



ความก้าวหน้าในการรักษาโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่ด้วยยา

Advances in the Medical Management of Endometriosis

ศรีนารี แก้วฤดี

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Symposium

บทนำ

โรคเยื่อบุมดลูกต่างที่ที่เป็นโรคที่ทำให้ปวดประจำเดือนเรื้อรังและกลับเป็นซ้ำได้สูง เกิดเป็นถุงน้ำรังไข่ และมีบุตรยาก พบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 10 ในสตรีวัยเจริญพันธุ์ มีผลกระทบต่อตั้งแต่วัยรุ่น วัยเจริญพันธุ์ จนถึงวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในกลุ่มสตรีที่มีประจำเดือนออกนาน รอบประจำเดือนสั้นและในสตรีที่มีความผิดปกติของระบบ Mullerian ซึ่งอธิบายพยาธิกำเนิดของโรค น่าจะเกิดจากการไหลย้อนกลับของประจำเดือน อย่างไรก็ตามยังขึ้นกับปัจจัยเสริมหลายอย่าง อาทิเช่น ปัจจัยทางพันธุกรรม ระบบภูมิคุ้มกัน ฮอโมนเอสโตรเจน และสิ่งแวดล้อม เป็นต้น

แนวทางการรักษาขึ้นกับอาการและการแสดงในทางคลินิก สิ่งที่ต้องคำนึงถึงโดยเฉพาะใน 3 ด้าน คือ อาการปวดในอุ้งเชิงกราน การมีบุตรยาก และการพบถุงน้ำ การประเมินอาการปวดมักจะเป็นการประมาณ ต้องการการติดตามระยะยาว เพราะธรรมชาติของโรคมีกรกลับ เป็นซ้ำสูง ในการศึกษาจึงจำเป็นต้องเทียบกับยาหลอก และยาหลอกเองก็สามารถให้ผลต่อการรักษาดีถึงร้อยละ 30-50 การที่จะศึกษาผลการรักษาในด้านปริมาณและคุณภาพ ของเยื่อบุมดลูกต่างที่จึงยากในการออกแบบและแปลผลการศึกษา เพราะธรรมชาติของโรคอาจจะหายเองหรือกลับเป็นซ้ำ หรือโรคเป็นมากขึ้นหลังหยุดยา และต้องศึกษาถึงผลกระทบต่อภาวะการเจริญพันธุ์ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบในโรคนี้ได้บ่อย ในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยการรักษาอาจทำได้เพียงการผ่าตัดและรักษาตามอาการ เช่น การใช้ยาระงับปวดต่างๆ ในกรณีที่มี

พยาธิสภาพในระดับปานกลางหรือรุนแรง ร่วมกับมีอาการปวดรุนแรง อาจต้องใช้ยาในกลุ่มฮอร์โมน ในกรณีที่มีการรักษาการมีบุตรยาก และการเกิดถุงน้ำจากโรค การผ่าตัดจะถูกเลือกใช้เป็นการรักษาหลัก ได้แก่ การผ่าตัดทั้งแบบ conservative surgery หรือ definite surgery หรือการใช้ยาร่วมกับการผ่าตัด เนื่องจากโรคนี้จะเสื่อมสภาพลง เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน เนื่องจากการลดลงของฮอโมนเอสโตรเจน หากสตรีในวัยใกล้หมด ประจำเดือนและมีอาการน้อยจึงควรเลือกการรักษาแบบประคับประคอง เช่น การใช้ยาแก้ปวดในระยะสั้นๆ แต่หากเกิดในคนอายุน้อยและมีอาการมาก ควรให้การรักษาอย่างเต็มที่ด้วยการใช้ยาฮอโมนและการผ่าตัด

การรักษาด้วยยา(Medical treatment)

ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดในอุ้งเชิงกรานและมีข้อสงสัยว่าน่าจะเป็นโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่ และไม่มีข้อบ่งชี้อื่นในการผ่าตัด (เช่นถุงน้ำรังไข่ endometrioma ขนาดใหญ่ การรักษาการมีบุตรยาก เป็นต้น)สามารถให้การรักษาแบบคาดเดา (empirical treatment) โดยใช้ยารักษาไปก่อนโดยไม่ต้องมีการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัย แต่สิ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ แม้ว่าผู้ป่วยจะสนองต่อการรักษาก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยต้องเป็นโรคนี้แน่นอน การรักษาโดยการให้ยาก่อนแบบคาดเดาได้แก่ยาในกลุ่ม non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) หรือยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวมที่ประกอบด้วยฮอโมนเอสโตรเจนและโพรเจสตินใช้รักษาในรายที่มีอาการน้อย หากมีอาการมากมีการเสนอให้ใช้ ยาฉีดคุมกำเนิด depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) หรือ gonadotro-



pin releasing hormone analogs (GnRHa) ผลการรักษาส่วนมากมักจะดีขึ้น แต่จากการศึกษามักจะไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ และมักจะใช้ไม่ได้ผลในกรณีที่เป็นถุงน้ำ โดยเฉพาะถ้าหากถุงน้ำที่มีขนาดใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร หรือมีพังผืดในอุ้งเชิงกราน² ดังนั้นในกรณีของการพบถุงน้ำ endometrioma หรือเป็นในชั้นรุนแรงการผ่าตัดจึงควรเป็นทางเลือกอันดับแรกของการรักษา

อาการปวดประจำเดือน (Dysmenorrhea)

ยาที่ใช้ระงับอาการปวดประจำเดือนที่แพร่หลายได้แก่ยาในกลุ่ม NSAIDs ใช้ในกรณีบรรเทาอาการและตรวจไม่พบรอยโรค เช่นในกรณีของ primary dysmenorrhea จากการรวบรวมรายงานพบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs ช่วยลดอาการได้ดีกว่ายาหลอก แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอว่า NSAIDs ชนิดใดดีกว่ากันและสิ่งที่จะต้องคำนึงถึงคือการตรวจภายในอย่างเดี่ยวอาจไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นโรคเยื่อบุผนังมดลูกที่หรือไม่³ ส่วนยาในกลุ่ม selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors เช่น rofecoxib valdecoxib ใช้ได้ผลดีเท่ากับ naproxen การนำมาใช้อย่างเหมาะสมต้องพิจารณาถึงราคาและผลข้างเคียงที่ต่างกัน

อาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง (Chronic pelvic pain)

โรคเยื่อบุผนังมดลูกต่างที่เป็นสาเหตุสำคัญของอาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง ยาในกลุ่ม NSAIDs ถือเป็นยาในลำดับต้นที่ถูกใช้ แต่ผลของการลดปวดที่แท้จริงยังไม่มีการศึกษาอย่างจริงจังมากนัก มีเพียงการศึกษาชนิด RCT ขนาดเล็ก รายงานผลของ naproxen สามารถลดอาการปวดนี้ได้ร้อยละ 83 แต่ในกลุ่มยาหลอกลดอาการปวดได้ร้อยละ 41⁴ อย่างไรก็ตาม NSAIDs มีผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร และมีผลต่อการตกไข่ เนื่องจาก prostaglandins มีผลต่อการตกไข่ (follicular rupture mechanism) จึงไม่ควรใช้ยาในช่วงเวลาไข่ตก ในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร

การใช้ฮอร์โมนในการรักษา (Hormonal medical treatment)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน มีส่วนในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเยื่อบุผนังมดลูกต่างที่ การรักษาจึงใช้ฮอร์โมนต่างๆ ในการกดฮอร์โมนเอสโตรเจน อย่างไรก็ตามเยื่อบุผนังมดลูกที่อยู่

ภายนอกที่เดิมนั้นมีข้อแตกต่าง จากเยื่อบุผนังมดลูกปกติหลายประการในแง่ของ histology และ biochemical ได้แก่ glandular activity (proliferation, secretion), enzymes activity (17-b-hydroxy steroid dehydrogenase), steroid (estrogen, progesterone, androgen) hormone receptor levels เป็นต้น มีหลักฐานที่แข็งแรงสนับสนุน การกดการทำงานของรังไข่เป็นเวลา 6 เดือน จะช่วยลดอาการปวดจากโรคได้ ยาที่ใช้ได้ผลดีได้แก่ ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม oral contraceptive pills (OCPs), danazol (DNZ), gestinone, medroxyprogesterone acetate (MPA), DMPA และ GnRHa ยาทุกชนิดมีผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน แต่แตกต่างกันที่ผลข้างเคียง^{2,5-8} ยาในกลุ่ม diethylstilbestrol, methyl testosterone และ androgen ไม่ถูกนำมาใช้เพราะขาดการพิสูจน์ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงสูงโดยเฉพาะผลต่อทารกในครรภ์ที่มารดาตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับยา

ยาในกลุ่มใหม่ที่ถูกนำมาใช้ทดแทนได้แก่ aromatase inhibitors, estrogen receptor modulators, progesterone antagonists เป็นต้น ยาที่จะนำมาใช้ในอนาคตผลิตขึ้นจากความเข้าใจและการศึกษาถึงกลไกการเกิดโรค นำไปสู่ความคาดหวังยาใหม่ที่มีผลต่อ inflammation, angiogenesis และ matrix metalloproteinases (MMPs) activity เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงชื่อยาฮอร์โมนและขนาดที่ใช้ตามแนวปฏิบัติที่ใช้ทั่วไป

1. ยาเม็ดคุมกำเนิด (Oral contraceptive pills, OCPs)

มีทั้งการใช้แบบต่อเนื่อง และแบบเป็นรอบ

Continuous administration (การใช้แบบต่อเนื่อง)

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม มีทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรน ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะยาว 6-12 เดือน จะทำให้เกิดภาวะขาดระยะ เยื่อบุผนังมดลูกเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็น decidualization และ necrosis ทำให้ลดปริมาณประจำเดือนที่ไหลย้อนกลับเข้ามาในช่องท้อง และถูกดูดซึมให้สลายไป อย่างไรก็ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในทางการแพทย์ที่สนับสนุนให้ใช้ในการรักษาแบบนี้เป็นการรักษาหลักยังมีไม่มาก มีการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดขนาดฮอร์โมนต่ำ มี ethinyl estradiol 20-35 ไมโครกรัมต่อวัน ใช้แบบติดต่อกัน 6-12 สัปดาห์ เพื่อให้เกิดภาวะ amenorrhea สามารถใช้รักษาอย่างได้ผล อาการปวดลดลงและให้ต่อเนื่องจนถึง 6-12 เดือน จะพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 60-95^{10,11} สามารถเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์



ตารางที่ 1 Medical Treatment of Endometriosis-Associated Pain:

Effective Regimens (Usual Duration: 6 Months) Administration Dose Frequency

	Administration	Dose	Frequency
Progestogens			
Medroxyprogesterone acetate	PO	30 mg	Daily
Depot Medroxyprogesterone acetate	IM	150 mg	Every 3 months
Dienogest	PO	2 mg	Daily
Megestrol acetate	PO	40 mg	Daily
Lynestrenol PO 10 mg Daily	PO	20-30 mg	Daily
Antiprogestins			
Gestrinone	PO	1.25 or 2.5 mg	Twice weekly
Danazol	PO	400 mg	Daily
Gonadotropin-Releasing Hormone			
Leuprolide	SC	500 mg	Daily
	IM	3.75 mg	Monthly
Goserelin	SC	3.6 mb	Monthly
Buserelin	IN	300 ๓g	Daily
	SC	200 ๓g	Daily
Nafarelin	IN	200 ๓g	Daily
Triptorelin	IM	3.75 mg	Monthly

PO, oral; SC, subcutaneous; IM, intramuscular; IN, intranasal.

ที่มา:๑ ปรับปรุงจาก D'Hooghe TM. Endometriosis. In: Berek JS, Berek DL, editors. Berek & Novak's Gynecology. 15th ed. Philadelphia:

Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 505-556.

ได้ร้อยละ 50 หลังหยุดยาแต่ก็พบการกลับเป็นซ้ำของโรคในปีแรกร้อยละ 17-18 และเพิ่มขึ้นในปีถัดๆ ถึงร้อยละ 5-10 ต่อปี อย่างไรก็ตามฮอร์โมนเอสโตรเจนในยาเม็ดคุมกำเนิดอาจกระตุ้นเยื่อบุผนังมดลูกเจริญขึ้นทำให้เกิดอาการปวดโดยเฉพาะช่วง 2-3 อาทิตย์แรกของการรักษา อย่างไรก็ตามยาเม็ดคุมกำเนิดมีราคาถูกและสามารถใช้อย่างปลอดภัย

Cyclic administration (การให้ยาแบบเป็นรอบ)

การให้ยาเม็ดคุมกำเนิดรวมแบบเป็นรอบ ปล่อยให้ประจำเดือนออกมาตามรอบประจำเดือน ทำให้การที่เยื่อบุผนังมดลูกถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน มีช่วงที่หยุดลงในทุกๆ รอบเดือนช่วงที่มีประจำเดือน และช่วยลดปริมาณประจำเดือน ทำให้เซลล์เยื่อบุผนังมดลูกที่ไหลย้อนกลับเข้ามาในช่องท้องน้อยลง

ยังต้องการการวิจัยอีกมากที่ช่วยยืนยันผลของของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวมขนาดฮอร์โมนต่ำในการป้องกันและรักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุผนังมดลูกต่างๆ อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยชนิด RCT 1 รายงานพบว่าการรักษาโดยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวมแบบเป็นรอบ 21 เม็ด (ethinyl estradiol 20 ไมโครกรัมและ desogestrel 0.15 มิลลิกรัม) ร่วมกับ DNZ ขนาดต่ำ 50 มิลลิกรัมต่อวัน ได้ผลดีน้อยกว่าการรักษาด้วย DMPA 150 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน¹²

2. ฮอร์โมนโพรเจสติน (Progestins)

ฮอร์โมนโพรเจสตินออกฤทธิ์ต้านเยื่อบุผนังมดลูก ทำให้เกิด decidualization ตามด้วย atrophy จึงยกให้เป็นยาลำดับแรก



ที่ให้ผลการรักษาดีเหมือนยาในกลุ่ม GnRHa และมีราคาถูก ผลข้างเคียงต่ำกว่าชนิดอื่น¹³ ฮอโมนโพรเจสตินที่ใช้มักใช้ในขนาดที่สูงและทำให้กดฮอโมนโกนาโดโทรปินทำให้เกิดภาวะขาดกระดูก ฮอโมนโพรเจสตินมีหลายชนิด ที่นิยมใช้โดยทั่วไปได้แก่กลุ่ม 21-hydroxyprogesterone เช่น MPA, DMPA เป็นต้น และกลุ่ม 19 nor-testosterone เช่น levonorgestrel, gestinone, dienogest เป็นต้น และกลไกการกด MMP ของเยื่อเมดูลลา เป็นอีกสิ่งหนึ่งที่มีประโยชน์มากในการรักษา อย่างไรก็ตาม MMPs ที่พบในเยื่อเมดูลลาต่างที่มักมีผลต่อการกดของฮอโมนโพรเจสติน¹⁴ ดังนั้นจึงมีเหตุผลที่ต้องใช้ฮอโมนนี้ในขนาดสูง

MPA เป็นยารับประทานขนาด 20-100 มิลลิกรัมต่อวัน หรือรูปยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ DMPA 150 มิลลิกรัมต่อวันทุก 3 เดือน มีผลข้างเคียงคือ คลื่นไส้ น้ำหนักขึ้น ตัวบวม คัดเต้านม เลือดออกกะปริดกะปรอย หลังอารมณ์ซึมเศร้า อาการเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูก พบร้อยละ 30-50 โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนรับได้ และสามารถให้การรักษาอาการข้างเคียงนี้ด้วยฮอโมนเอสโตรเจนได้แก่ conjugated estrogen 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ estradiol 2.0 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 7-10 วัน และอาการซึมเศร้าพบประมาณร้อยละ 5 เท่านั้น แต่ในบางครั้งรุนแรงมากจนต้องหยุดการรักษา มีรายงานลักษณะ RCT 1 รายงาน พบว่าการใช้ MPA ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน 6 เดือนทำให้รอยโรคหายไปหมดถึงร้อยละ 50 และรอยโรคหายไปบางส่วนร้อยละ 13 เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่รอยโรคหายไปหมดร้อยละ 12 และหายไปบางส่วนร้อยละ 6¹⁵

Norethisterone acetate 5-15 มิลลิกรัมต่อวัน และ megestrol acetate 40 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลการรักษาโรคได้ดีเทียบเท่ากับ MPA^{16,17} ในการศึกษาแบบ RCT โดยใช้ DMPA 150 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน พบว่าได้ผลในการลดอาการปวดได้ดีกว่าการรักษาด้วยยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวมแบบเป็นรอบ 21 เม็ด (ประกอบด้วย ethinyl estradiol 20 ไมโครกรัม และ desogestrel 0.15 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา DNZ ขนาดต่ำ 50 มิลลิกรัมต่อวัน¹² และอีกรายงานหนึ่งเสนอแบบ multicenter RCT โดยเปรียบเทียบการใช้ยา DMPA 150 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน เทียบกับ leuprolide acetate 11.25 มิลลิกรัม ทุก 3 เดือน เป็นเวลา 6 เดือน และติดตามผลอีก 12 เดือนหลังรักษาพบว่าสามารถลดอาการปวดจากโรคได้เท่ากัน และผลข้างเคียงจากการที่ระดับฮอโมนเอสโตรเจนต่ำลง และกลุ่ม DMPA มีผลกดหรือลดความหนาแน่นกระดูกน้อยกว่าการใช้

leuprolide acetate¹⁸

มีหลักฐานการใช้ยาฝังคุมกำเนิดชนิด etonogestrel 68 มิลลิกรัม ในการรักษาอาการปวดจากโรคนี้โดยเปรียบเทียบกับการใช้ DMPA พบว่าสามารถลดอาการปวดได้ใกล้เคียงกัน โดยมี ผลข้างเคียงและความพึงพอใจไม่แตกต่างกัน¹⁹ และมีรายงานว่าสามารถลดอาการปวดจากโรคได้จาก การใช้ฮอโมนลักษณะเฉพาะที่ได้แก่ การใช้ห่วงอนามัยที่มีฮอโมนโพรเจสติน จะมีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากความต้องการผลของการกดที่บรอยโรคไว้ในระยะยาว

ฮอโมนโพรเจสตินจะมีผลต่อระดับของ lipoprotein โดยเฉพาะในกลุ่ม 19 nor-testosterone จะลดระดับ HDL อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่ม MPA มีผลน้อยกว่า อย่างไรก็ตามผลกระทบนี้อาจจะไม่มากในการใช้ยาในช่วงสั้นๆ ไม่กี่เดือน ปัญหาของการใช้ฮอโมนในขนาดสูงคือ การกด hypothalamic-pituitary-ovarian axis มากพอที่จะกดลงถึง hypogonadal state จะทำให้ฮอโมนเอสโตรเจนต่ำจนมีผลต่อความหนาแน่นกระดูกลดลงถึงร้อยละ 2-4 หลังการใช้ยา 6-12 เดือน หลังหยุดใช้ยาความหนาแน่นของกระดูกสามารถกลับมาเท่าเดิม และไม่มีผลต่อการหักของกระดูก²⁰ ถึงแม้ว่าฮอโมนโพรเจสติน จะมีผลการรักษาที่ดีในด้านอาการปวด แต่ผลข้างเคียงต่อการเจริญพันธุ์ ทำให้มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่ต้องการมีบุตร

ยาฉีดคุมกำเนิดชนิด DMPA มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยและให้ผลการรักษาที่ดี ในการใช้รักษาโรคเยื่อเมดูลลาต่างที่ ยังมีข้อถกเถียงในเรื่องขนาดของยา Hormsten and Barbieri²¹ แนะนำการใช้ DMPA ขนาดที่ใช้ในช่วงตั้งแต่ 150 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน ถึง 150 มิลลิกรัมทุกเดือน และแนวปฏิบัติทั่วไปในปัจจุบันแนะนำการใช้ทุก 3 เดือนมากกว่า มีรายงานแบบ RCT 1 รายงานที่ทำในประเทศไทยเปรียบเทียบการใช้ DMPA ขนาด 150 มิลลิกรัมทุก 3 เดือน จนกระทั่ง 15 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มใช้ขนาดเดียวกันแต่ให้ทุก 1 เดือนครบ 6 เดือน แล้วเปลี่ยนเป็นทุก 3 เดือนจนครบ 15 เดือน พบว่าผลการรักษาในด้านอาการปวดพบว่าไม่แตกต่างกัน²²

ยาฮอโมนโพรเจสตินชนิดอื่นๆ

Dienogest

เป็นฮอโมนโพรเจสตินในกลุ่ม 19-nortestosterone มีหลักฐานงานวิจัยชนิด RCT 2 ฉบับ โดยใช้ dienogest ขนาด



2 มิลลิกรัมต่อวัน รักษาเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการใช้ leuprolide acetate 3.75 มิลลิกรัมทุก 4 อาทิตย์ หรือใช้ buserelin acetate 900 ไมโครกรัมต่อวัน พบว่าสามารถลดอาการปวดจากโรคนี้ได้เท่าๆ กัน แต่ dienogest พบผลข้างเคียง^{23,24} เช่น ความหนาแน่นกระดูก อาการวิงเวียนศีรษะ ประจำเดือนน้อยกว่าการใช้ leuprolide acetate แต่ dienogest มีปัญหาเลือดออกจากโพรงมดลูกผิดปกติมากกว่า

Megestral acetate⁹

ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวันทุกวัน ให้ผลการรักษาดีในแง่ลดอาการปวด

Dydrogesterone²⁵

เป็นฮอร์โมนที่มีลักษณะโมเลกุลคล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนในธรรมชาติจึงไม่มีฤทธิ์ estrogenic, androgenic และ corticoid ซึ่งแตกต่างจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสังเคราะห์อื่นๆ ดังนั้นในทางทฤษฎียานี้จึงน่าจะมีผลข้างเคียงต่ำ ขนาดที่ใช้ในการรักษาได้แก่ 60 มิลลิกรัมต่อวัน ใช้เฉพาะ luteal phase ได้ผลลดอาการปวดได้ดีจนถึง 12 เดือนของการติดตามผลการรักษา หรือใช้ขนาด 20-30 มิลลิกรัมต่อวัน ต่อเนื่องตลอดทุกวัน

ผลข้างเคียงฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเหล่านี้เช่นเดียวกับโปรเจสเตอโรนตัวอื่นได้แก่ คลื่นไส้ น้ำหนักขึ้น ตัวบวม เลือดประจำเดือนผิดปกติ เป็นต้น นอกจากนี้มีผลต่ออารมณ์เช่น อารมณ์เสีย ซึมเศร้า เป็นปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งพบถึงร้อยละ 1 ของยาในกลุ่มนี้

3. ห่วงอนามัยที่มีฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Intrauterine progesterone treatment)

การใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนออกฤทธิ์เฉพาะที่ ในการรักษาโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่โดยใช้ห่วงอนามัยที่มีฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUD) ใช้เพื่อการรักษาในระยะยาว 12 เดือน พบว่าลดอาการปวดประจำเดือน อาการปวดอุ้งเชิงกรานเรื้อรัง อาการปวดขณะร่วมเพศ ผู้ป่วยมีความพึงพอใจในผลการรักษา และพบว่าเยื่อบุมดลูกที่อยู่บริเวณ recto-vagina rectum มีขนาดลดลง²⁶⁻²⁸ มีการศึกษาในระยะเวลานานขึ้นถึง 3 ปี พบว่ายังให้ผลการรักษาที่ดีเช่นกัน²⁹ การใช้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ ในการรักษาจะมีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากความต้องการผลการกดยาเยื่อบุมดลูกในระยะยาว

โดยมีผลข้างเคียงต่ำ เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้

4. ยากลุ่มต้านฤทธิ์ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone antagonists)

ยากลุ่มต้านฤทธิ์ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone antagonist) และกลุ่ม selective progesterone receptor modulator ออกฤทธิ์กดยาเยื่อบุมดลูกต่างที่ และ anti-proliferative effects ของเยื่อบุมดลูก ยาในกลุ่มนี้มีข้อดีคือไม่ลดระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงไม่มีผลต่อความหนาแน่นของกระดูก เหมือนยาในกลุ่ม GnRHa อย่างไรก็ตามผลดีจากการรักษาของยานี้ยังต้องพิสูจน์ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ mifepristone (RU-480), onapristone เป็นต้น

5. ยา Gestrinone

เป็นฮอร์โมนในกลุ่ม 19-nortestosterone derivatives ออกฤทธิ์ androgen, antiprogesterone, antiestrogenic และ antigonadotropic จะทำให้เกิดภาวะขาดระดับ เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวถึง 28 ชั่วโมง จึงแนะนำให้รับประทานอาทิตย์ละ 2 ครั้ง แม้ผลการรักษาดีเทียบเท่ากับ GnRHa และไม่มีผลต่อความหนาแน่นของกระดูก แต่ฤทธิ์ androgenic ที่เป็นผลข้างเคียงได้แก่ น้ำหนักขึ้น มีสิ่ว ผิวงาม ทำให้ผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ไม่ดี และหากเกิดการตั้งครรภ์ระหว่างรักษา อาจมีผลต่อทารกเพศหญิงโดยมีความเสี่ยงในการเกิดลักษณะที่แสดงออกฮอร์โมนเพศชาย (masculinization) จึงทำให้ยานี้ไม่เป็นที่นิยม

6. ยา Danazol (DNZ)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการกด gonadotropin และ GnRH กดการสร้างสเตียรอยด์เพิ่ม metabolic clearance rate ของฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรน และมีผลโดยตรงต่อ androgen receptor, progesterone receptor ที่เยื่อบุมดลูก นอกจากนี้ยังมีผลต่อความเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันที่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ ผลโดยรวมของยาทำให้เกิดภาวะ androgenic สูง และภาวะ estrogenic ต่ำลงจนเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือน มีงานศึกษามากมายถึงผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของยา DNZ เช่นทำให้ระดับ immunoglobulin, C3, autoantibody agonist phospholipids antigen และ CA125 ลดลง เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีผลต่อ peripheral blood lymphocyte prolifer



eration, interleukin-1, TNF, macrophage, monocyte เนื่องจากยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันอย่างเด่นชัดจึงถูกนำมาใช้ในโรคทาง autoimmune หลายชนิด ได้แก่ hereditary angioedema, autoimmune hemolytic anemia, systemic lupus erythematosus, ITP เป็นต้น

ขนาดของยาที่ใช้ 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากมีฤทธิ์ androgenic สูงได้แก่ น้ำหนักขึ้นมาก ภาวะบวม น้ำ เป็นลิว ผิวมัน ขนดก โดยเฉพาะอาการเสียงแหบ ซึ่งเป็นอาการที่ไม่หายไประยะหนึ่ง นอกจากนี้อาจมีผลต่อภาวะ hypoes-trogen ทำให้ช่องคลอดแห้ง มีอาการวัยหมดประจำเดือน ลดความกำหนัด (loss of libido) ผลข้างเคียงเหล่านี้จึงทำให้ ยาชนิดนี้เสียความ นิยมในภายหลังแม้ว่าจะมีผลการรักษา โรคได้ดี นอกจากนี้ยังมีผลเสียต่อระดับไขมันในระยะสั้น ได้แก่ การลดลงของ HDL การเพิ่มขึ้นของ LDL และ cholesterol มีข้อที่ต้องระวังในที่สำคัญคือ อาจมีผลต่อเซลล์ของตับ จึงต้องหลีกเลี่ยงในผู้ที่โรคตับ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ และโรคไต เป็นต้น และหากเกิดการตั้งครรภ์ขณะใช้ยาภาวะ hyperandrogen อาจส่งผลถึงทารกเพศหญิงได้

ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะนำยากลับมาใช้ใน รูปยาเหน็บของคลอดเพื่อลดผลข้างเคียง³⁰ DNZ 1,500 มิลลิกรัม บรรจุในห่วงยาที่ใช้เหน็บของคลอด พบว่าลดอาการ ปวดจากโรคได้ และไม่เกิดผลข้างเคียงมากเหมือนการ รับประทาน และอาจมีการตกไข่ได้เพราะยาไม่ขัดขวาง การตั้งครรภ์

7. ยาในกลุ่ม GnRH agonists

เมื่อ GnRH จับกับ GnRH receptor จะมีผลต่อ การสร้างและหลั่งฮอร์โมน LH และ FSH ในยาที่ผลิตขึ้น จะมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวถึง 3-8 ชั่วโมง ในขณะที่ฮอร์โมนใน ธรรมชาติจะมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นๆ เพียง 3.5 นาที ทำให้ต้องม ีได้สมองที่ตอบสนองต่อยาแตกต่างจากฮอร์โมนในธรรมชาติ เกิดภาวะ down regulation กัดให้ฮอร์โมน FSH และ LH ต่ำลงจนเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนนอกจากนี้ยังมีผลโดยต่อ เยื่อเมดลูกต่างๆ³¹ และยังมีผลลดพังผืดที่เกิดจากโรคด้วย³²

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ได้แก่ leuprolide, buserelin, nafarelin, histrelin triptorelin และ destorelin เป็นต้น แต่จะไม่มียาในรูปแบบรับประทานเนื่องจากจะถูกย่อย และไม่ ออกฤทธิ์จึงมีเฉพาะในรูปแบบฉีด ยาฝัง และยาพ่นจมูก ระดับ

ของยาที่เกิดผลในการรักษาจะระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำลงถึง 20-40 ไมโครกรัม ต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาในการรักษา 3-6 เดือน

ผลข้างเคียงของยา ยานี้ไม่มีผลต่อระดับไขมันเหมือน ยาในกลุ่มฮอร์โมนโปรเจสทินหรือ DNZ แต่มีผลชัดเจน ในการกดฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้เกิดอาการช่องคลอดแห้ง ร้อนวูบวาบและลดความกำหนัด และที่สำคัญคือมวลกระดูกที่ trabecular bone ลดลงถึงร้อยละ 6-8 ภายหลังการใช้ 6 เดือน ซึ่งภาวะนี้จะกลับมามีขึ้นหลังหยุดยา แต่อย่างไรก็ตามมวล กระดูกจะค่อยๆ เพิ่มมวลกระดูกอย่างช้าๆ แต่อาจไม่กลับสู่ จุดปกติเดิมได้ทุกคน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีใช้ยามานาน กว่า 6 เดือน^{33,34} ดังนั้น จึงมีการแนะนำให้ฮอร์โมนเสริม(add back therapy)ร่วมด้วยเพื่อลดอาการ vasomotor และป้องกัน การกร่อนของกระดูก มีหลายรูปแบบได้แก่ การให้ norethisterone acetate 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน, norethindrone acetate 5 มิลลิกรัมต่อวัน, tibolone 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน, ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสทิน ได้แก่ conjugated es-trogen 0.625มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับmedroxyprogesterone acetate 2.5 มิลลิกรัมต่อวันหรือ norethindrone acetate 5มิลลิกรัมต่อวัน, estradiol 2 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ norethisterone acetate 1 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นต้น มีการ รวบรวมการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยาเพื่อ add back therapy ในแต่ละสูตร จากการติดตามผล 2 ปี พบว่าการให้ ฮอร์โมนระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสทิน ดีกว่าการใช้ ฮอร์โมนโปรเจสทิน อย่างเดียว ดีกว่าทั้งในด้านประสิทธิภาพ การลดอาการปวดและการป้องกันกระดูกพรุน³⁵ ยังมีการศึกษา ถึงผลในระยะยาวต่อกระดูก โดยติดตามถึง 6 ปี³⁶ แม้ว่าขณะรักษาจะได้รับ add back therapy ร่วมด้วย ยังพบว่า เมื่อหยุดการรักษาผู้ป่วยบางราย ความหนาแน่นของกระดูก ไม่สามารถกลับมาสู่จุดที่ปกติก่อนรักษา ดังนั้นควรระวังหาก ต้องใช้ยานานกว่า 6 เดือนและ และไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กหญิง ที่อายุยังไม่ถึง 16 ปี เพราะกระดูกยังเจริญไม่ถึงระยะสูงสุด ของการสะสมมวลกระดูก (maximum bone density)

นอกจากนี้ยังมีการแนะนำให้ใช้ฮอร์โมนนี้ในขนาด ที่ค่อยๆ ลดลง draw-back therapy³⁶ ด้วยยา nafarelinในเดือน แรกใช้ขนาดมาตรฐาน และ 5 เดือน ภายหลังลดขนาดลงครึ่งหนึ่ง เทียบกับใช้ขนาดมาตรฐานตลอด 6 เดือน พบว่าสามารถ ลดระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนได้เท่าๆ กัน และในกลุ่มที่ใช้ draw-back therapy มีการลดลงของความหนาแน่นกระดูกน้อยกว่า



ขนาดมาตรฐาน

8. ยากลุ่ม Aromatase inhibitors

เป็นยาที่เริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษา เนื่องจากมีผลกวดการผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนในส่วนของ periphery ได้แก่ สมองและเซลล์ไขมัน รวมถึงในเซลล์ของเยื่อเมดูลลาต่างๆที่มีการศึกษามากแต่ส่วนใหญ่เป็นรายงานแบบกลุ่มผู้ป่วย (case report) ปัจจุบันมีการรวบรวมได้ 2 systematic reviews^{37,38} พบว่ารายงานส่วนมากเป็น non-RCT และรายงานผู้ป่วยที่คุณภาพระดับกลางและขาดการติดตามผลระยะยาว ดังนั้นยังต้องการการศึกษาในระยะยาวที่จะดูผลการรักษา และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ช่องคลอดแห้ง อาการวัยหมดระดู และการลดลงของความหนาแน่นของกระดูก ดังนั้นควรใช้ยาเฉพาะในกรณีที่มีการรักษาด้วยยาและการผ่าตัดไม่ได้ผล และอาจใช้ในกรณีการเกิดพยาธิสภาพที่บริเวณ recto-vagina septum โดยใช้ร่วมกับฮอร์โมนอื่น ๆ

การใช้ฮอร์โมนในด้านอื่นๆ

ได้แก่

- I. การรักษาด้วยฮอร์โมนร่วมกับการผ่าตัด
- II. การใช้ฮอร์โมนในการป้องกันการเกิดซ้ำ
- III. การรักษาด้วยฮอร์โมนในกรณีที่ต้องการมีบุตร
- IV. การใช้ฮอร์โมนรักษาอาการวัยหมดประจำเดือน

I การรักษาด้วยฮอร์โมนร่วมกับการผ่าตัด

โดยทั่วไปมี 2 วิธี ได้แก่ การใช้ยาก่อนหรือการให้ยาหลังการผ่าตัด โดยมุ่งเน้นผลของการลดขนาดของถุงน้ำอวัยวะและผลต่อการเจริญพันธุ์จากการรวบรวมหลักฐานของ Furness และคณะ ใน cochrane review³⁹ มีข้อสรุปดังนี้ การใช้ยาก่อนการผ่าตัด หรือการผ่าตัดอย่างเดียวให้ผลไม่แตกต่างกันในการรักษาอาการปวด และการให้ยาหลังผ่าตัดไม่เพิ่มผลสัมฤทธิ์ของการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการศึกษาที่รวบรวมมานั้นมาจากการศึกษาในลักษณะ RCT เพียง 2 รายงานในกรณีให้ยาก่อนการผ่าตัดและ 12 รายงานในกรณีให้ยาหลังผ่าตัด ทั้งยังเป็นการศึกษาขนาดเล็ก และการคัดเลือกกลุ่มที่เข้าศึกษาไม่สมดุลกันในเรื่องความเสี่ยงของการเกิดโรคในกรณีให้การรักษาหลังผ่าตัดที่ได้รับการศึกษานี้เป็นเพียงการรักษาในระยะสั้น 6 เดือน ซึ่งแตกต่างจากการให้ยาในระยะยาว

หลังผ่าตัดที่ป้องกันการเกิดเป็นซ้ำ ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

II การใช้ฮอร์โมนในการป้องกันการเกิดซ้ำ

โรคเยื่อเมดูลลาต่างๆที่เป็นโรคที่มีปัญหาการเกิดโรคซ้ำ หลังการรักษาประมาณร้อยละ 5-20 ต่อปี และสูงถึงร้อยละ 40 ภายหลังจาก 5 ปี โอกาสการเป็นซ้ำนี้ขึ้นกับระยะของโรค การติดตามการรักษา และการได้รับการผ่าตัดมาก่อน⁴⁰⁻⁴² ในการผ่าตัด endometrioma ขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร จากการศึกษาของ Hart JR และคณะ⁴³ ใน cochrane review พบว่าการทำการผ่าตัดเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของอาการปวด ลักษณะต่างๆ เช่น dysmenorrhea, dyspareunia และอาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง โดยการผ่าตัดด้วยวิธี cystectomy ดีกว่าวิธีการ drainage ร่วมกับ electrocoagulation ในด้านการกลับเป็นซ้ำของอาการปวด

มีการศึกษาการใช้ฮอร์โมนชนิดมีฮอร์โมนโพเจสตินร่วมด้วย (LNG-IUD) ภายหลังจากผ่าตัดในรายที่ยังไม่ต้องการมีบุตร อาการปวดประจำเดือนที่กลับเป็นซ้ำพบในกลุ่ม LNG-IUD น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ ฮอร์โมนหลายชนิดถูกนำมาใช้หลังการผ่าตัด เพื่อป้องกันการปวด ได้แก่ GnRHa, DNZ, MPA และ pentoxifylline เทียบกับยาหลอกหรือกลุ่มไม่ได้รับการรักษา พบว่าผลไม่แตกต่างกัน³⁹ Vercellini ค.ศ. 2010⁴⁴ ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาคุมหลังการผ่าตัดเป็นเวลา 6-12 เดือน ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัด cystectomy จะสามารถลดอาการปวดประจำเดือนได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ผลต่ออาการปวดแบบ non-cyclic และ dyspareunia ไม่แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษา พบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดหลังผ่าตัดเป็นเวลา 6 เดือน อัตราการกลับเป็นซ้ำยังคงค่อนข้างสูง และพบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดแบบเป็นรอบและแบบรับประทานต่อเนื่องทุกวันให้ผลไม่แตกต่างกัน การป้องกันการเกิดโรคซ้ำควรคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วย ราคา ความสะดวกและผลข้างเคียง

III การรักษาด้วยฮอร์โมนในกรณีที่ต้องการมีบุตร

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ใน cochrane review เสนอโดย Hughes⁴⁵ รวบรวมจาก 18 การศึกษา มาสรุปได้ว่าในกรณีเป็นโรคและมีภาวะมีบุตรยากร่วมด้วย ไม่ควรใช้

Symposium



ยาฮอร์โมนในการรักษา เนื่องจากจะเกิดการตกไข่ และไม่เพิ่มโอกาสการมีบุตรหลังการรักษา แต่ในกรณีการรักษาการมีบุตรยากจากโรคนี้ที่ต้องใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ร่วมด้วยนั้น GnRHa ที่ใช้ในระยะเวลา 3-6 เดือนก่อนการรักษา จะช่วยเพิ่มอัตราการตั้งครรภ์ได้⁴⁶

IV การใช้ฮอร์โมนรักษาอาการวัยหมดประจำเดือน

ในสตรีที่เป็นโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่ เมื่อเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนไม่ว่าจะหมดไปโดยธรรมชาติ หรือได้รับการผ่าตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างเมื่ออายุยังน้อย หรือได้รับการรักษาด้วย GnRHa จะทำให้เกิดภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนส่งผลให้เกิดอาการวัยหมดระดู รวมทั้งผลของการขาดฮอร์โมนในระยะยาว แต่การให้ฮอร์โมนทดแทนมีข้อกังวลเกี่ยวกับการกลับเป็นซ้ำ หรือรอยโรคอาจเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งของเยื่อบุมดลูกต่างที่ และควรให้ฮอร์โมนตัวใด และหรือเริ่มให้เมื่อไร ยังเป็นข้อถกเถียงจากหลักฐานเชิงประจักษ์ลักษณะ systematic review มีเพียง 1 ฉบับ⁴⁷ รวบรวมจาก 2 รายงานที่เป็น RCT โดยใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทางผิวหนังร่วมกับโปรเจสตินรับประทาน เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ฮอร์โมนพบว่า อัตราการเกิดซ้ำไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและพบว่าในรายที่เกิดเป็นซ้ำมักพบในกลุ่มที่มีการคงเหลือพยาธิสภาพหลังการรักษา และทั้ง 2 รายงานไม่พบการกลายเป็นมะเร็ง

ส่วนรูปแบบของการใช้ฮอร์โมนทดแทน ไม่มีข้อมูลชี้ชัดว่าควรเป็นรูปแบบใด จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ และในแนวทางปฏิบัติต่างๆ แนะนำในกรณีที่หมดประจำเดือน โดยที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดมดลูกให้ใช้ฮอร์โมนทดแทน ทั้งเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินเช่นเดียวกับสตรีทั่วไป แต่กรณีที่ได้รับ การผ่าตัดมดลูกแล้ว ควรหลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดี่ยวเหมือนที่ใช้ในสตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกในข้อบ่งชี้อื่น แต่ควรให้ฮอร์โมนโปรเจสตินร่วมด้วยเพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งของเยื่อบุมดลูกต่างที่ที่เหลืออยู่ อย่างไรก็ตามคงต้องชั่งน้ำหนักกับความเสี่ยงต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ฮอร์โมนทั้งสองชนิดร่วมกันในระยะยาว ดังนั้นในสตรีที่เกิดอาการวัยหมดประจำเดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีโรคนี้ที่ได้รับการตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสติน หรือทีโปรโลน สามารถใช้ได้หากมีข้อบ่งชี้ โดยข้อมูลเรื่องการกลับเป็นซ้ำและเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน

ยาในกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน (Non-hormonal therapy) ได้แก่

1. Modulation of cytokines^{48,49}

มีเฉพาะรายงานในสัตว์ทดลองในหนูและลิงบาบูน r-human-TNFa-binding protein สามารถลดจำนวนรอยโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่ ลดพังผืดได้ถึงร้อยละ 64

2. Anti-inflammation^{50,51}

Leukotrine receptor antagonists ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม prostaglandin inhibitors และมีรายงานในแบบ randomized controlled trial (RCT) ใช้ pentoxifyllin 80 มิลลิกรัมต่อวัน ในเวลา 12 เดือน พบว่า ตั้งครรภ์ร้อยละ 31 และร้อยละ 18.5 ในกลุ่มควบคุม

3. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs)

มีรายงานเฉพาะในหนูทดลอง การใช้ฮอร์โมนโปรเจสตินหรือสารที่เป็นตัวยับยั้งในธรรมชาติที่สามารถกด MMPs จะช่วยลดการเติบโตของเนื้อเยื่อโพรงมดลูกที่เป็น ectopic lesion จากเนื้อเยื่อมนุษย์ได้

4. ยากลุ่มใหม่มีผลต่อ modulating immunologic หรือ inflammatory mechanisms

เป็นเป้าหมายในงานวิจัยในอนาคต

การใช้แพทย์ทางเลือกเพื่อการรักษาอาการปวดจากโรคเยื่อบุมดลูกต่างที่

ในการรักษาอาการปวดจากโรคนี้ นอกจากการใช้ยาและการผ่าตัดตามวิธีทั่วไป ยังมีการใช้แพทย์ทางเลือกอื่นร่วมด้วยในการรักษา ซึ่งมีหลากหลายวิธี แต่ละชนิดมีหลักฐานทางการแพทย์ค่อนข้างจำกัด ได้แก่ transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) อาหารเสริม การฝังเข็ม ยาสมุนไพรจีน เป็นต้น แต่ผลการรักษาค่อนข้างจำกัดและยังไม่แน่ชัด ดังนั้นการเลือกใช้จำเป็นต้องคำนึงถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นและประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman



- G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis, *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2698-2704.
3. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD001751. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD001751.
 4. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 379–383.
 5. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001019. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD001019.
 6. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000346. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 1999; (2): CD000346.
 7. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD002122. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD002122.
 8. Kistner RW. The use of progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 264–278.
 9. D’Hooghe TM. Endometriosis. In: Berek JS, Berek DL, editors. *Berek & Novak’s Gynecology*. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 505-556.
 10. Dawood MY. Endometriosis. In: Gold JJ, Josimovich JB, editors. *Gynecologic endocrinology*. New York, NY: Plenum, 1987: p. 387–404.
 11. Dmowski WP. Endometriosis. In: Glass RH, editor. *Office gynecology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1987: p. 317–336.
 12. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi L, 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: 396–341.
 13. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393–341.
 14. Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression, *Front Biosci* 2003; 8: d78-86.
 15. 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.
 16. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis, *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43: 24-27.
 17. Schlaff WD, Dugoff L, Damewood MD, Rock JA, Megestrol acetate for treatment of endometriosis, *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): 646-648.
 18. 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: 314–325.
 19. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicke E, et al. Implanon versus medroxyprogesteroneacetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis a pilot study. *Contraception* 2009; 79: 29–34.
 20. Cundy T, Farquhar CM, Cornish J, Reid IR. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1014-1017.
 21. Hornstein MD, Barbieri RL. Endometriosis. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Du-naif A, editors. *Kistner’s Gynecology and Women’s Health*, 7th ed. St Louis: Mosby; 1999. P. 492–518.
 22. Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Choobun T, Bunyapipat S. Interval of injections of intramuscular depot medroxyprogesterone acetate in the long-term treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 68: 116–121.
 23. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–641.

24. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91: 675–681.
25. Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collin SA, Siddle NC, Shaw RW, 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: 701–707.
26. 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: 505–508.
27. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485–488.
28. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E, Silva JC, 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: 1993–1998.
29. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005; 20(3):789–793.
30. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1952–1956.
31. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Viganò P. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159: 37–43.
32. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Jolliff WJ, Wright JA, Nothinck WB, Curry TE. GnRHa therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRHa regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69: 916–923.
33. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 740–745.
34. Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, Jacobson J. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing agonists? *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 920–924.
35. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD001297. Review.
36. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year followup. *Fertil Steril* 2000; 74: 964–968.
37. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG*. 2008 Jun; 115(7): 818–22.
38. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Jun 21; 9: 89.
39. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003678. Review.
40. Fedele L, Bianchi S, DiNola G, Candiani M, Busaccu M, Vignali M. The recurrence of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 358–364.
41. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzil L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 519–523.
42. Waller KG, Shaw MD. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511–515.
43. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16; (2): CD004992. doi: 10.1002/14651858.CD004992.pub3. Review.
44. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and



clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010 Aug; 21(2): 259-65.

45. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD000155. Review.
46. 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 Jan 25; (1): CD004635. Review.
47. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1): CD005997. doi: 10.1002/14651858.CD005997.pub2. Review.
48. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, Papoian R, Borrelli F. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) to inhibit the development of experimentally induced endometriosis in rats. *J Reprod Immunol* 2000; 48: 81-98.
49. Barrier BF, Bates WB, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004; 81: 775-779.
50. Abu JI, Konje JC. Leukotrienes in gynaecology: the hypothetical value of anti-leukotriene therapy in dysmenorrhea and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 200-205.
51. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-2050.