REVIEW ARTICLE

Efficacy and Safety of Relugolix for Endometriosis-Associated Pelvic Pain: A Systematic Review

Yasamin Ahmadi [1],
Behjat Khorsandi [2],
Negar Jafari[3],
Leila Asadi[4]

[1] BSc Nursing Student, Student Research and Technology Committee, Department of Nursing, Behbahan Faculty of Medical Sciences, Behbahan, Iran
[2] Assistant Professor, Research Center for Nursing and Midwifery Care, Comprehensive Research Institute for Maternal and Child Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[3] BSc Mideifery Student, Department of of Midwifery and Reproductive health, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences,Tehran, Iran.
[4] Assistant Professor, Department of of Midwifery and Reproductive health, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences,Tehran, Iran

(Received September 21, 2025; Accepted May 30, 2026)

Abstract

Background and Purpose:: Endometriosis is a common gynecological condition affecting women of reproductive age. Management is primarily aimed at alleviating symptoms and improving quality of life, while preserving fertility through medical or surgical interventions. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist, has recently emerged as a promising therapeutic option. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of oral relugolix to assess its clinical role in the management of endometriosis-associated pain.

Materials and Methods: This systematic review followed PRISMA guidelines. A comprehensive literature search was conducted in Scopus, PubMed, and Web of Science for studies published between 2020 and May 2025 using relevant keywords and MeSH terms, including "endometriosis," "relugolix," "GnRH antagonist," and "clinical trial." Study quality was assessed using the Jadad scale, and only studies of moderate to high quality were included.

Results: Six studies involving a total of 3,659 premenopausal women met the inclusion criteria. Oral relugolix (10-40 mg), administered alone or combined with estradiol and norethisterone acetate, was compared with leuprorelin or placebo. The primary outcome was pain reduction in endometriosis-associated pain, assessed using VAS or NRS scales, with some studies also evaluating quality of life and work productivity outcomes. Relugolix 40 mg demonstrated efficacy comparable to leuprorelin in reducing pelvic pain, dysmenorrhea, and non-menstrual pelvic pain. Long-term follow-up of up to 104 weeks showed sustained pain relief and improved daily functioning, along with a reduced use of analgesics and need for surgery. Safety outcomes were generally comparable to leuprorelin, with commonly reported adverse events including hot flushes, headache, menstrual irregularities, and an initial decrease in bone mineral density, which later stabilised.

Conclusion: Current evidence suggests that relugolix is an effective and well-tolerated option for managing endometriosis-related pain and may be suitable for long-term use. As an oral alternative to injectable GnRH agonists, it may enhance patient-centred care; however, further long-term studies and cost-effectiveness evaluations are needed to optimise its clinical application.

Keywords: Relugolix; Endometriosis; Gonadotropin-releasing hormone antagonists; Pelvic pain.

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (257): 160-172 (Persian).

Corresponding Author: Leila Asadi - faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (E-mail: lasadi@tums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۷ خرداد سال ۱۴۰۵ (۱۷۲-۱۶۰)

ارزیابی اثربخشی رلوگولیکس (ترکیبی و غیرترکیبی) بر مدیریت دردهای لگنی مرتبط با آندومتریوزیس: مروری سیستماتیک بر کارآزمایی‌های بالینی

یاسمین احمدی[1]
بهجت خرسندی[2]
نگار جعفری[3]
لیلا اسدی[4]

چکیده

سابقه و هدف: آندومتریوز از شایع‌ترین اختلالات ژنیکولوژیک در زنان سنین باروری است و با درد مزمن لگنی و کاهش کیفیت زندگی همراه است. رلوگولیکس، آنتاگونیست خوراکی جدید GnRH، به‌عنوان گزینه‌ای نوین درمانی مطرح شده است. این مطالعه با هدف مرور نظام‌مند ارزیابی اثربخشی و ایمنی رلوگولیکس در مدیریت درد مرتبط با آندومتریوز، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه مروری سیستماتیک، بر اساس دستورالعمل‌های PRISMA طراحی و اجرا شد. جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Web of Science و Scopus برای مطالعات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۰ تا مه ۲۰۲۵ انجام گرفت. استراتژی جستجو با استفاده از ترکیب واژگان کلیدی و اصطلاحات MeSH شامل Endometriosis، Relugolix، GnRH antagonist و Clinical trial و مترادف‌های مرتبط تدوین شد. کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس جاداد ارزیابی شد و تنها مطالعات با کیفیت متوسط و بالا در تحلیل نهایی وارد شدند.

یافته‌ها: در مجموع ۶ مطالعه واجد شرایط شامل ۳۶۵۹ زن پیش از یائسگی (≤۱۸ سال) وارد مرور شدند. به‌دلیل ناهمگونی در طراحی و پیامدها، متاآنالیز انجام نشد. مداخله اصلی رلوگولیکس خوراکی در دوزهای ۱۰، ۲۰ یا ۴۰ میلی‌گرم بود که به‌صورت تک‌درمانی یا همراه با استرادیول و نوراتیسترون استات تجویز شد و با لوپرورلین تزریقی یا دارونما مقایسه گردید. پیامد اصلی، کاهش درد مرتبط با آندومتریوز بود. نتایج نشان داد رلوگولیکس ۴۰ میلی‌گرم اثربخشی مشابه لوپرورلین در کاهش درد لگنی، دیسمنوره و درد غیرقاعدگی دارد. پیگیری‌های طولانی مدت تا ۱۰۴ هفته نیز بهبود پایدار درد و عملکرد روزانه و کاهش نیاز به مسکن یا جراحی را نشان داد. عوارض شایع شامل گرگرفتگی، سردرد و نامنظمی قاعدگی بود و کاهش تراکم استخوان عمدتاً در ماه‌های ابتدایی رخ داد.

استنتاج: شواهد نشان می‌دهد رلوگولیکس درمانی مؤثر و نسبتاً ایمن برای درد آندومتریوز است و می‌تواند جایگزین خوراکی آگونیست‌های تزریقی GnRH باشد، اما مطالعات بلند مدت و ارزیابی‌های اقتصادی بیش‌تری لازم است.

واژه های کلیدی: رلوگولیکس، آندومتریوز، آگونیست‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، درد های لگنی

مولف مسئول: لیلا اسدی– آدرس: گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران **E-mail:** lasadi@tums.ac.ir

۱. دانشجوی پرستاری، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات مراقبت‌های پرستاری و مامایی، پژوهشکده جامع سلامت مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳. دانشجوی پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. استادیار، گروه بهداشت باروری، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۶/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۷/۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۳/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مقدمه

آندومتریوزس یکی از رایج ترین اختلالات ژنیکولوژیک در زنان در سنین باروری است که با حضور بافت مشابه آندومتر در خارج از حفره رحم مشخص می‌شود(۱). این بیماری با علائم بالینی ناتوان‌کننده‌ای همچون ناباروری، دیسمنوره شدید، دیسپارونی و درد مزمن لگنی همراه است که تأثیرات عمیقی بر سلامت روانی، بهره‌وری اجتماعی شغلی و کیفیت زندگی بیماران بر جای می‌گذارد، و براساس مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع آن در زنان ۱۵ تا ۴۵ ساله بین ۱۰ تا ۱۵ درصد برآورد می‌شود(۲). با این حال، به دلیل تأخیر در تشخیص، که گاهی تا ۷ سال به طول می‌انجامد، و عدم شناسایی موارد خفیف، شیوع واقعی آندومتریوز ممکن است بیش از ارقام گزارش شده باشد(۳). بار این بیماری نه‌تنها به دلیل علائم جسمانی، بلکه به واسطه هزینه‌های درمانی قابل توجه و پیامدهای روانی اجتماعی، به چالشی عمده برای سیستم‌های بهداشتی تبدیل شده است و از آنجا که آندومتریوز ماهیتی مزمن و عودکننده دارد، نیازمند رویکردهای درمانی مؤثر و پایداری است که بتوانند به‌طور کارآمد علائم را مدیریت کرده و کیفیت زندگی بیماران را ارتقا دهند(۴، ۵).

در وضعیت کنونی، مدیریت آندومتریوز شامل طیف گسترده‌ای از مداخلات دارویی و جراحی است که با هدف کاهش شدت علائم، بهبود کیفیت زندگی و حفظ یا ارتقای عملکرد باروری و جنسی طراحی شده‌اند(۸ - ۶). درمان‌های دارویی خط اول شامل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و هورمون درمانی‌هایی نظیر کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی، پروژستین‌ها (مانند مدروکسی پروژسترون استات و دینوژست) و آگونیست‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) مانند لوپرورلین و گوسرلین هستند(۱۱ - ۹). درمان های دارویی از جمله هورمون درمانی با عوارض مختلفی از جمله عوارض گوارشی طولانی مدت، خونریزی نامنظم و افزایش وزن، پاسخ ناکافی به درمان همراه می‌باشند و احتمال عدم پایبندی به درمان در بیماران را افزایش می‌دهند(۹، ۱۱). مداخلات جراحی نیز به علت تهاجمی بودن روش، عوارض جراحی و احتمال عود پس از درمان معمولا جزو درمان های انتخابی خط اول نمی باشند(۶).

در پاسخ به این چالش‌ها، توجه پژوهشگران به داروهای آنتاگونیست GnRH به‌ویژه با فرمولاسیون خوراکی جلب شده است(۱۴ - ۱۲). در میان این درمان‌ها، الگولیکس (Elagolix) به‌عنوان نخستین آنتاگونیست خوراکی GnRH با تأییدیه FDA، موفق به کاهش معنی‌دار علائم دردناک آندومتریوز در کارآزمایی‌های بالینی شد(۱۵، ۱۶). با این حال، نیمه عمر کوتاه، نیاز به مصرف دو بار در روز و عوارض جانبی مرتبط با کاهش استروژن، محدودیت‌هایی در پذیرش و کارایی طولانی مدت آن ایجاد کرده‌اند(۱۷). این موضوع، زمینه‌ساز معرفی دارویی نوین با ویژگی‌های درمانی ارتقاءیافته به نام رلوگولیکس (Relugolix) شده است(۱۸). رلوگولیکس به‌عنوان یک آنتاگونیست GnRH، اثر درمانی خود را از طریق مسدودسازی مستقیم و رقابتی گیرنده GnRH اعمال می‌کند که منجر به مهار سریع ترشح هورمون‌های لوتئینه کننده (LH) و محرک فولیکولی (FSH) بدون ایجاد افزایش اولیه هورمونی می‌شود. در مقابل، آگونیست‌های GnRH با تحریک اولیه محور هیپوفیز–گنادال همراه بوده و پس از آن، از طریق پدیده کاهش تنظیم (down-regulation) گیرنده‌ها باعث سرکوب هورمونی می‌گردند(۱۹). با توجه به گسترش شواهد و نقش فزاینده رلوگولیکس در درمان دارویی آندومتریوز، لزوم یک مرور نظام‌مند جامع بر کارآزمایی‌های بالینی اخیر احساس می‌شود. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ساختاریافته اثربخشی و ایمنی رلوگولیک خوراکی، تلاش می‌کند تا با تحلیل داده‌ها به یک نتیجه‌گیری موثر در خصوص جایگاه بالینی این دارو در مدیریت درد مرتبط با آندومتریوز دست یابد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر اساس چک لیست PRISMA انجام شد. جستجوی جامعی در سه پایگاه داده Scopus، Web OfScience و PubMed برای شناسایی کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی مرتبط با اثربخشی و ایمنی رلوگولیک خوراکی در مدیریت درد مرتبط با آندومتریوز انجام گرفت. بازه زمانی جستجو از ژانویه ۲۰۱۵ تا مه ۲۰۲۵ محدود شد تا شواهد معاصر و مرتبط جمع‌آوری شود. استراتژی جستجو با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی و اصطلاحات MeSH (در پاب‌مد) و معادل‌های آن‌ها در سایر پایگاه‌ها طراحی شد. کلمات کلیدی شامل،" Endometriosis"، "Relugolix "، "GnRH Antagonist"، "Clinical trial " و مترادف‌های مرتبط بود. عملگرهای بولی (AND، OR، NOT) و فیلترهای جستجو برای افزایش دقت و حساسیت جستجو استفاده شدند. برای شناسایی مطالعات خاکستری، جستجوی تکمیلی در گوگل اسکولار انجام شد که شامل بررسی خلاصه مقالات کنفرانس‌ها، پایان‌نامه‌ها و منابع مروری بود. هم‌چنین، فهرست منابع مطالعات انتخاب شده به صورت دستی جستجو شد تا مقالات مرتبط بیش‌تری شناسایی شود.

در این مطالعه مرور نظام مند جهت انتخاب مطالعات واجد شرایط از فرمول PICO استفاده شد که شامل، P جمعیت پژوهش، I مداخلات انجام شده، C گروه مقایسه/کنترل و O پیامد مطالعه می‌باشد.

مطالعات واجد شرایط برای ورود به این مرور شامل کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی بودند که اثربخشی و ایمنی رلوگولیک خوراکی را در مدیریت درد مرتبط با آندومتریوز بررسی کرده بودند. دیگر معیار های ورود شامل مطالعاتی بود که جمعیت مطالعه شامل زنان در سنین باروری (۱۸ تا ۵۰ سال) با تشخیص بالینی یا جراحی آندومتریوز (تأیید شده از طریق لاپاراسکوپی یا تصویربرداری)، مداخله شامل تجویز رلوگولیکس خوراکی، به تنهایی یا همراه با درمان کمکی (add-back therapy) برای کاهش عوارض هیپواستروژنیک، مقایسه به صورت گروه کنترل دریافت‌کننده دارونما یا درمان‌های استاندارد و پیامدها شامل پیامدهای اولیه شامل کاهش شدت درد (دیسمنوره، درد لگنی غیرمرتبط با قاعدگی، دیسپارونی) و بهبود کیفیت زندگی، پیامدهای ثانویه شامل عوارض جانبی (مانند گرگرفتگی، کاهش تراکم استخوانی، تغییرات متابولیک یا عوارض گوارشی)، بوده است.

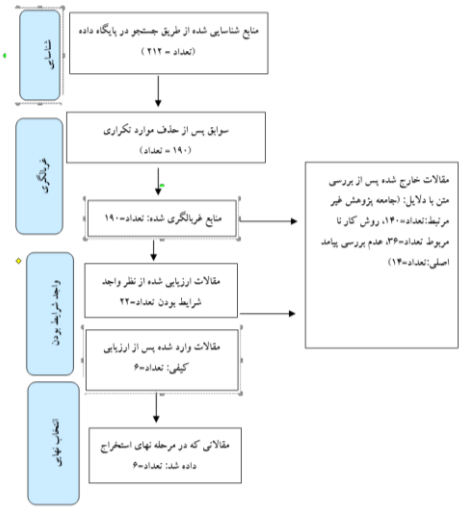
معیارهای خروج شامل، مطالعات مشاهده‌ای، گزارش‌های موردی، مقالات مروری، مطالعات حیوانی، و مطالعاتی که متن کامل آن‌ها در دسترس نبود یا به زبانی غیر از انگلیسی منتشر شده بودند و همچنین مطالعات با کیفیت پایین، بوده است.

پس از بررسی متن کامل مقالات، اطلاعات دقیق در مورد ویژگی‌های مطالعه (نویسنده اول، کشور، طراحی مطالعه، نحوه نمونه‌گیری پیامدهای اندازه گیری شده)، ویژگی‌های نمونه (تعداد نمونه ها و سن ....) و نتایج داده های مرتبط با اهداف توسط دو محقق به طور مستقل استخراج شدند و موارد عدم توافق توسط نویسنده سوم بررسی و برطرف شد.

ابتدا با جست و جو در پایگاه های داده اسکوپوس، پابمد، وب آف ساینس تعداد ۲۱۲ مطالعه بازیابی شد. کلیه رکوردها در نرم‌افزار EndNote وارد گردید و پس از حذف ۲۲ مطالعه تکراری، تعداد ۱۹۰ مقاله برای غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده مورد بررسی قرار گرفت .در مرحله غربالگری عنوان و چکیده، ۱۶۸ مطالعه به دلیل عدم تطابق با سؤال پژوهش حذف شدند. معیارهای عدم تطابق در این مرحله شامل عدم تمرکز مطالعه بر آندومتریوز، عدم استفاده از رلوگولیکس به‌عنوان مداخله درمانی، طراحی مطالعه نامرتبط (مانند مطالعات حیوانی، آزمایشگاهی، مروری یا گزارش مورد) و عدم اشاره به پیامدهای بالینی مرتبط با درد بود. در مرحله بعد، ۲۲ مطالعه واجد شرایط اولیه از نظر متن کامل و بر اساس معیارهای ورود و خروج، شامل نوع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

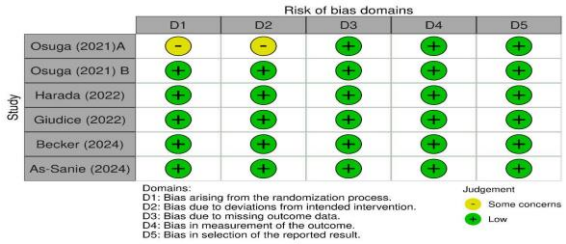
مداخله، طراحی مطالعه و پیامدهای گزارش شده، به‌طور دقیق ارزیابی شدند. از این تعداد، ۱۶ مطالعه پس از بررسی متن کامل حذف گردید. دلایل حذف در این مرحله عبارت بودند از طراحی یا روش کار نامناسب از جمله عدم کارآزمایی بالینی، نبود گروه مقایسه مناسب یا گزارش ناقص روش‌شناسی (n = ۹) و عدم گزارش پیامد اصلی مورد نظر کاهش درد مرتبط با آندومتریوز یا شاخص‌های معتبر سنجش درد (n = ۷) در نهایت، ۶ مطالعه واجد شرایط وارد مرور نظام‌مند شدند. فرآیند غربالگری و انتخاب مطالعات توسط دو نویسنده به‌صورت مستقل انجام شد و در صورت بروز اختلاف نظر، موضوع با نویسنده سوم مطرح و پس از بحث و اجماع، تصمیم نهایی اتخاذ گردید. شکل شماره ۱، فرآیند انتخاب و غربالگری مطالعات را بر اساس دستورالعمل PRISMA نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱: فرآیند انتخاب و غربالگری مطالعات بر اساس دستورالعمل PRISMA

ارزیابی کیفی مقالات

به‌منظور دستیابی به حداکثر صلاحیت کیفی مقالات واجد شرایط و ارزیابی خطر سوگیری، ارزیابی کیفیت به طور مستقل توسط دو محقق انجام شد. هر گونه اختلاف نظر بین محققان از طریق بحث در هر مرحله حل شد و در نهایت در صورت عدم توافق با نویسنده سوم مطرح و حل می‌شد. برای ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده وارد شده در این مرور نظام‌مند، از دو ابزار مکمل استفاده شد. ابتدا، ابزار استاندارد Jadad به‌منظور ارزیابی کیفیت کلی روش شناختی مطالعات به‌کار رفت. این ابزار سه معیار اصلی شامل روش تصادفی‌سازی، کورسازی و گزارش‌دهی افت شرکت‌کنندگان را بررسی می‌کند و نمره‌دهی آن در بازه ۰ تا ۵ انجام می‌شود. بر این اساس، مطالعات با نمره ۳ یا بالاتر به‌عنوان مطالعات با کیفیت بالا و مطالعات با نمره کم‌تر از ۳ به‌عنوان مطالعات با ریسک بالای سوگیری در نظر گرفته شدند(۲۰). علاوه بر این، به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر خطر سوگیری در حوزه‌های مختلف، از ابزار Cochrane Risk of Bias Tool نیز استفاده شد که امکان بررسی نظام‌مند سوگیری در فرآیند تصادفی سازی، انحراف از مداخلات مورد نظر، داده‌های پیامدی از دست رفته، اندازه‌گیری پیامدها و گزارش‌دهی انتخابی نتایج را فراهم می‌کند. از ابزار Risk of Bias-2 (RoB-2) به عنوان بخشی از ابزار Risk-of-Bias VISUALIZATION (Robvis) استفاده شد(۲۰). در این مطالعه، تنها مطالعاتی که از نظر هر دو ابزار در سطح کیفیت مطلوب قرار داشتند، وارد تحلیل نهایی شدند. با توجه به وجود ناهمگنی قابل توجه در طراحی، مداخلات و پیامدهای مطالعات اولیه، امکان انجام متاآنالیز فراهم نشد، از این رو، سنتز کیفی نتایج برای ارائه یافته‌ها به‌کار گرفته شد. تصویر شماره ۲ ارزیابی مطالعات با Cochrane Risk of Bias Tool را نشان می‌دهد..



تصویر شماره ۲: ارزیابی مطالعات با Cochrane Risk of Bias Tool

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

یافته‌ها

در این مرور سیستماتیک، ۶ مطالعه که به بررسی اثربخشی و ایمنی رلوگولیکس خوراکی در مدیریت درد اندومتریوز پرداخته‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند.

ویژگی‌های مطالعات و مشخصات جمعیتی شرکت‌کنندگان

مطالعات بررسی شده در مجموع شامل ۳۶۵۹ شرکت‌کننده بودند که همگی زنان پیش از یائسگی با سن ≤۱۸ سال و عمدتاً در بازه سنی ۱۸ تا ۵۰ سال قرار داشتند. این کارآزمایی‌ها بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۴ در ژاپن و مناطق بین‌المللی مختلف از جمله آفریقا، استرالیا، اروپا، آمریکای شمالی و جنوبی انجام شدند. تمامی مطالعات از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بودند که نشان دهنده دقت روش شناختی بالای آن‌ها است.

مداخلات درمانی

مداخله اصلی در این مطالعات، رلوگولیکس خوراکی بود که در دوزهای مختلف (۱۰ میلی‌گرم، ۲۰ میلی‌گرم یا ۴۰ میلی‌گرم) به‌صورت تک درمانی یا ترکیبی با استرادیول (۱ میلی‌گرم) و نوراتیسترون استات (۰/۵ میلی‌گرم) تجویز شد. درمان‌های مقایسه‌ای شامل لوپرورلین زیرجلدی (۱،۸۸ میلی‌گرم یا ۳/۷۵ میلی‌گرم، هر ۴ هفته یک‌بار) و دارونما بودند. مدت درمان از ۱۲ هفته تا ۱۰۴ هفته متغیر بود و برخی مطالعات شامل درمان ترکیبی تأخیری بودند.

دوز رلوگولیکس

دو مطالعه فاز II توسط اوسوگا و همکاران(۲۰۲۱) طراحی dose-ranging داشتند و دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم روزانه را بررسی کردند. در مجموع ۸۸۰ زن پیش‌یائسه در این دو مطالعه وارد شدند.نتایج نشان داد پاسخ درمانی وابسته به دوز است؛ به‌گونه‌ای که دوز ۴۰ میلی‌گرم کاهش معنی‌دار و پایدارتر درد را نسبت به دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم ایجاد کرد. دوزهای پایین‌تر اگرچه نسبت به دارونما مؤثر بودند، اما از نظر کنترل کامل علائم و سرکوب محور هورمونی اثربخشی کم‌تری داشتند(۲۱،۲۲). در چهار مطالعه دیگر، دوز ثابت ۴۰ میلی‌گرم روزانه مورد استفاده قرار گرفت که شامل مطالعه هارادا و همکاران (۲۰۲۲)، دو مطالعه SPIRIT توسط جیودیس و همکاران(۲۰۲۲)، و مطالعات بکر و همکاران (۲۰۲۴) و الصنیع و همکاران (۲۰۲۴) بود. در تمامی این مطالعات، دوز ۴۰ میلی‌گرم کاهش معنی‌دار درد نسبت به دارونما نشان داد و اثربخشی آن با لوپرورلین قابل مقایسه گزارش شد. با این حال، در بازوهای تک درمانی، علائم هیپواستروژنی وابسته به دوز مشاهده شد(۲۵- ۲۲).

تک درمانی با رلوگولیکس

چهار مطالعه بازوی تک درمانی را ارزیابی کردند. دو مطالعه اوسوگا، مطالعه هارادا، و فاز اولیه بازوی تأخیری در SPIRIT، در مجموع بیش از ۱۲۰۰ بیمار تک درمانی دریافت کردند. نتایج نشان داد رلوگولیکس ۴۰ میلی‌گرم منجر به کاهش معنی‌دار درد دیسمنوره و درد غیرقاعدگی نسبت به دارونما شد. با این حال، سرکوب استرادیول با افزایش بروز گرگرفتگی و کاهش تراکم معدنی استخوان همراه بود که استفاده طولانی مدت از تک درمانی را محدود می‌سازد (۲۱-۲۶).

درمان ترکیبی (رلوگولیکس + استرادیول + نوراتیسترون استات)

سه کارآزمایی بزرگ فاز III چند ملیتی (جیودیس ۲۰۲۲، بکر ۲۰۲۴، الصنیع ۲۰۲۴) رژیم ترکیبی را بررسی کردند که در مجموع بیش از ۳۱۰۰ زن را شامل می‌شد. در این مطالعات، درمان ترکیبی کاهش معنی‌دار درد نسبت به دارونما ایجاد کرد، در حالی که سطح استرادیول در محدوده فیزیولوژیک پایین حفظ شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

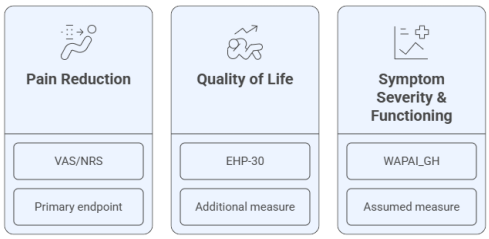
همچنین کاهش بروز عوارض هیپواستروژنی و حفظ بهتر تراکم استخوان نسبت به تک درمانی گزارش گردید. به‌طور کلی، درمان ترکیبی تعادل مطلوب‌تری میان اثربخشی و ایمنی ایجاد کرد (۲۵،۲۴و۲۶).

نوع گروه مقایسه‌گر

سه مطالعه (دو مطالعه اوسوگا و مطالعه هارادا) رلوگولیکس را با لوپرورلین ۳/۷۵ میلی‌گرم زیرجلدی هر چهار هفته (و در یک بازو ۱/۸۸ میلی‌گرم) مقایسه کردند. در این مقایسه‌ها، رلوگولیکس ۴۰ میلی‌گرم اثربخشی غیرکم‌تر از لوپرورلین نشان داد و به دلیل تجویز خوراکی، از نظر پذیرش بیمار مزیت عملی داشت (۲۱-۲۳). تمام شش مطالعه شامل بازوی دارونما بودند. در تمامی آن‌ها، رلوگولیکس (چه به صورت تک درمانی و چه ترکیبی) نسبت به دارونما برتری آماری معنی‌دار در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی نشان داد.

معیارهای ارزیابی

معیار پیامدی اصلی در تمامی مطالعات وارد شده، کاهش درد مرتبط با آندومتریوز بود که با استفاده از مقیاس آنالوگ بصری (Visual Analog Scale) (VAS) یا مقیاس رتبه‌بندی عددی (Numeric Rating Scale) (NRS) ارزیابی شد. علاوه بر این، در مطالعات هارادا و همکاران، بکر و همکاران و الصنیع و همکاران، از پرسشنامه پروفایل سلامت آندومتریوز-۳۰ (Endometriosis Health Profile-30) (EHP-30) به‌منظور سنجش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت استفاده شد(۲۳،۲۵و۲۶). همچنین، در مطالعه هارادا و همکاران، پرسشنامه (WPAI-GH) (Work Productivity and Activity Impairment–General Health) برای ارزیابی تأثیر آندومتریوز بر عملکرد روزانه، بهره‌وری کاری و فعالیت‌های معمول زندگی به کار گرفته شد(۲۳). تصویر شماره ۳، نمایی شماتیک از ابزارهای ارزیابی پیامدهای مورد استفاده در مطالعات وارد شده را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۳: معیارهای ارزیابی

اثربخشی

در مطالعه اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱) تغییر میانگین امتیاز VAS برای درد لگنی را -۱۱/۹ ± ۱۱/۲۶ میلی‌متر برای رلوگولیکس ۴۰ میلی‌گرم نشان داد که مشابه -۱۲/۷ ± ۱۲/۵۷ میلی‌متر برای لوپرورلین بود، و برای دیسمنوره -۲۹/۵ ± ۱۷/۵۴ میلی‌متر (مشابه -۲۷/۲ ± ۱۹/۸۶ میلی‌متر برای لوپرورلین)، بدون تغییر واضح در دیسپارونیا بوده است. در مطالعه دیگر اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱) تغییر VASبرای درد لگنی -۱۰/۴ میلی‌متر برای دوز ۴۰ میلی‌گرم بود (مشابه -۱۰/۶ میلی‌متر برای لوپرورلین و بالاتر از -۳/۸ میلی‌متر برای دارونما)، که کاهش درد دوز-وابسته را تأیید کرد(۲۱،۲۲).

در مطالعه هارادا و همکاران (۲۰۲۲) تغییر حداکثر VASبرای درد لگنی -۵۲/۶ ± ۱/۳ برای رلوگولیکس ۴۰ میلی‌گرم بود که غیرکم‌تر از -۵۷/۵ ± ۱/۴ برای لوپرورلین (حاشیه عدم کم‌تری ۱۵ میلی‌متر) نشان داد و اثربخشی مشابه را در درمان درد تأیید کرد، که همراه با بازگشت سریع‌تر قاعدگی بوده است. در مطالعه جیودیس (۲۰۲۲) که به صورت SPIRIT 1 and 2 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) انجام شد نتایج نشان دادند که درمان ترکیبی رلوگولیکس (۴۰ میلی‌گرم + ۱ میلی‌گرم استرادیول + ۰/۵ میلی‌گرم نوراتیسترون استات) کاهش قابل توجه درد دیسمنوره و درد لگنی غیرقاعدگی (NMPP) را بر اساس NRS ایجاد کرد، با نرخ پاسخ‌دهندگان بالاتر از دارونما و بهبود پایدار درد بود(۲۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

در گسترش بلند مدت (۱۰۴ هفته)، بکر و همکاران (۲۰۲۴) نرخ پاسخ‌دهندگان دیسمنوره را ۸۴٫۸ درصد و NMPP را ۷۵/۸ درصد در هفته ۱۰۴ گزارش کردند، با کاهش دیسپارونیا به ۵۸/۶ درصد از پایه و بهبود عملکرد در حوزه درد پرسشنامه EHP-30 به ۸۸/۶ درصد، که نشان دهنده بهبود پایدار درد، عملکرد روزانه و کاهش نیاز به مسکن یا جراحی است(۲۵). هم‌چنین، الصنیع و همکاران (۲۰۲۴) بهبود حوزه درد EHP-30 را به ۷۲/۲ درصد (تغییر میانگین کم‌ترین مربعات: -۴۱/۳) در هفته ۱۰۴ نشان دادند، که با کاهش قابل توجه دیسمنوره، NMPP و دیسپارونیا و همبستگی مثبت بین کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی همراه است (۲۶).

ایمنی و عوارض

از نظر ایمنی، رلوگولیکس عموماً قابل تحمل بود و پروفایل ایمنی آن مشابه لوپرورلین، با عوارض جانبی عمدتاً هورمونی و وابسته به دوز. در مطالعه اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱)، شیوع عوارض جانبی مرتبط با درمان ۹۵/۱ درصد (TEAEs) برای دوز ۴۰ میلی‌گرم (مشابه ۹۷/۵ درصد برای لوپرورلین)، با عوارض شایع (≤۱۰ درصد) شامل نازوفارنژیت، سردرد، متروراژی، نامنظمی قاعدگی، منوراژی، الیگومنوره، هیپرهیدروزیس و گرگرفتگی؛ عوارض جدی نادر (مانند کیست تخمدان پاره شده) و تغییر BMD (مشابه ۴/۴- درصد برای لوپرورلین) بود. در مطالعه دیگر اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱) عوارض اصلی گرگرفتگی، متروراژی، منوراژی و نامنظمی قاعدگی، با کاهش BMD وابسته به دوز، بودند(۲۱، ۲۲). مطالعه هارادا و همکاران (۲۰۲۲) پروفایل ایمنی مشابه لوپرورلین را با شیوع عوارض <۱۰ درصد شامل گرگرفتگی، متروراژی، سردرد و خونریزی تناسلی، و قطع درمان به دلیل TEAEs تنها ۲٫۹درصد (در مقابل ۴/۳ درصد برای لوپرورلین)، گزارش کرد. جیودیس و همکاران (۲۰۲۲) عوارض شایع گرگرفتگی، سردرد و کاهش BMD را بدون روند جدید ایمنی ذکر کرد(۲۳). در بکر (۲۰۲۴)، ایمنی تا ۱۰۴ هفته حفظ شد، عوارض شایع سردرد (۵۲/۷ درصد)، نازوفارنژیت (۲۲/۷ درصد) و گرگرفتگی (۱۴/۸ درصد)، عوارض جدی ۴/۰ درصد، قطع درمان ۶/۹ درصد و BMD پایدار پس از کاهش اولیه <۱ درصد (تغییر در هفته ۱۰۴: -۰/۴۵ درصد برای ستون فقرات کمری)، بود(۲۵). الصنیع و همکاران (۲۰۲۴) بر بهبود کیفیت زندگی بدون اشاره به عوارض تمرکز داشت. در جدول شماره ۱، خلاصه‌ای از مطالعات درمان آندومتریوز با رلوگولیکس آمده است(۲۶).

بحث

این مرور سیستماتیک مبتنی بر شش کارآزمایی تصادفی کنترل شده، اثربخشی و ایمنی درمان خوراکی رلوگولیکس را در کاهش دردهای مرتبط با آندومتریوز تأیید می‌کند؛ به‌گونه‌ای که شواهد نشان می‌دهند رلوگولیکس، چه به‌تنهایی و چه در ترکیب با استرادیول و نوراتیسترون، کاهش معنی‌داری در شدت دردهای مرتبط با اندومتریوز (دیسمنوره و درد لگنی غیرقاعدگی براساس VAS/NRS) ایجاد می‌کند و در مقایسه با لوپرورلین اثربخشی مشابهی دارد، با این مزیت که از تشدید اولیه هورمونی اجتناب می‌شود و بازگشت قاعدگی پس از قطع درمان سریع‌تر رخ می‌دهد(۲۶ - ۲۱). علاوه بر این، تحلیل طبقه‌بندی شده کارآزمایی‌ها نشان می‌دهد که پاسخ درمانی رلوگولیکس وابسته به دوز است. در مطالعات فاز II که دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم را مقایسه کردند، بیش‌ترین کاهش درد به‌طور مداوم در دوز ۴۰ میلی‌گرم مشاهده شد، در حالی که دوزهای پایین‌تر اگر چه نسبت به دارونما مؤثر بودند، اما از نظر شدت و پایداری پاسخ درمانی ضعیف‌تر عمل کردند. این یافته اهمیت دستیابی به سرکوب کافی محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–گناد را برای کنترل بالینی مطلوب درد آندومتریوز برجسته می‌سازد(۲۱، ۲۲).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

جدول شماره ۱: بررسی مطالعات درمان آندومتریوز با رلوگولیکس

نویسنده ها /رفرنس	کشور /سال	نوع مطالعه	حجم نمونه و ویژگی جمعیت	مداخله	مقایسه	پرسشنامه	عوارض جانبی	نتیجه گیری	مدت درمان	نمره جداد
Osuga و همکاران (۲۱)	ژاپن ۲۰۲۱	کارآزمایی بالینی دو سوکور	۳۹۷زن پیش یائسه≤۲۰ سال	رلوگولیکس خوراکی ۱۰ mg (n=۸۴)، ۲۰mg (n=۷۸)، ۴۰ mg (n=۸۹) یک بار در روز	تزریق زیر جلدی لوپرورلین (mg ۳,۷۵) ۴ هفته یک بار به صورت زیر جلدی(n=۶۹) و دارونما (n=۷۷)	VAS	متروراژی، منوراژی، گر گرفتگی، کاهش BMD (مشابه لوپرورلین)	رلوگولیکس ۴۰mg اثربخشی و پروفایل سود/زیان مشابه لوپرورلین داشت	۲۴ هفته	۵
اوسوگا و همکاران (۲۲)	ژاپن ۲۰۲۱	کارآزمایی بالینی دو سوکور	۴۸۳زن پیش یائسه≤۲۰ سال	رلوگولیکس خوراکی ۱۰ mg (n=۱۰۳)، ۲۰mg (n=۱۰۰)، ۴۰ mg (n=۱۰۳) یک بار در روز	تزریق زیر جلدی لوپرورلین (mg ۳,۷۵) (n=۸۰) و دارونما (n=۹۷) ۴ هفته یک بار به صورت زیر جلدی	VAS	متروراژی، منوراژی، گر گرفتگی، کاهش BMD	رلوگولیکس ۴۰mg اثربخشی مشابه لوپرورلین داشت	۱۲ هفته	۵
Harada و همکاران (۲۳)	ژاپن ۲۰۲۲	کارآزمایی بالینی دو سوکور	۳۳۵زن پیش یائسه≤۲۰ سال	رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg (n=۱۷۱)	تزریق زیر جلدی لوپرورلین (mg ۳,۷۵) (n=۱۱۶) ۱,۸۸ mg (n=۴۸) ۴ هفته یک بار به صورت زیر جلدی	VAS, EHP-30, WPAI-GH	گر گرفتگی، متروراژی، سردرد، خونریزی تاسلی (<۱۰٪ در هر گروه)	اثربخشی مشابه رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg با لوپرورلین ۳,۷۵ mg	۲۴ هفته	۵
Giudice و همکاران (۲۴)	چندملیتی (آفریقا، استرالیا، اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی) ۲۰۲۲	کارآزمایی بالینی	در کل ۱۲۶۱ زن ۱۸–۵۰ سال (SPIRIT 1=638 SPIRIT 2=623)	در کل رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱mg استرادیول + ۵mg نورتیستروون استات) (n=۴۲۰) یا رلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی بمدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) n ۴۲۰ (= در SPIRIT1 رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱mg استرادیول + ۵mg نورتیستروون استات) N=212 یا رلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی بمدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) N=213 و در SPIRIT2 رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱mg استرادیول + ۵mg نورتیستروون استات) N=208 یا رلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی بمدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) N=207	در کل دارونما (n=۴۲۱) (دارونما در SPIRIT 1=213 و در SPIRIT 2=208)	NRS	سردرد، تاژوفارژیت، گر گرفتگی، ایدیوپاتی خودکشی، کاهش BMD	بهبود معنادار درد طی ۲۴ هفته، عوارض کم، کاهش نیاز به اپیوئید/جراحی	۲۴ هفته	۵
Becker و همکاران (۲۵)	چندملیتی (اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی) ۲۰۲۴	کارآزمایی بالینی	۱۰۴۴ زن ۱۸–۵۰ سال	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۵۵) گروه دوم: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + رلوگولیکس ترکیبی (n=۳۴۷) یکبار در روز	دارونما (۳۴۲)	NRS و EHP-30	متروراژی، منوراژی، گر گرفتگی، کاهش BMD	کاهش پایدار درد و بهبود عملکرد روزانه تا ۱۰۴ هفته، کاهش مصرف مسکن	تا ۱۰۴ هفته (۲ سال)	۵
As-Sanie و همکاران (۲۶)	چندملیتی (اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی) ۲۰۲۴	کارآزمایی بالینی	۸۰۲زن ۱۸–۵۰ سال	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۷۷) گروه ۲: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + درمان ترکیبی (n=۲۴۷)	دارونما (۲۷۵)	NRS و EHP-30	گزارش اختصاصی عوارض ارائه نشد	اثربخشی پایدار در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی طی ۲ سال	۲۴ هفته یا تا ۱۰۴ هفته در گزارش های توسعه	۵

در کارآزمایی‌های طولانی‌تر، درمان ترکیبی با رلوگولیکس علاوه بر حفظ کنترل درد، بهبود کیفیت زندگی EHP-30 و کاهش مصرف مسکن‌ها را در بازه‌های پیگیری تا ۱۰۴ هفته نشان داده است(۲۶ - ۲۴). از منظر تحمل‌پذیری، الگوی عوارض عمدتاً شامل گر گرفتگی، خونریزی‌های غیرطبیعی (متروراژی/ منوراژی)، سردرد و کاهش BMD بوده که عموماً قابل مدیریت و هم‌تراز درمان‌های تزریقی گزارش شده است(۲۶ - ۲۱). هم‌چنین در مطالعه Blair (۲۰۲۴)، ترکیب خوراکی با دوز ثابت رلوگولیکس/ استرادیول/ نورتیسترون به‌خوبی تحمل شد و کاهش تراکم استخوانی محدود باقی ماند؛ ترکیبی از اثرگذاری پایدار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

و سهولت مصرف روزانه که این رژیم را برای مدیریت بلند مدت درد اندومتریوز مناسب می‌سازد(۲۷). مقایسه مستقیم بازوهای تک درمانی و درمان ترکیبی در کارآزمایی‌های وارد شده نشان می‌دهد که اگر چه تک‌درمانی با دوز ۴۰ میلی‌گرم اثربخشی قابل توجهی در کاهش درد دارد، اما با بروز بیش‌تر علائم هیپواستروژنی و افت تراکم استخوان همراه است. در مقابل، افزودن استرادیول و نوراتیسترون استات موجب حفظ سطح استروژن در محدوده فیزیولوژیک پایین شده و بدون کاهش اثر ضد درد، پروفایل ایمنی مطلوب‌تری ایجاد کرده است. بنابراین، درمان ترکیبی تعادل بهتری میان اثربخشی و تحمل‌پذیری فراهم می‌کند(۲۴ - ۲۱).

دامنه شواهد موجود نشان می‌دهد که رلوگولیکس صرفاً محدود به اندومتریوز نیست؛ این دارو در کنترل خونریزی شدید قاعدگی ناشی از فیبروئیدهای رحمی و نیز در مدیریت علائم سرطان پروستات پیشرفته نیز اثربخشی نشان داده است(۲۸، ۲۹). این گستره کاربرد، سازگاری بیولوژیک مکانیسم محور، محور هیپوتالاموس– هیپوفیز– گناد را تقویت می‌کند و از منظر بالینی به معنای ثبات پروفایل اثر در اختلالات هورمونی متفاوت است؛ موضوعی که برای برنامه‌ریزی درمان‌های فردمحور و طولانی مدت اهمیت دارد(۲۷، ۳۰).

در میان آنتاگونیست‌های GnRH، الگولیکس تنها آنتاگونیست خوراکی دیگری است که تاکنون به تأیید مراجع نظارتی رسیده است، با این حال، بررسی ویژگی‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک نشان می‌دهد که رلوگولیکس در مقایسه با الگولیکس دارای برخی مزیت ها از جمله نیمه‌عمر طولانی‌تر، سرکوب پایدارتر محور هیپوفیز–گنادال را با نوسانات کم‌تر در سطوح گنادوتروپین‌ها و الگوی مصرفی یک بار در روز می‌باشد(۳۱، ۳۲).

در مقایسه با آگونیست‌های GnRH مانند لوپرورلین، رلوگولیکس به‌عنوان یک آنتاگونیست GnRH خوراکی با شروع اثر سریع‌تر و بدون فاز هورمون فلِر عمل می‌کند و از مشکلات تزریق‌های دوره‌ای (درد/ندول محل تزریق، پایبندی) می‌کاهد(۲۳ - ۲۱). از منظر نوع مقایسه‌گر، تمامی کارآزمایی‌ها شامل بازوی دارونما بودند و در همه موارد، رلوگولیکس برتری آماری معنی‌دار نسبت به دارونما در کاهش شدت درد و بهبود کیفیت زندگی نشان داد. در سه مطالعه‌ای که مقایسه فعال با لوپرورلین انجام شد، رلوگولیکس اثربخشی غیرکم‌تر (non-inferior) داشت، با این تفاوت که فاقد فاز flare اولیه بوده و بازگشت قاعدگی سریع‌تر اتفاق افتاد. این الگوی نتایج، ثبات اثر درمانی را در مقایسه با هر دو نوع کنترل (فعال و غیرفعال) تأیید می‌کند(۲۶ - ۲۱).

نسبت به درمان‌های خط اول (مانند COCها و پروژستین‌ها)، رلوگولیکس در بیماران با درد مقاوم یا مواردی که نیاز به سرکوب پایدار محور دارند، گزینه‌ای قدرت‌مندتر ارائه می‌دهد، در حالی که افزودن استرادیول/نورتیسترون به‌عنوان «افزودنی» می‌تواند علائم هیپواستروژنی را تعدیل کند و همچنان کنترل درد را حفظ نماید(۲۷ - ۲۴). در قیاس با جراحی، رلوگولیکس مزیت غیرتهاجمی بودن و امکان تنظیم و قطع آسان را دارد؛ با این حال در موارد آناتومیک پیچیده یا برنامه‌های باروری، تصمیم‌گیری باید چندرشته‌ای و مبتنی بر ترجیح بیمار، اهداف باروری و الگوی عود باشد.

این مرور شامل استفاده از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده دوسوکور با نمونه‌های نسبتاً بزرگ و تنوع جغرافیایی (ژاپن و چندملیتی) است که به عمومیت پذیری یافته‌ها کمک می‌کند. همچنین، استفاده از مقیاس‌های معتبر ارزیابی درد VAS و NRS و پرسشنامه EHP-30 اعتبار نتایج را افزایش می‌دهد. با این حال، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد. تفاوت در مقیاس‌های ارزیابی درد VAS در مقابل NRS مقایسه مستقیم بین مطالعات را دشوار می‌کند. علاوه بر این، داده‌های مربوط

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

به دیسپارونیا در برخی مطالعات محدود بود و اثربخشی رلوگولیکس بر این علامت کم‌تر از دیسمنوره و NMPP به نظر می‌رسد. تعداد محدود مطالعات طولانی مدت، به‌ویژه برای رلوگولیکس غیرترکیبی، و فقدان داده‌های جامع در مورد عوارض جانبی، از دیگر محدودیت‌ها هستند(۲۶ - ۲۱). در مجموع، رلوگولیکس به‌ویژه در قالب ترکیب خوراکی با استرادیول/نورتیسترون برای بیمارانی که نیازمند کنترل پایدار درد، پرهیز از تزریق و بازگشت قابل پیش‌بینی قاعدگی پس از قطع درمان هستند، گزینه‌ای عملی و راحت است. انتخاب بین رلوگولیکس، درمان‌های خط اول هورمونی یا جراحی باید بر پایه‌ی شدت علائم، اهداف باروری، تحمل‌پذیری، خطر کاهش BMD و ترجیح بیمار صورت گیرد. یک رویکرد اشتراکیِ تصمیم‌گیری با پایش دوره‌ای علائم، BMD و سلامت روان می‌تواند ایمنی و کارایی درمان را به حداکثر برساند.

در مجموع، شواهد موجود، جایگاه رلوگولیکس را به‌عنوان یک گزینه مؤثر، با تحمل‌پذیری مناسب و مناسب برای استفاده طولانی مدت در مدیریت درد مرتبط با آندومتریوز تثبیت می‌کنند. این دارو با فراهم‌کردن جایگزینی خوراکی برای آگونیست‌های GnRH تزریقی، رویکرد درمانی بیمار محور را ارتقاء داده و انتظارات را بازتعریف می‌کند. با این حال، انجام مطالعات بلندمدت، تحلیل‌های اقتصادی سلامت و بررسی دوزپذیری انفرادی برای بهینه‌سازی درمان ضروری خواهد بود.

سپاسگزاری

در این مقاله از هوش مصنوعی برای کمک به نگارش جملات، اصلاح علائم نگارشی و بهبود ساختار متن استفاده شده است. تمامی تحلیل‌ها و مفاهیم علمی توسط نویسندگان مقاله انجام شده و هوش مصنوعی فقط به عنوان ابزاری برای بهبود کیفیت نوشتار در مراحل نوشتن متن مورد استفاده قرار گرفته است.

References

1- Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. Pathol Res Pract 2023; 251: 154847 PMID: 37844487.

2- Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). Int J Mol Sci 2021;22(19):10554 PMID: 34638893.

3- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Tahlak M, Keckstein J, Wattiez A, etal. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021;71:14-26 PMID: 32978068.

4- Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, etal. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. Int J Environ Res Public Health 2020;17(13):4683 PMID: 32610665.

5- Namazi M, Behboodi Moghadam Z, Zareiyan A, Jafarabadi M. Exploring the impact of endometriosis on women's lives: A qualitative study in Iran. Nurs Open 2021;8(3):1275-1282 PMID: 33354928.

6- Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, etal. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Front

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

Endocrinol (Lausanne) 2021;12:745548 PMID: 34899597.

7- Namazi M, Behboodi Moghadam Z, Zareiyan A, Jafarabadi M. Impact of endometriosis on reproductive health: an integrative review. J Obstet Gynaecol 2021;41(8):1183-1191 PMID: 33645413.

8- Moghadam ZB, Namazi M, Kamali M. Sexual Dysfunction in Iranian Women with Endometriosis: A Cross-sectional Study. Curr Womens Health Rev 2025;21(4):E100524229878.

9- Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. Int J Mol Sci 2023;24(8):6992 PMID: 37108154.

10- Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. Curr Opin Pharmacol 2022;67 :102311 PMID: 36279764.

11- Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. Curr Opin Pharmacol 2022;67 :102311 PMID: 36279764.

12- Xin L, Ma Y, Ye M, Chen L, Liu F, Hou Q. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2023;308(4):1047-1056 PMID: 36656435.

13- Resta C, Moustogiannis A, Chatzinikita E, Ntalianis DM, Ntalianis KM, Philippou A, etal. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)/GnRH receptors and their role in the treatment of endometriosis. Cureus 2023;15(4):e38136 PMID: 37122983.

14- Veth VB, de Kar MM, Duffy JM, Wely M, Mijatovic V, Maas JW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2023; 6(6): CD014788 PMID: 37341141.

15- Lamb YN. Elagolix: First Global Approval. Drugs 2018;78(14):1501-1508 PMID: 30194661.

16- Gornet, Megan E., Bronwyn S. Bedrick, and Katherine E. Cameron. "DISPROPORTIONALITY ANALYSIS WITH COMPARISON OF ELAGOLIX VERSUS LEUPROLIDE SAFETY IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS USING DATA FROM THE FDA ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM (FAERS)." *Fertility and Sterility* 122.4 (2024): e82-e83.

17- Zhang Y, Wei W, Chang E, Leng YE, Hou Y, Wei X, etal. The short- and mid-term efficacy and safety of elagolix in the management of pain associated with endometriosis: A systematic review and meta-analysis. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2024;53(9):102829 PMID: 39096881.

18- Powell K, Burns MC, Prasad V. Relugolix: Five Reasons Why the US Food and Drug Administration Should Have Exercised Restraint. Eur Urol 2023;83(2):101-102 PMID: 36153246.

19- Nakata D, Masaki T, Tanaka A, Yoshimatsu M, Akinaga Y, Asada M, etal. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. Eur J Pharmacol 2014;723:167-174 PMID: 24333551.

20- McGuinness LA, Higgins JP. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

assessments. Res Synth Methods 2021;12(1):55-61 PMID: 32336025.

21- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. BMC Womens Health 2021;21(1):250 PMID: 34154590.

22- Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil Steril 2021;115(2):397-405 PMID: 32912633.

23- Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. 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. Fertil Steril 2022;117(3):583-592 PMID: 34895700.

24- Giudice LC, As-Sanie S, Ferreira JCA, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, etal. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet 2022;399(10343):2267-2279 PMID: 35717987.

25- Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, etal. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod 2024;39(3):526-537 PMID: 38243752.

26- As-Sanie S, Abrao MS, Reznichenko G, Wilk K, Zhong Y, Perry J, etal. Impact of relugolix combination therapy on functioning and quality of life in women with endometriosis-associated pain. Fertil Steril 2024;122(4):687-695 PMID: 38906210.

27- Blair HA. Relugolix/ Estradiol/ Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. Drugs 2024; 84(4): 449-457 PMID: 38592603.

28- Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, etal. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. N Engl J Med 2020;382(23):2187-2196 PMID: 32469183.

29- Al-Hendy A, Venturella R, Ferreira JCA, Li Y, Soulban G, Wagman RB, etal. LIBERTY randomized withdrawal study: relugolix combination therapy for heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids. Am J Obstet Gynecol 2023;229(6):662. e1- e25.

30- Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, etal. A Plain Language Summary to learn about relugolix combination therapy for the treatment of pain associated with endometriosis. Pain Manag 2023;13(11):631-640 PMID: 37982388.

31- Paoletti AM, Neri M, Pilloni M, Marotto MF, Giancane E, Vallerino V, etal. Pharmacokinetic considerations for gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists to treat endometriosis. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2025;21(6):649-663 PMID: 40315284.

32- Barretta M, Vignali M, La Marca A, Grandi G. The oral GnRH antagonists, a new class of drugs in gynecology: from pharmacokinetics to possible clinical applications. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024:1-13 PMID: 39666595.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]