

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

Yasamin Ahmadi¹,
Behjat Khorsandi²,
Negar Jafari³,
Leila Asadi⁴

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 Midwifery Student, Department of Midwifery and Reproductive health, Faculty of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴ Assistant Professor, Department 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 leuporelin 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 leuporelin 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 leuporelin, 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)

ارزیابی اثربخشی رلوگولیکس (ترکیبی و غیر ترکیبی) بر مدیریت دردهای لگنی مرتبط با آندومتریوزیس: مروری سیستماتیک بر کار آزمایه‌های بالینی

یاسمین احمدی^۱

بهجت خرسندی^۲

نگار جعفری^۳

لیلا اسدی^۴

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، به عنوان 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 روش‌ها: 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، GnRH antagonist، Relugolix 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. به دلیل ناهمگونی در طراحی و پیامدها، متاآنالیز انجام نشد. مداخله اصلی رلوگولیکس خوراکی در دوزهای ۱۰، ۲۰ یا ۴۰ میلی گرم بود که به صورت 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 میلی گرم 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.

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

E-mail: lasadi@tums.ac.ir

مؤلف مسئول: لیلا اسدی - آدرس: گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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 و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

مقدمه

آندومتريوزس یکی از رایج ترین اختلالات ژنیکولوژیک در زنان در سنین باروری است که با حضور بافت مشابه آندومتر در خارج از حفره رحم مشخص می شود (۱). این بیماری با علائم بالینی ناتوان کننده ای 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 می گذارد، و براساس مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع آن در زنان ۱۵ تا ۴۵ ساله بین ۱۰ تا ۱۵ درصد برآورد می شود (۲). با این حال، به دلیل تأخیر در تشخیص، که گاهی تا ۷ سال به طول می انجامد، و عدم شناسایی موارد خفیف، شیوع واقعی آندومتريوز ممکن است بیش از ارقام گزارش شده باشد (۳). بار این بیماری نه تنها به دلیل علائم جسمانی، بلکه به واسطه هزینه های درمانی قابل توجه و پیامدهای روانی اجتماعی، به چالشی عمده برای سیستم های بهداشتی تبدیل شده است و از آنجا که آندومتريوز ماهیتی مزمن و عودکننده دارد، نیازمند رویکردهای درمانی مؤثر و پایداری است که بتوانند به طور کارآمد علائم را مدیریت کرده و کیفیت زندگی بیماران را ارتقا دهند (۴، ۵).

در وضعیت کنونی، مدیریت آندومتريوز شامل طیف گسترده ای از مداخلات دارویی و جراحی است که با هدف کاهش شدت علائم، بهبود کیفیت زندگی و حفظ یا ارتقای عملکرد باروری و جنسی طراحی شده اند (۶-۸). درمان های دارویی خط اول شامل داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) و هورمون درمانی هایی نظیر کنتراستپوهای خوراکی ترکیبی، پروژستین ها (مانند مدروکسی پروژسترون استات و دینوژست) و آگونیست های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) مانند لوپرورلین و گوسرلین هستند (۹-۱۱). 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 می باشند و احتمال عدم پایداری به درمان در بیماران را افزایش می دهند (۹، ۱۱). مداخلات جراحی نیز به علت تهاجمی بودن روش، عوارض جراحی و احتمال عود پس از درمان معمولاً جزو درمان های انتخابی خط اول نمی باشند (۶).

در پاسخ به این چالش ها، توجه پژوهشگران به داروهای آنتاگونیست GnRH به ویژه با فرمولاسیون خوراکی جلب شده است (۱۴-۱۲). در میان این درمان ها، الگولیکس (Elagolix) به عنوان نخستین آنتاگونیست خوراکی GnRH با تأییدیه FDA، موفق به کاهش معنی دار علائم دردناک آندومتريوز در کارآزمایی های بالینی شد (۱۵، ۱۶). با این حال، نیمه عمر کوتاه، نیاز به مصرف دو بار در روز و عوارض جانبی مرتبط با کاهش استروژن، محدودیت هایی در پذیرش و کارایی طولانی مدت آن ایجاد کرده اند (۱۷). این موضوع، زمینه ساز معرفی دارویی نوین با ویژگی های درمانی ارتقاء یافته به نام رلوگولیکس (Relugolix) شده است (۱۸). رلوگولیکس به عنوان یک آنتاگونیست GnRH، اثر درمانی خود را از طریق مسدودسازی مستقیم و رقابتی گیرنده GnRH اعمال می کند که منجر به مهار سریع ترشح هورمون های لوتئینه کننده (LH) و محرک فولیکولی (FSH) بدون ایجاد افزایش اولیه هورمونی می شود. در مقابل، آگونیست های GnRH با تحریک اولیه محور هیپوفیز-گنادال همراه بوده و پس از آن، از طریق پدیده کاهش تنظیم (down-regulation) گیرنده ها باعث سرکوب هورمونی می گردند (۱۹). با توجه به گسترش شواهد و نقش فزاینده رلوگولیکس در درمان دارویی آندومتريوز، لزوم یک مرور نظام مند جامع بر کارآزمایی های بالینی اخیر احساس می شود. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ساختار یافته اثربخشی و ایمنی رلوگولیکس خوراکی، تلاش می کند تا با تحلیل داده ها به یک نتیجه گیری مؤثر در خصوص جایگاه بالینی این دارو در مدیریت درد مرتبط با آندومتريوز دست یابد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بر اساس چک لیست PRISMA انجام شد. جستجوی جامعی در سه پایگاه داده Web، Scopus، PubMed و OfScience برای شناسایی کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی مرتبط با اثربخشی و ایمنی رلوگولیک خوراکی در مدیریت درد مرتبط با آندومتريوز 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 (NOT، OR، AND) 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 نظام‌مند 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 آندومتريوز بررسی کرده بودند. دیگر معیارهای ورود شامل مطالعاتی بود که جمعیت مطالعه شامل زنان در سنین باروری (۱۸ تا ۵۰ سال) با تشخیص بالینی یا جراحی آندومتريوز (تأیید شده از طریق لاپاراسکوپي یا تصویربرداری)، مداخله شامل تجویز رلوگولیکس خوراکی، به تنهایی یا همراه با درمان کمکی (add-back therapy) برای کاهش

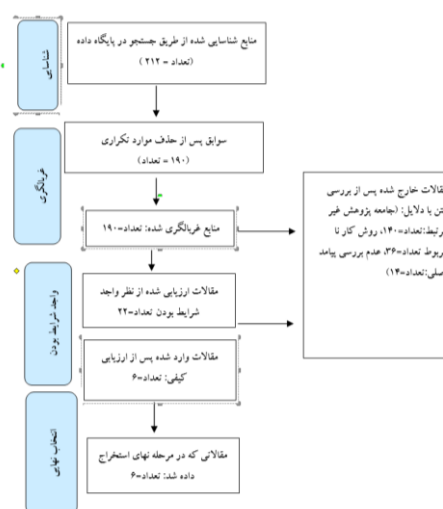
عوارض هیپواستروژنیک، مقایسه به صورت گروه کنترل دریافت‌کننده دارونما یا درمان‌های استاندارد و پیامدها شامل پیامدهای اولیه شامل کاهش شدت درد (دیسمنوره، درد لگنی غیرمرتبط با قاعدگی، دیسپارونی) و بهبود کیفیت زندگی، پیامدهای ثانویه شامل عوارض جانبی (مانند گرگرفتگی، کاهش تراکم استخوانی، تغییرات متابولیک یا 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 اندازه‌گیری شده)، ویژگی‌های نمونه (تعداد نمونه‌ها و سن) و نتایج داده‌های 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 پایگاه‌های 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 آندومتريوز، عدم استفاده از رلوگولیکس به عنوان 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

مداخله، طراحی مطالعه و پیامدهای گزارش شده، به طور 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 روش شناسی ($n = 9$) و عدم گزارش پیامد اصلی مورد نظر کاهش درد مرتبط با آندومتريوز یا شاخص‌های معتبر سنجش درد ($n = 7$) در نهایت، ۶ مطالعه واجد شرایط وارد مرور نظام‌مند شدند. فرآیند غربالگری و انتخاب مطالعات توسط دو نویسنده به صورت 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

به منظور 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 به منظور ارزیابی کیفیت کلی روش شناختی مطالعات به کار 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 به عنوان مطالعات با کیفیت بالا و مطالعات با نمره کمتر از ۳ به عنوان مطالعات با ریسک بالای سوگیری در نظر گرفته شدند (۲۰). علاوه بر این، به منظور ارزیابی دقیق‌تر خطر سوگیری در حوزه‌های مختلف، از ابزار Cochrane Risk of Bias Tool نیز استفاده شد که امکان بررسی نظام‌مند سوگیری در فرآیند تصادفی‌سازی، 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 به کار گرفته شد. تصویر شماره ۲ ارزیابی مطالعات با Cochrane Risk of Bias Tool را نشان می‌دهد.

Study	Risk of bias domains				
	D1	D2	D3	D4	D5
Osuga (2021)A	+	+	+	+	+
Osuga (2021) B	+	+	+	+	+
Harada (2022)	+	+	+	+	+
Giudice (2022)	+	+	+	+	+
Becker (2024)	+	+	+	+	+
As-Sanie (2024)	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
+ Some concerns
+ Low

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

یافته‌ها

در این مرور سیستماتیک، ۶ مطالعه که به بررسی اثربخشی و ایمنی رلوگولیکس خوراکی در مدیریت درد اندومتريوز 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 ≤ 18 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.

مد/خلات درمانی

مداخله اصلی در این مطالعات، رلوگولیکس خوراکی بود که در دوزهای مختلف (۱۰ میلی گرم، ۲۰ میلی گرم یا ۴۰ میلی گرم) به صورت تک درمانی یا ترکیبی با استرادیول (۱ میلی گرم) و نوراتیسرون استات (۰/۵ میلی گرم) تجویز شد. درمان‌های مقایسه‌ای شامل لوپورولین زیرجلدی (۱۰۸۸ میلی گرم یا ۳/۷۵ میلی گرم، 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 میلی گرم روزانه را بررسی کردند. در مجموع ۸۸۰ زن پیش‌یائسه در این دو مطالعه وارد شدند. نتایج نشان داد پاسخ درمانی وابسته به دوز است؛ به گونه‌ای که دوز ۴۰

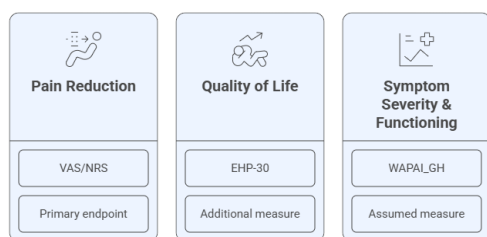
میلی گرم کاهش معنی‌دار و پایدارتر درد را نسبت به دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم ایجاد کرد. دوزهای پایین‌تر اگرچه نسبت به دارونما مؤثر بودند، اما از نظر کنترل کامل علائم و سرکوب محور هورمونی اثربخشی کم‌تری داشتند (۲۱، ۲۲). در چهار مطالعه دیگر، دوز ثابت ۴۰ میلی گرم روزانه مورد استفاده قرار گرفت که شامل مطالعه 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 میلی گرم کاهش معنی‌دار درد نسبت به دارونما نشان داد و اثربخشی آن با لوپورولین قابل مقایسه گزارش شد. با این حال، در بازوهای تک درمانی، علائم هیپوستروژنی 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 میلی گرم 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 + نوراتیسرون 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.



تصویر شماره ۳: معیارهای ارزیابی

اثربخشی

در مطالعه اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱) تغییر میانگین امتیاز VAS برای درد لگنی را $-11/9 \pm 11/26$ میلی متر برای رلوگولیکس 40 میلی گرم نشان داد که مشابه $-12/7 \pm 12/57$ میلی متر برای لوپرورلین بود، و برای دیسمنوره $-29/5 \pm 17/54$ میلی متر (مشابه $-27/2 \pm 19/86$ میلی متر برای لوپرورلین)، بدون تغییر واضح در دیسپارونیا بوده است. در مطالعه دیگر اوسوگا و همکاران (۲۰۲۱) تغییر VAS برای درد لگنی $-10/4 \pm$ میلی متر برای دوز 40 میلی گرم بود (مشابه $-10/6 \pm$ میلی متر برای لوپرورلین و بالاتر از $-3/8 \pm$ میلی متر برای دارونما)، که کاهش درد دوز-وابسته را تأیید کرد (۲۱،۲۲).

در مطالعه هارادا و همکاران (۲۰۲۲) تغییر حداکثر VAS برای درد لگنی $-52/6 \pm 1/3$ برای رلوگولیکس 40 میلی گرم بود که غیرکم تر از $-57/5 \pm 1/4$ برای لوپرورلین (حاشیه عدم کم تری 15 میلی متر) نشان داد و اثربخشی مشابه را در درمان درد تأیید کرد، که همراه با بازگشت سریع تر 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 (40 میلی گرم + 1 میلی گرم استرادیول + $0/5$ میلی گرم نوراتیسرون استات) کاهش قابل توجه درد دیسمنوره و درد لگنی غیرقاعدگی (NMPP) را بر اساس NRS ایجاد کرد، با نرخ پاسخ دهندگان بالاتر از دارونما و بهبود پایدار درد بود (۲۳).

همچنین کاهش بروز عوارض هیپواستروژنی و حفظ بهتر تراکم استخوان نسبت به تک درمانی گزارش گردید. به طور کلی، درمان ترکیبی تعادل مطلوب تری میان اثربخشی و ایمنی ایجاد کرد (۲۴،۲۵ و ۲۶).

نوع گروه مقایسه گر

سه مطالعه (دو مطالعه اوسوگا و مطالعه هارادا) رلوگولیکس را با لوپرورلین $3/75$ میلی گرم زیرجلدی هر چهار هفته (و در یک بازو $1/88$ میلی گرم) مقایسه کردند. در این مقایسه ها، رلوگولیکس 40 میلی گرم اثربخشی غیرکم تر 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 آن ها، رلوگولیکس (چه به صورت تک درمانی و چه ترکیبی) نسبت به دارونما برتری آماری معنی دار 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 (VAS) (Visual Analog Scale) یا مقیاس رتبه بندی عددی (NRS) (Numeric Rating Scale) ارزیابی شد. علاوه بر این، در مطالعات هارادا و همکاران، بکر و همکاران و الصنیع و همکاران، از پرسشنامه پروفایل سلامت آندومتریوز-۳۰ (EHP-30) (Endometriosis Health Profile-30) به منظور سنجش کیفیت زندگی مرتبط با سلامت استفاده شد (۲۴،۲۵ و ۲۶). همچنین، در مطالعه هارادا و همکاران، پرسشنامه (WPAI-GH) (Work Productivity and Activity Impairment-General Health) برای ارزیابی تأثیر آندومتریوز بر عملکرد روزانه، بهره وری کاری و فعالیت های معمول زندگی به کار گرفته شد (۲۳). تصویر شماره ۳، نمایی شماتیک از ابزارهای ارزیابی پیامدهای مورد استفاده در مطالعات وارد شده را نشان می دهد.

در گسترش بلند مدت (۱۰۴ هفته)، بکر و همکاران (۲۰۲۴) نرخ پاسخ دهندگان 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 میلی گرم (مشابه ۹۷/۵ درصد برای لوپرورلین)، با عوارض شایع ($\leq 10\%$) 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 $< 10\%$ درصد شامل گرگرفتگی، متروراژی، سردرد و خونریزی تناسلی، و قطع درمان به دلیل TEAEs تنها ۲،۹ درصد (در مقابل ۴/۳ درصد برای لوپرورلین)، گزارش کرد. جیویدیس 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 $> 1\%$ 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 آندومتريوز 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 آندومتريوز تأیید می‌کند؛ به گونه‌ای که شواهد نشان می‌دهند رلوگولیکس، چه به تنهایی و چه در ترکیب با استرادیول و نوراتیسترون، کاهش معنی‌داری در شدت دردهای مرتبط با آندومتريوز (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 میلی گرم را مقایسه کردند، بیش‌ترین کاهش درد به‌طور مداوم در دوز ۴۰ میلی گرم 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 آندومتريوز برجسته می‌سازد (۲۱، ۲۲).

جدول شماره ۱: بررسی مطالعات درمان آندومتريوز با رلوگولیکس

نویسنده ها	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه و ویژگی جمعیت	مداخله	مقایسه	پرمشابه	عوارض جانبی	نتیجه گیری	مدت درمان	نمره جدول
Osuga و همکاران (۲۱)	ژاپن	کارآزمایی بالینی	۳۷ زن پیش‌یافته ≤ 20 سال	رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg, (n=۷۸) ۲۰ mg, (n=۸۹)	ترقی زو جلدی لویورولین (mg) (۳,۷۵)	VAS	متروژای، متورژای، گرگرفتگی، کاهش BMD (مشابه لویورولین)	رلوگولیکس ۴۰ mg اثربخشی و پروفایل سود زیان مشابه لویورولین داشت	۲۴ هفته	۵
لوسوگا و همکاران (۲۲)	ژاپن	کارآزمایی بالینی	۴۸۳ زن پیش‌یافته ≤ 20 سال	رلوگولیکس خوراکی ۱۰ mg, (n=۱۰۳) ۲۰ mg, (n=۱۰۰)	ترقی زو جلدی لویورولین (mg) (۳,۷۵) و دارونما (n=۹۷)	VAS	متروژای، متورژای، گرگرفتگی، کاهش BMD لویورولین داشت	رلوگولیکس ۴۰ mg اثربخشی مشابه لویورولین داشت	۱۲ هفته	۵
Harada و همکاران (۲۳)	ژاپن	کارآزمایی بالینی	۳۷۵ زن پیش‌یافته ≤ 20 سال	رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg (n=۱۷۱)	ترقی زو جلدی لویورولین (mg) (۳,۷۵) (n=۱۱۶)	VAS, EHP-30, WPAL-GH	گرگرفتگی، متورژای، سردرد، خونریزی تاسلی (>1 در هر گروه)	اثربخشی مشابه رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg بالویورولین ۳,۷۵ mg	۲۴ هفته	۵
Gaudic و همکاران (۲۴)	چشمه‌ای اروپا (آفریقا، استرالیا، اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی)	کارآزمایی بالینی	در کل ۱۲۶۱ زن ۱۸-۵۰ سال (SPIRIT 1=638 SPIRIT 2=623)	در کل رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱ mg استروئید + ۵۰ mg نورائیترون استات) (n=۴۲۰) یارلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی به مدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) (n=۴۲۰) در SPIRIT1 رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱ mg استروئید + ۵۰ mg نورائیترون استات) N=212 یارلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی به مدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) N=213 و در SPIRIT2 رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + ۱ mg استروئید + ۵۰ mg نورائیترون استات) N=208 یارلوگولیکس ترکیبی تاخیری (۴۰ میلی گرم رلوگولیکس تک‌درمانی به مدت ۱۲ هفته و سپس ترکیبی) N=207	در کل دارونما (n=۴۲۱) (دارونما در SPIRIT 1=213 و در SPIRIT 2=208)	NRS	سردرد، تاخیر در تری، گرگرفتگی، ایدم دازی خودکنی، کاهش BMD ایوپید/جراحی	بهبود معیار درد طی ۲۴ هفته، عوارض کم، کاهش نیاز به ایوپید/جراحی	۲۴ هفته	۵
Becker و همکاران (۲۵)	چشمه‌ای اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی	کارآزمایی بالینی	۱۰۴۴ زن ۱۸-۵۰ سال	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۵۵) گروه دوم: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + رلوگولیکس ترکیبی (n=۳۳۷)	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۵۵) گروه دوم: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg + رلوگولیکس ترکیبی (n=۳۳۷)	NRS و EHP-30	متروژای، متورژای، گرگرفتگی، کاهش BMD	کاهش پایداری درد و بهبود عملکرد روزانه تا ۱۰۴ هفته، کاهش مسکن مصرف مسکن	۱۰۴ هفته (۲ سال)	۵
As-Sanie و همکاران (۲۶)	چشمه‌ای اروپا، آمریکای شمالی، آمریکای جنوبی	کارآزمایی بالینی	۸۰۲ زن ۱۸-۵۰ سال	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۷۷) گروه ۲: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg (درمان ترکیبی) (n=۳۷۷)	گروه اول: رلوگولیکس خوراکی ترکیبی (n=۳۷۷) گروه ۲: رلوگولیکس خوراکی ۴۰ mg (درمان ترکیبی) (n=۳۷۷)	NRS و EHP-30	گزارش اختصاصی عوارض ارائه نند	اثربخشی پایداری درد و بهبود کیفیت زندگی طی ۲ هفته در گزارش های توسعه	۲۴ هفته یا ۱۰۴ هفته	۵

متورژای)، 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/نورائیترون به‌خوبی تحمل شد و کاهش تراکم استخوانی محدود باقی ماند؛ ترکیبی از اثرگذاری پایداری

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 گرگرفتگی، خونریزی‌های غیرطبیعی (متروژای/

و سهولت مصرف روزانه که این رژیم را برای مدیریت بلند مدت درد اندومتروز مناسب می‌سازد (۲۷). مقایسه مستقیم بازوهای تک درمانی و درمان ترکیبی در کارآزمایی‌های وارد شده نشان می‌دهد که اگر چه تک‌درمانی با دوز ۴۰ میلی گرم 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 اندومتروز 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 مزیت‌ها 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 آنتاگونیست‌های GnRH مانند لوپورلین، رلوگولیکس به عنوان یک آنتاگونیست

GnRH خوراکی با شروع اثر سریع‌تر و بدون فاز هورمون فلر عمل می‌کند و از مشکلات تزریق‌های دوره‌ای (درد/ندول محل تزریق، پابندی) 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 لوپورلین 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/نوراتیسترون به عنوان «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 آنااتومیک 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 عمومیت‌پذیری 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

به دیسپارونیا در برخی مطالعات محدود بود و اثربخشی رلوگولیکس بر این علامت کم تر از دیسمنوره و NMPP به نظر می‌رسد. تعداد محدود مطالعات طولانی مدت، به‌ویژه برای رلوگولیکس غیر تزکیبی، 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 اشتراکی 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 فراهم کردن 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, et al. 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, et al. 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, Zareian 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, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front*

- 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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

- 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 leuporelin 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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.