Medical Therapy in Pelvic Endometriosis

Tanita Tantitamit , Maethaphan Kitporntheranunt✉

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

---

### Abstract

Pelvic endometriosis is a frequently encountered gynecologic disorder in female patients. It is the leading cause of pelvic pain and infertility. Pelvic endometriosis is classified into 3 groups according to its gross pathology as follow, pelvic peritoneal endometriosis, ovarian endometrioma and rectovaginal nodule. Differential diagnosis from other diseases can be performed by laboratory studies, imaging studies and laparoscopy. The treatments of this condition compose of medical and surgical treatment. At present, various medical therapies are available. However, the mainstay for long term treatment is hormonal suppression agents. The current medical management of pelvic endometriosis is reviewed in this article.

**Key words:** Pelvic endometriosis, management, medical therapy

Maethaphan Kitporntheranunt✉

Department of Obstetrics and Gynecology,

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,

62 Moo 7 Ongkarak, Nakhon-nayok, 26120, Thailand

## บทนำ

โรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ คือภาวะที่เนื้อเยื่อซึ่งมีลักษณะคล้ายเยื่อบุโพรงมดลูกไปเจริญขึ้นนอกโพรงมดลูก สามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยากายวิภาคได้เป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มแรกเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ซึ่งพบบริเวณเยื่อบุช่องเชิงกราน ผิวนอกของรังไข่ และเยื่อบุช่องท้องส่วนต่างๆ กลุ่มที่สองพบเป็นถุงน้ำรังไข่ซึ่งบุด้วยเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกที่เจริญผิดที่ (endometrioma) และกลุ่มที่สามพบเป็นก้อนแข็งอยู่ระหว่างผนังช่องคลอดและลำไส้ตรงซึ่งประกอบด้วยเยื่อบุโพรงมดลูก เนื้อเยื่อไขมัน และชั้น fibromuscular (rectovaginal endometriotic nodule)<sup>1</sup> โรคนี้พบได้บ่อยในสตรีวัยเจริญพันธุ์ และเป็นสาเหตุสำคัญของอาการปวดท้องน้อย

ปวดระดู เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ภาวะมีบุตรยาก และเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ เป็นต้น การรักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย อาทิ อาการ อาการแสดง ความต้องการบุตร และลักษณะของพยาธิสภาพ เป็นต้น การรักษาประกอบด้วยการใช้ยา การผ่าตัดรักษา หรือร่วมกันทั้ง 2 วิธี

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ด้วยยาเท่านั้น เนื่องจากมียาหลายชนิดให้เลือกใช้ดังตารางที่ 1 และปัจจุบันมีการพัฒนายากลุ่มใหม่หรือปรับปรุงยาเดิมให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น จึงจำเป็นต้องรู้จักเพื่อเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างถูกต้องต่อไป

ตารางที่ 1 ชนิดและกลไกของยาที่ใช้ในการรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่<sup>2</sup>

Agents	Mechanism	Effect
Conventional treatment		
Oral contraceptives	Decidualization and subsequent atrophy of endometrial tissue	Symptom relief
GnRH agonists	Down regulation of HPO axis and hypoestrogenism	Symptom relief and decreased disease
Androgens	Hypoestrogenism and inhibit steroidogenesis	Symptom relief
LNG-IUD	Decidualization and subsequent atrophy of endometrial tissue	Symptom relief
GnRH antagonists	GnRH receptor blockade	Decreased disease

LNG-IUD= Levonorgestrel-releasing intrauterine device

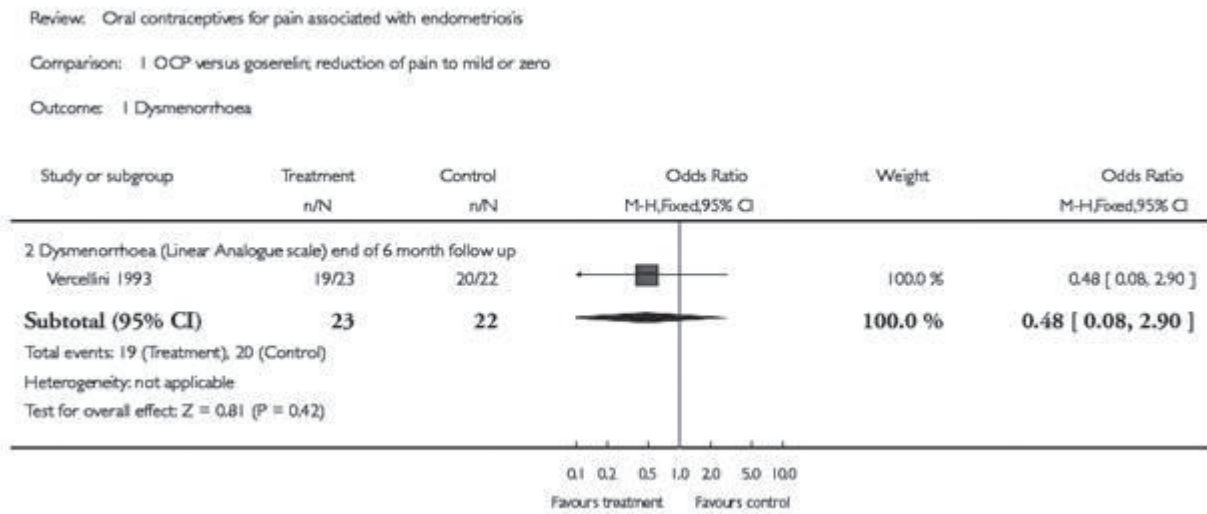
แนวทางการใช้ยารักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่มุ่งเน้นเปลี่ยนแปลงการตกไข่ทำให้เกิดภาวะคล้ายสตรีตั้งครรภ์ คล้ายสตรีวัยหมดระดูหรือภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง<sup>2</sup> ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นในช่วงเวลาที่ใช้ยา ส่วนการผลิตคิดค้นยากกลุ่มใหม่นั้น ต้องอาศัยความรู้ ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคด้วย<sup>3</sup> เนื่องจากยาเหล่านั้นอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัย ยังไม่มีการรับรองให้ใช้รักษาจริงในผู้ป่วยเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ จึงจะไม่กล่าวถึงในที่นี้จะขอนำเสนอในโอกาสถัดไป การรักษาด้วยยาที่เป็นที่ยอมรับในสถาบันองค์กรต่างๆ ในแง่ของกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพการรักษา วิธีการใช้ ขนาดยา และผลข้างเคียงของยากกลุ่มต่างๆ มีดังนี้

### 1. ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวม (combined oral contraception: COC)

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมเป็นการรักษาที่นิยมใช้กันมากในการลดอาการปวดท้องน้อยและการปวดระดูที่เกิดจากเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ แม้ว่าผู้เชี่ยวชาญหลายท่านจะยอมรับประสิทธิภาพของยากกลุ่มนี้ แต่การศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากกลุ่มนี้เทียบกับยากกลุ่มอื่นที่เป็นทางการยังมีน้อย

ยาเม็ดคุมกำเนิดทำให้เกิดภาวะคล้ายสตรีตั้งครรภ์ ในตอนต้นจะเกิดกระบวนการ decidualization และกระตุ้นการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกแล้วจึงมีการฝ่อลีบของเยื่อบุโพรงมดลูกตามมา ทั้งยังทำให้ระดับของ gonadotropin ลดลง มีฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ รบกวนการฝังตัวของเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกโดยทั่วไปใช้ยาเม็ดฮอร์โมนรวมระหว่าง ethinyl estradiol (EE) ขนาด 30-35 ไมโครกรัมกับโปรเจสตินชนิดต่างๆ ให้รับประทานวันละ 1 เม็ดนาน 6-12 เดือน<sup>4</sup>

Vercellini P และคณะ<sup>5</sup> ได้ทำการศึกษาโดยใช้ monophasic cyclic COC (Desogestrel 0.15 มิลลิกรัมร่วมกับ EE 0.02 มิลลิกรัม) นาน 6 เดือน เปรียบเทียบกับ GnRH analogue (Goserelin) ทุก 28 วัน พบว่ายาทั้งสองกลุ่มสามารถลดอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ และอาการปวดท้องน้อยขณะไม่มีระดูได้อย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ใช้ COC สามารถลดอาการปวดท้องขณะมีระดูได้ และภายหลังจากหยุดยาเป็นเวลา 6 เดือน ดังรูปที่ 1 โดยไม่แตกต่างกับการใช้ Goserelin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>6</sup> และพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำได้ทั้งสองกลุ่ม



รูปที่ 1 Odd ratio เปรียบเทียบระหว่างยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมและยา Goserelin ในการลดอาการปวดระดูที่ 6 เดือนหลังให้การรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่<sup>6</sup>

Perazzini และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาถึงการให้ GnRH analogue 4 เดือน ก่อนการให้ cyclic COC พบว่าได้ผลดีกว่าการให้ยา GnRH analogue เพียงกลุ่มเดียว โดยสรุปแล้วทั้งสองวิธีสามารถลดอาการปวดท้องน้อยได้ใกล้เคียงกัน แต่นิยมใช้ COC เป็นแนวทางแรกในการรักษา เนื่องจากสามารถใช้ในระยะยาวได้ในทางกลับกันการใช้ cyclic COC ยังคงทำให้มีเลือดออกจากโพรงมดลูกเป็นรอบๆ อาจเกิดการไหลย้อนกลับของเลือดระดู ส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง<sup>8</sup> Vercellini P และคณะ<sup>9</sup> จึงได้ทำการศึกษาโดยให้ยา monophasic continuous COC ในสตรีที่มีอาการปวดระดูภายหลังการผ่าตัดรักษาและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cyclic

COC เป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่าสามารถลดระดับคะแนนความปวดและได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ โดยร้อยละ 38 เกิดภาวะขาดระดู ร้อยละ 36 มีเลือดออกกะปริดกะปรอยเล็กน้อยทางช่องคลอด

ในกรณีที่ cyclic COC ไม่ได้ผล การใช้ continuous COC จึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพบริหารยาได้สะดวก ปลอดภัย และใช้ได้ในระยะยาวเช่นกัน

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้แก่ คลื่นไส้ ความดันโลหิตสูง หลอดเลือดดำอุดตันจากผลของเอสโตรเจน รวมทั้งอาการคัดตึงเต้านม เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดจากผลของโปรเจสทินด้วย

## 2. Progestins

โปรเจสตินคือกลุ่มของสารประกอบซึ่งออกฤทธิ์ต่อเยื่อบุโพรงมดลูกคล้ายโปรเจสเตอโรน ยับยั้งการทำงานร่วมกันของสมองส่วนไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมอง และรังไข่ มีผลยับยั้งการตกไข่ ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกบางลงและเกิดการหลุดลอก นอกจากนี้ยังลดการอักเสบและยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ซึ่งช่วยลดปัจจัยเสี่ยงในการ

เกิดภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติด้วย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด คลื่นไส้ อาเจียน คัดตึงเต้านม และการมีสารน้ำคั่งในร่างกายนี้อาจขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาในการใช้ยา<sup>10</sup>

โปรเจสตินที่ใช้ในการรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติมีหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ชนิด ขนาด และวิธีใช้ยาโปรเจสตินในการรักษาเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ

รูปแบบของยา	ขนาด	วิธีใช้
Medroxyprogesterone acetate (MPA)	30 mg/d	Oral
Dydrogesterone	60 mg/d	Oral
Cyproterone acetate (CPA)	12.5 mg/d	Oral
Norethindrone acetate (NETA)	5 mg/d	Oral
DMPA(150)	150 mg/ 12wk	Intramuscular
DMPA-SC	104 mg/12wk	Subcutaneous
Levonorgestrel IUD	20 µg /d	Intrauterine route

### 2.1 Medroxyprogesterone acetate (MPA)

MPA เป็นโปรเจสเตอโรนสังเคราะห์ซึ่งสามารถลดการเจริญของเยื่อบุโพรงมดลูกผิดปกติ<sup>11</sup> มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดรอยโรคนี้เปรียบเทียบกับ Danazol และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา ทำการประเมินภายหลังหยุดการรักษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่ารอยโรคไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่ม MPA และ Danazol และดีกว่าใน

กลุ่มควบคุม<sup>12</sup> การใช้ MPA สามารถลดอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 90 ซึ่งพบว่าดีกว่ายาโปรเจสตินอื่นๆ แต่ยังไม่มีการยืนยันผลในการรักษาภาวะมีบุตรยาก<sup>13</sup> กรณีเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติชนิดรุนแรงน้อย พบว่ามีอัตราการตั้งครรภ์ที่ 30 เดือนเท่ากับการใช้ Danazol และการไม่ใช้ยาใดๆ การศึกษาต่อมาถึงอัตราการตั้งครรภ์ในภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ

ทุกระดับความรุนแรง พบว่าไม่มีความแตกต่าง  
กันระหว่างการใช้ MPA, Danazol และยาหลอก<sup>14</sup>

## 2.2 Dydrogesterone

พบว่าสามารถลดอาการปวดจากภาวะ  
เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้โดยที่ไม่ยับยั้งการ  
ตกไข่<sup>15</sup> ผู้ป่วยจึงสามารถตั้งครรภ์ได้ขณะรับ  
การรักษา แต่ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนเกี่ยวกับ  
ประสิทธิภาพในการลดรอยโรค ผลข้างเคียงที่พบ  
มีเพียงอาการคัดตึงเต้านม วิงเวียนศีรษะ มีภาวะ  
ขาดกระดูกหรือเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดเกิด  
ขึ้นระหว่างการรักษาได้<sup>16</sup>

## 2.3 Cyproterone acetate (CPA)

สังเคราะห์มาจาก 17-hydroxyprogesterone  
มีฤทธิ์ต้านแอนโดรเจนและ gonadotropin Moran  
และคณะ<sup>17</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยเยื่อโพรง  
มดลูกเจริญผิดที่ระดับรุนแรงน้อยจนถึงมาก  
จำนวน 7 ราย โดยให้รับประทานยาในขนาด  
10 มิลลิกรัมต่อวันนาน 20 วัน แล้วหยุดการรักษา  
10 วัน ทำการประเมินประสิทธิภาพในการลด  
อาการปวดระดับพบว่าลดอาการปวดได้ทุกราย  
โดยพบผู้ป่วยมีรอบประจำเดือน 6 ราย และมี  
เลือดออกกะปริดกระปรอยหลังจากมีระดู  
1 ราย เมื่อตรวจด้วยการส่องกล้องในช่องท้องซ้ำ  
พบรอยโรคเพียงเล็กน้อย 5 ราย และไม่พบรอย  
โรคเหลือเลยจำนวน 2 ราย

Vercellini P และคณะ<sup>18</sup> ทำการศึกษา  
โดยให้ CPA ขนาด 12.5 มิลลิกรัมต่อวันแบบ  
ต่อเนื่อง เปรียบเทียบกับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด  
ชนิดฮอร์โมนรวมแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยเยื่อโพรง

มดลูกเจริญผิดที่ระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก  
ภายหลังการผ่าตัดพบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถ  
ลดอาการปวดท้องทั้งขณะมีและไม่มีระดู รวม  
ถึงอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ได้โดยไม่มีผล  
ข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้นจากการรักษา โดยรวม  
แล้วผู้ป่วยพึงพอใจต่อผลการรักษาในกลุ่มที่ใช้  
CPA และกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดร้อยละ 73  
และ 67 ตามลำดับ

การใช้ CPA เหมาะสำหรับในกรณีที่ต้อง  
การหลีกเลี่ยงผลของเอสโตรเจน หรือไม่ต้องการ  
ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเนื่องจากเหตุผลทางเชื้อชาติ  
หรือศาสนา เป็นต้น ส่วนการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด  
ชนิดฮอร์โมนรวมแบบต่อเนื่อง ควรเลือกใช้ใน  
กรณีที่ต้องการป้องกันภาวะขาดเอสโตรเจนเมื่อ  
ต้องทำการรักษาระยะยาว

## 2.4 Norethindrone acetate (NETA)

เป็นโปรเจสตินที่มีฤทธิ์แรง สังเคราะห์  
มาจาก 19-nortestosterone Muneyyirci O และ  
คณะ<sup>19</sup> ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ NETA  
โดยเริ่มให้รับประทานในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน  
และปรับเพิ่มครั้งละ 2.5 มิลลิกรัมจนถึงระดับ  
สูงสุด 20 มิลลิกรัมต่อวันหรือจนกระทั่งขาดระดู  
เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6-12 เดือน พบว่า  
สามารถลดอาการปวดระดูได้ร้อยละ 92 และลด  
อาการปวดท้องน้อยเรื้อรังได้ร้อยละ 89 ไม่มี  
อาการผิดปกติใดๆ หลังสิ้นสุดการรักษาร้อยละ 94  
และมีเลือดออกกะปริดกระปรอยทางช่องคลอด  
ภายหลังหยุดยาได้ร้อยละ 58 Moore และ  
คณะ<sup>20</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา NETA 10

มิลลิกรัมต่อวัน กับ Dienogest 2 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาทั้งสองกลุ่มสามารถลดอาการปวดได้ใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 91 และร้อยละ 96 ตามลำดับ

ข้อดีของ NETA คือสามารถลดการเกิดเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก ช่วยเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก และไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดเมื่อใช้ในขนาดต่ำ

### 2.5 Depo medroxyprogesterone acetate (DMPA)

เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในขนาด 150 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 3 เดือน โดยที่โอกาสเกิดมะเร็งเต้านมไม่ได้แตกต่างจากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดทั่วไป<sup>21</sup> และการสูญเสียมวลกระดูกจากภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำจะเกิดเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาเป็นระยะเวลาสั้นเท่านั้น<sup>22,23</sup>

มีการศึกษาเปรียบเทียบ<sup>24</sup> การใช้ DMPA กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมขนาดต่ำร่วมกับ Danazol ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าอัตราความพึงพอใจของการรักษาในกลุ่มที่ใช้ DMPA และกลุ่มที่ใช้ COC ร่วมกับ Danazol เท่ากับร้อยละ 72 และร้อยละ 57 ตามลำดับ สามารถลดอาการปวดระดูได้ทั้งสองกลุ่ม แต่ในกลุ่มที่ใช้ COC ร่วมกับ Danazol มีความถี่และความรุนแรงของอาการปวดมากกว่า โดยสัมพันธ์กับการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบเป็นรอบ ส่วนระดับไขมัน HDL จะลดลงทั้งสองกลุ่มแต่ LDL เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้

COC ร่วมกับ Danazol ในกลุ่ม DMPA พบว่ามีผลข้างเคียงมากกว่าและระยะเวลาเฉลี่ยที่ระดูกลับมาเป็นปกติประมาณ 7 เดือน ถึง 1 ปี ต่อมา มีการศึกษาประเมินประสิทธิภาพของการใช้ DMPA ขนาด 104 มิลลิกรัม ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุก 3 เดือน เปรียบเทียบกับการใช้ Leuprolide acetate 11.25 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน เป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 6 เดือน แล้วติดตามการรักษาอีก 12 เดือน พบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดที่เนื่องมาจากเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้เท่ากัน<sup>25</sup> ส่วนอีกการศึกษาหนึ่ง<sup>26</sup> ทำการเปรียบเทียบผลการรักษาของยาทั้งสองชนิดเช่นเดียวกันแล้วประเมินผลที่ 12 เดือนภายหลังได้รับการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DMPA-SC มีการสูญเสียมวลกระดูกน้อยกว่าและกลับมาสู่ระดับปกติได้ใน 12 เดือนหลังหยุดการรักษา ในขณะที่กลุ่ม GnRH analogue มีการสูญเสียมวลกระดูกมากกว่าและไม่กลับมาสู่ภาวะปกติ แต่ทั้งสองกลุ่มสามารถลดอาการปวดได้เท่ากัน ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ อาการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนซึ่งพบน้อยกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย DMPA-SC แต่มีปัญหาเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดมากกว่า ผู้ป่วยร้อยละ 90 และร้อยละ 93 ในกลุ่มที่รักษาด้วย DMPA-SC และ Leuprolide มีความพอใจที่จะรักษาด้วยยากลับเดิมต่อไป

DMPA มีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพสูงและราคาถูก เหมาะสำหรับการรักษาภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่มีอาการภายหลังการ



ผ่าตัด แต่มีข้อเสียคือภาวะเจริญพันธุ์จะกลับมาช้าจึงไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร และอาจพบเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดได้เป็นเวลานาน

## 2.6 Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD)

LNG-IUD จะปล่อย levonorgestrel ได้ 20 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นโปรเจสโตเจนที่มีฤทธิ์สูง สังเคราะห์มาจาก 19-nortestosterone มีฤทธิ์ของแอนโดรเจนและต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนทำให้เกิดภาวะไม่มีระดูและลดอาการปวดท้องขณะมีระดู ทำให้เยื่อบุผนังมดลูกฝ่อบางลง มีราคาถูกและประสิทธิภาพดีสำหรับการรักษาระยะยาว นอกจากนี้ยังเป็นการรักษาเฉพาะที่ทำให้ลดผลข้างเคียงอื่นๆ ของฮอร์โมนด้วย<sup>27</sup>

LNG-IUD มีบทบาทในการรักษา ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ บริเวณเยื่อบุช่องท้อง รังไข่ บริเวณรอบๆ ช่องคลอดและทวารหนัก รวมทั้งการกลับเป็นซ้ำได้ ดังนี้

- เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่บริเวณเยื่อบุช่องท้องและรังไข่

Lockhat และคณะ<sup>28</sup> ศึกษาถึงการใส่ LNG-IUD ในระหว่างการผ่าตัดผู้ป่วย 34 รายซึ่งได้รับการวินิจฉัยโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในระยะที่ 1-3 เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถช่วยลดอาการปวดระดูได้ 28 ราย ลดอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ได้ 13 รายจาก 20 รายที่มีอาการ แต่ไม่ลดอาการปวดท้องที่ไม่สัมพันธ์กับรอบระดูได้อย่างมีนัยสำคัญ โดย

รวมแล้วผู้ป่วยมีความพึงพอใจร้อยละ 56 เมื่อทำการติดตามต่อเป็นระยะเวลา 3 ปี มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งยกเลิกการใช้ LNG-IUD เนื่องจากมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด อาการปวดท้อง และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่ยังใช้ LNG-IUD อยู่พบว่าระดับคะแนนความเจ็บปวดในขณะมีระดูและระยะเวลาที่ปวดลดลง โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกของการใช้ยา

Petta และคณะ<sup>29</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับการฉีด Leuprolide depot 3.75 มิลลิกรัม ทุกเดือนเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าอาการปวดท้องน้อยลดลง คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นโดยไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม แต่การใช้ LNG-IUD จะมีปัญหาเรื่องเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดมากกว่า

LNG-IUD ถือว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา ที่ไม่ทำให้เกิดภาวะเอสโตรเจนต่ำ และรักษาได้เป็นเวลานานโดยไม่ต้องทำการเปลี่ยนใส่ใหม่ทุก 5 ปี

- เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่กลับเป็นซ้ำ

Vercillini และคณะ<sup>30</sup> ศึกษาถึงการใส่ LNG-IUD ในผู้ป่วย 20 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดรักษาแล้วต่อมา 12 เดือน มีการกลับเป็นซ้ำและไม่ต้องการผ่าตัดอีกครั้ง ทำการประเมินความพึงพอใจและอาการปวดภายหลังการรักษา 1 ปี พบว่าระหว่างการรักษาร้อยละ 24 ไม่มีระดู ร้อยละ 47 มีปริมาณระดูมาน้อยหรือเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด ร้อยละ 29 มีระดูมาตามปกติ เมื่อสิ้นสุดการรักษาพบว่าปริมาณเลือดที่ออกและ

คะแนนระดับอาการปวดลดลง มีเพียงร้อยละ 29 ยังคงมีอาการปวดท้องอยู่ โดยรวมผู้ป่วยมีความพึงพอใจร้อยละ 75 ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการปวดท้อง น้ำหนักตัวเพิ่ม ปวดศีรษะ คัดตึงเต้านม และความต้องการทางเพศลดลง เป็นต้น

#### ● การรักษาภายหลังการผ่าตัด

Vercillini และคณะ<sup>31</sup> พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย LNG-IUD ภายหลังการผ่าตัด 1 ปี มีโอกาสในการกลับเป็นซ้ำและความรุนแรงของโรคน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดอย่างเดี่ยว นอกจากนี้อาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ระดับคะแนนปวดในขณะที่ไม่มีระดูลดลงมากกว่าเช่นเดียวกัน โดยรวมแล้วผู้ป่วยมีความพึงพอใจในการรักษา ร้อยละ 75 และร้อยละ 50 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วย LNG-IUD ตามลำดับ

การใช้ LNG-IUD เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงน้อย ใช้ได้ระยะเวลานาน สามารถเลี่ยงการเข้ารับการรักษาบ่อยครั้งทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือมากขึ้น และค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมคุ้มค่ากว่าเมื่อเทียบกับวิธีอื่น แพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยว่าอาจมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดได้บ้างในช่วง 3-4 เดือนแรก หลังจากนั้นมักจะขาดระดู นอกจากนี้ยังเป็นการรักษาซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ทำให้ลดผลข้างเคียงจากฮอร์โมนได้มากกว่าวิธีอื่น

LNG-IUD มีโอกาสเคลื่อนที่หลุดได้ประมาณร้อยละ 5 ความเสี่ยงในการติดเชื้อร้อยละ 1.5 เหมาะสำหรับสตรีที่เคยมีบุตรแล้ว

และไม่มีประวัติการติดเชื้อในโพรงมดลูกหรืออุ้งเชิงกรานอักเสบมาก่อน ในสตรีที่ไม่เคยมีบุตรสามารถใช้ได้แต่จะพบอาการปวดท้องเกร็งได้มากขึ้น<sup>32</sup>

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้นี้ LNG-IUD กับการเกิดถุงน้ำรังไข่จากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่นั้น ยังไม่มีการศึกษายืนยันที่ชัดเจน เนื่องจากเชื่อว่าการเกิดถุงน้ำนี้สัมพันธ์กับการตกไข่ แต่การใช้ LNG-IUD ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการตกไข่ ดังนั้นในทางทฤษฎีแล้วการใช้ยานี้เป็นเวลานานอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดถุงน้ำรังไข่จากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้ ทำให้การใช้ LNG-IUD ไม่เป็นที่นิยมเมื่อเทียบกับยาโปรเจสโตเจนชนิดอื่น<sup>33</sup>

### 3. Danazol and Gestrinone

ทั้งสองชนิดเป็นยาที่ใช้มากในอดีตแม้ว่าจะมีเภสัชวิทยาตั้งต้นที่แตกต่างกัน แต่ยาทั้งสองออกฤทธิ์ผ่านแอนโดรเจนเช่นเดียวกัน

#### 3.1 Danazol

เป็นยาตัวแรกที่ยอมรับให้รักษาเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ในสหรัฐอเมริกา สังเคราะห์มาจาก an isoxazol 17-alpha-ethinyl testosterone ทำให้เกิดภาวะคล้ายสตรีวัยหมดระดู โดยออกฤทธิ์ต่อ Hypothalamus Pituitary Ovarian Axis ยับยั้ง LH surge เกิดภาวะไข่ไม่ตกเรื้อรัง เพิ่มระดับแอนโดรเจนในเลือด ลดระดับเอสโตรเจนรวมทั้งรบกวนรอบการทำงานของรังไข่ ขนาดที่ใช้ 400-800 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน

ผลข้างเคียงมีมากและพบได้บ่อย ส่วนใหญ่เป็นผลจากฤทธิ์แอนโดรเจน ได้แก่ ขนดก เป็นสิว ผิวมัน เสียงแตก เป็นต้น บางครั้งอาจไม่หายไปแม้หยุดใช้ยา<sup>4</sup>

การใช้ Danazol ช่วยลดการฝังตัวของเยื่อบุโพรงมดลูก ลดอาการปวดขณะมีระดู อาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ และอาการปวดที่ไม่อยู่ในระหว่างรอบระดูได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ช่วยแก้ไขปัญหากล้ามเนื้อลีบ ประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างจากยาชนิดอื่นๆ<sup>34</sup> ยานี้ไม่ได้รับความนิยมเนื่องจากมีผลข้างเคียงมาก

### 3.2 Gestrinone

สังเคราะห์มาจาก 19-nortestosterone (ethynorgestrienone) ใช้แพร่หลายในทวีปยุโรป ยาจับกับตัวรับของแอนโดรเจนและตัวรับของโปรเจสเตอโรน ออกฤทธิ์กระตุ้นแอนโดรเจน ต้านฤทธิ์โปรเจสเตอโรน เอสโตรเจนและ gonadotropin

ส่งผลให้มีการยับยั้งการพัฒนาฟองไข่และขบวนการสร้างสเต็มเซลล์จากรังไข่ ทำให้เกิดผลคล้ายการขาดโปรเจสเตอโรนที่เยื่อบุโพรงมดลูก กระตุ้นขบวนการย่อยสลายในระดับเซลล์ด้วย lysosome<sup>4</sup> โดยทั่วไปใช้ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดใกล้เคียงกับ Danazol และ GnRH analogue แต่มีที่ใช้น้อยเนื่องจากผลข้างเคียงมาก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งกล้ามเนื้อ ลด HDL เพิ่ม LDL น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีขนดก หน้ามันและสิวขึ้น<sup>35</sup>

### 4 Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue

เป็นสารประกอบเปปไทด์สังเคราะห์ซึ่งมีการปรับเปลี่ยนสูตรโครงสร้างของ GnRH ในธรรมชาติโดยเปลี่ยนกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 6 และ 9 เพื่อให้มีคุณสมบัติใหม่<sup>36</sup> ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 โครงสร้างของ GnRH agonists และ GnRH antagonists ชนิดต่างๆ<sup>36</sup>

GnRH agonists	Structure
Leuprolide	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Arg-Pro-EtNH <sub>2</sub>
Triptorelin	pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-DTrp-Arg-Pro-Gly-N
Buserelin	pGlu-His- Trp-Ser-Tyr-Dser(O'bu)-Arg-Pro-EtNH <sub>2</sub>
Goserelin	pGlu-His- Trp-Ser-Tyr- Dser(O'bu)-Arg-Pro-AzaglyNH <sub>2</sub>
GnRH antogonists	Structure
Cetrorelix	(N-Ac-DNal <sup>1</sup> , DpCl-Phe <sup>2</sup> , Dpal <sup>3</sup> , DCit <sup>6</sup> , DAla <sup>10</sup> )GnRH

#### 4.1 GnRH agonist

GnRH agonist มีค่าครึ่งชีวิต 3-8 ชั่วโมงมากกว่า GnRH ตามธรรมชาติซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตเพียง 3.5 นาที จึงจับกับตัวรับของ GnRH ได้นานกว่า กระตุ้นให้มีการหลั่ง FSH และ LH เพิ่มขึ้นในช่วงต้น หลังจากนั้นจะออกฤทธิ์ยับยั้ง gonadotropin และ gonadotropin steroid ทำให้เกิดภาวะคล้ายสตรีถูกตัดรังไข่ (medical oophorectomy) ระดับเอสโตรเจนจะลดลงภายใน 3-6 สัปดาห์ ทำให้เยื่อโพรงมดลูกฝ่อลีบและขาดระดูในที่สุด<sup>37</sup> นอกจากนี้ยังมีการรบกวนการทำงานของ plasminogen activators และ metalloproteinases ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการพัฒนาของเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ<sup>38</sup>

จากการศึกษาทั้งในมนุษย์และสัตว์พบว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งการฝังตัวของเซลล์เยื่อโพรงมดลูกใกล้เคียงกับ Danazol เช่นเดียวกับการลดอาการปวด สามารถลดได้ประมาณร้อยละ 80 และอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลา 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 20 ที่ระยะเวลาหนึ่งปีเท่ากับร้อยละ 50 และพบว่าไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะมีบุตรยาก เช่นเดียวกับยาอื่นๆ<sup>39</sup> อย่างไรก็ตามหากเป็นผู้ป่วยซึ่งรักษาภาวะนี้ด้วย GnRH agonist เป็นเวลา 3-6 เดือนก่อนทำการปฏิสนธินอกร่างกายพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ทางคลินิกได้ถึงสี่เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 4.28, 95% CI 2.00 to 9.15)<sup>40</sup> ในแง่ของการใช้ก่อนและหลังผ่าตัดมีข้อได้เปรียบระหว่างข้อดีในการ

ลดพังผืดภายหลังการผ่าตัด และข้อเสียจากการบดบังรอยโรคขณะผ่าตัด ขณะนี้จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน<sup>41</sup>

ขนาดยาที่ใช้ Leuprolide depot 3.75 มิลลิกรัมทุกเดือนไม่ควรใช้เกิน 6 เดือน เนื่องจากภายหลัง 6 เดือน ระดับความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลงร้อยละ 4.9<sup>42</sup>

GnRH agonist ไม่สามารถกำจัดรอยโรคให้หมดได้ อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 5 และเพิ่มเป็นร้อยละ 73 ในกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก<sup>43</sup> นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงจากภาวะคล้ายสตรีวัยหมดระดูได้แก่ ร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง ความต้องการทางเพศลดลง และกระดูกพรุน เป็นต้น เพื่อลดผลข้างเคียงและยืดระยะเวลาการให้ยาให้มากกว่า 6 เดือน จึงมีการให้เอสโตรเจนร่วมด้วยในระดับต่ำหรือให้โปรเจสเทอโรนเป็นระยะๆ เรียกว่า add back therapy เพื่อให้มีระดับเอสโตรเจนต่ำพอที่จะไม่ทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบและความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง<sup>44,45</sup>

อย่างไรก็ตามคำรักษาในการใช้ GnRH agonist ร่วมกับ add back therapy นั้นมีราคาแพงและมีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดไม่แตกต่างกับวิธีอื่นๆ<sup>46</sup> จึงไม่นิยมใช้เป็นยาอันดับแรกและพิจารณาใช้ในกรณีที่ให้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมหรือโปรเจสทินแล้วไม่ได้ผล

#### 4.2 GnRH antagonist

GnRH antagonist เป็นกลุ่มยาที่เริ่มใช้ได้ไม่นาน คุณสมบัติของยาทางเภสัชศาสตร์เชื่อว่า

มีประสิทธิภาพดีพอในการรักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ได้ แต่การศึกษาในทางคลินิกยังค่อนข้างน้อย<sup>47</sup>

เมื่อเปรียบเทียบ GnRH antagonist กับ GnRH agonist พบข้อแตกต่างดังนี้<sup>48</sup>

- ก. GnRH antagonist ไม่ทำให้เกิดภาวะ flare up phase ไม่มีระดับเอสโตรเจนเพิ่มขึ้นในระยะแรกของการให้ยาซึ่งอาจทำให้มีอาการแสบลง สามารถลดการหลั่ง gonadotropin ยับยั้งการสร้างสเตียรอยด์จากรังไข่ได้ทันที
- ข. GnRH agonist ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3.75 มิลลิกรัมเดือนละครั้ง หรือ 11.25 มิลลิกรัม ทุก 3 เดือนสะดวกกว่า GnRH antagonist ซึ่งต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้ง
- ค. GnRH antagonist มีราคาแพงกว่า เมื่อพิจารณาโดยรวม GnRH antagonist ยังไม่มีข้อดีที่ชัดเจนกว่าการใช้ GnRH agonist มากนัก อย่างไรก็ตามยังคงต้องติดตามการศึกษาต่อไป ในปัจจุบันจึงยังไม่ได้นำมาใช้รักษาทางคลินิก<sup>33</sup>

เนื่องจากอาการนำของผู้ป่วยเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวด การรักษามักเริ่มต้นที่ยาบรรเทาอาการปวดชนิดต่างๆ ก่อน แล้วตามด้วยยาที่ออกฤทธิ์กดฮอร์โมน ซึ่งมีหลายชนิดให้เลือกใช้ ดังที่ได้กล่าวรายละเอียดข้างต้น ยาเหล่านั้นมีผลข้างเคียงที่จำเพาะ จึงจำเป็นต้องให้คำปรึกษาตั้งแต่ต้นและตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ จะช่วยให้ประสบความสำเร็จในการรักษา โดยทั่วไปมักเริ่มยา

ฮอร์โมนเพียงชนิดเดียวก่อน ปรับขนาดยาตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย ในรายที่รักษายาก อาจจำเป็นต้องใช้ยาฮอร์โมนร่วมกันหลายชนิด ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้ยา LNG-IUD มากขึ้น เนื่องจากสามารถให้การรักษาระยะยาว ประสิทธิภาพสูง ผลข้างเคียงน้อย และสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่อาจพิจารณาเลือกใช้อาขนิดใหม่ๆ ในการรักษาเป็นรายๆ ไป เช่น ยา กลุ่ม aromatase inhibitors หรือ progesterone antagonists<sup>49</sup> อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ยังไม่มีกำบังรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย จึงต้องเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิดต่อไป

### สรุป

ปัจจุบันโรคเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ยังคงเป็นโรคที่มีความสำคัญ มีความก้าวหน้าในการตรวจวินิจฉัยและรักษา จากความเข้าใจทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคดีขึ้น ทำให้มีการนำความรู้ดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ไม่ว่าจะเป็น การรักษาโรค การป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และการคิดค้นยาตัวใหม่ การรักษาด้วยยานี้มีการปรับเปลี่ยนมาตามลำดับ แพทย์จึงจำเป็นต้องติดตามข้อมูลอย่างใกล้ชิดเพื่อการเลือกใช้ได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ ทั้งการใช้ยาเดี่ยวและแบบร่วมรักษากับการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อสรุปของการรักษาที่แน่นอนตายตัว ในอนาคตวิธีการรักษาจะจำเพาะกับโรคหรืออาการของแต่ละบุคคลมากขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. D.Hooghe T, Hill J. Endometriosis In: Berek, Jonathan S, Novak E, eds. Berek & Novak's gynecology. 14<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007,1137-184.
2. Huang HY. Medical treatment of endometriosis. *Chang Gung Med J* 2008;31:431-40.
3. Ferrero S, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:817-26.
4. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:209-22.
5. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
6. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001019.
7. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:11-4.
8. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993;8:547-51.
9. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-3.
10. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003;9:387-96.
11. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976;47:265-7.
12. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol*

- Endocrinol 1987;1:13-23.
13. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:872-5.
  14. Hull ME, MK, Magyar DF., Hayes MF. . Comparison for different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1987;47:40.
  15. Overton CE, Lindsay PC, Johal B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:701-7.
  16. Johnston WI. Dydrogesterone and endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:77-80.
  17. Moran C, Alcivia JC, Garcia-Hernandez E, Castro J. Treatment of endometriosis with cyproterone acetate. Preliminary report. *Arch Med Res* 1996;27:535-8.
  18. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
  19. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24-7.
  20. Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs of today*. 1999;35 suppl C:41-52.
  21. Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *Jama* 1995;273:799-804.
  22. Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2004;82:1580-6.
  23. Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral



- density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception* 2006;74:297-302.
24. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:396-401.
25. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
26. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25.
27. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-65.
28. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-84.
29. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
30. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
31. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-9.



32. Merki-Feld GS, Schwarz D, Imthurn B, Keller PJ. Partial and complete expulsion of the Multiload 375 IUD and the levonorgestrel-releasing IUD after correct insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:92-6.
33. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:275-306.
34. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000068.
35. Worthington M, Irvine LM, Crook D, Lees B, Shaw RW, Stevenson JC. A randomized comparative study of the metabolic effects of two regimens of gestrinone in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:522-6.
36. Natraj U. Molecular approaches to contraceptive development. *J Biosci* 2001;26:407-19.
37. Shaw RW. The role of GnRH analogues in the treatment of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99 Suppl 7:9-12.
38. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Jolliff WJ, Wright JA, Nothnick WB, Curry TE. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRH-a-regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998;69:916-23.
39. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, Candiani GB. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:871-6.
40. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635.
41. Schindler AE. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:51-5.
42. Matsuo H. Prediction of the change in bone mineral density induced by gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for

- endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:149-53.
43. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993;59:511-5.
44. Olive DL. The role of add-back therapy in the United States. *Drugs Today (Barc)* 2005;41 Suppl A:23-6.
45. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001297.
46. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-8.
47. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:1014-9.
48. Finas D, Hornung D, Diedrich K, Schultze-Mosgau A. Cetrorelix in the treatment of female infertility and endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2155-68.
49. Fraser IS. Recognising, understanding and managing endometriosis. *J Hum Reprod Sci* 2008;1:56-64.