

## ประโยชน์ที่มากกว่าการคุมกำเนิดของ Levonorgestrel

ประนอม บุพศิริ

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (LNG-IUS)

Pranom Buppasiri

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

#### บทนำ

Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) เป็นห่วงอนามัยชนิดที่มีฮอร์โมนโปรเจสตินชนิด levonorgestrel รวมอยู่ด้วย มีชื่อทางการค้าว่า Mirena<sup>®</sup>, Levonova<sup>®</sup> จุดประสงค์แรกของการผลิตห่วงอนามัยชนิดนี้ คือ ใช้เป็นทางเลือกใหม่ ของวิธีการคุมกำเนิดแบบชั่วคราว โดยนำเอาข้อดีของฮอร์โมน คุมกำเนิดมารวมกับข้อดีของห่วงอนามัยเพื่อทำให้ประสิทธิภาพ ในการคุมกำเนิดดีขึ้น ซึ่ง Luukkainen และคณะเป็นกลุ่มบุคคล กลุ่มแรกที่เสนอแนวความคิดนี้ต่อจากนั้นก็ได้รับการพัฒนาจน สามารถนำมาใช้ได้ครั้งแรกที่ประเทศฟินแลนด์ในปี ค.ศ. 1990<sup>1,2</sup> ปัจจุบันห่วงอนามัยชนิดนี้ได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากพบว่านอกจากจะมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด แล้วการมีฮอร์โมนโปรเจสตินเป็นส่วนประกอบกับห่วงอนามัย จะทำให้เยื่อโพรงมดลูกบางลงอย่างมาก ทำให้เลือด ประจำเดือนออกน้อยลง อาการปวดประจำเดือนลดลง จึงมี การนำห่วงอนามัยชนิดนี้มาใช้รักษาภาวะที่เลือดประจำเดือน ออกมากผิดปกติ อาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง หรือปวด ประจำเดือนจากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ภาวะ เนื้องอกมดลูกที่ยังไม่พร้อมผ่าตัดหรือรอการผ่าตัด และใช้ใน สตรีวัยใกล้หมดประจำเดือนหรือวัยหมดประจำเดือน เพื่อช่วย ป้องกันการหนาตัวของเยื่อโพรงมดลูกและเกิดมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในกรณีที่ต้องได้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อการรักษา<sup>3-10</sup>

#### LNG-IUS กับการคุมกำเนิด

ห่วงอนามัย LNG-IUS (Mirena<sup>®</sup>) มีลักษณะเป็นรูปตัว T ความยาวของห่วงอนามัยเท่ากับ 32 มม. ประกอบด้วย levonorgestrel 52 มก. บรรจุในหลอดสังเคราะห์ทำจากสาร polydimethylsiloxane ล้อมรอบแกนตัว T ยาว 19 มม. ซึ่ง

levonorgestrel จะซึมผ่านผนังหลอดออกมาอย่างสม่ำเสมอ ในขนาด 20 ไมโครกรัม/24 ชม. ออกฤทธิ์โดยตรงในโพรงมดลูก และสามารถซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ในปริมาณเล็กน้อยสามารถใช้คุมกำเนิดได้ 5 ปี<sup>1,3</sup> กลไกหลักในการออกฤทธิ์คุมกำเนิด คือ การมีผลต่อเยื่อโพรงมดลูกโดยตรงสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อโพรงมดลูกทำให้เยื่อโพรงมดลูกฝ่อและบางลง กลไกเสริมอื่น คือ levonorgestrel มีผลทำให้เยื่อโพรงมดลูกไม่ตอบสนองต่อระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายทำให้มูกบริเวณปากมดลูกเหนียวขึ้นขึ้น ทำให้เชื้ออสุจิผ่านยาก นอกจากนั้นยังทำให้สภาพในโพรงมดลูก ท่อรังไข่ ไม่เหมาะแก่การปฏิสนธิและฝังตัว<sup>2</sup> ส่วนการยับยั้งการตกไข่อย่างสมบูรณ์ ไม่ใช่กลไกหลักในการคุมกำเนิดของห่วงอนามัยชนิดนี้ เนื่องจากฮอร์โมนถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในระดับต่ำ พบว่า ต้องมีระดับฮอร์โมน levonorgestrel ที่ปล่อยออกมาในโพรงมดลูกมากกว่า 50 ไมโครกรัม/24 ชม. จึงจะยับยั้งการตกไข่ได้<sup>1</sup> ดังนั้นพบว่าร้อยละ 45-85 ของผู้ใช้ห่วงอนามัย ชนิดนี้มีการตกไข่ปกติ ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายปกติ<sup>4,11,12</sup> จึงไม่ต้องกังวลถึงภาวะฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายต่ำ ที่จะทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน<sup>2</sup> ประสิทธิภาพในการคุมกำเนิดดีมาก อัตราการล้มเหลวน้อย Pearl index (pregnancy rate per 100 women-years) เป็น 0-0.2 (ตารางที่ 1)<sup>2,13-15</sup>

สำหรับอัตราการกลับมาเจริญพันธุ์ หลังจากเอาห่วงอนามัย ออกพบว่าร้อยละ 79.1 ของผู้ใช้สามารถกลับมา ตั้งครรภ์ได้ภายใน 1 ปี ซึ่งเท่ากับคนปกติที่ไม่คุมกำเนิด<sup>16</sup> อัตราการเกิดการตั้งครรภ์นอกมดลูก พบน้อยมาก คือ 1 ในสตรี 5,000 คนต่อปี<sup>2</sup> ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากการใส่ห่วงอนามัยชนิดนี้ คือ มีเลือดออกกะปริดกะปรอย โดยเฉพาะ ใน 3-6 เดือนแรก มีอาการปวดท้องน้อย ปวดหลัง ซึ่มเศร้า ปวดหัว ซึ่งมีรายงานบ้างในระยะแรกๆ ของการใส่ห่วง แต่

ตารางที่ 1 อัตราการล้มเหลวจากการคุมกำเนิดด้วยห่วงอนามัย LNG-IUS

Study	Duration (yr)	Number of LNG-IUS users	Women years	Pearl index Control	method
Pilot	5	281	884	0.1	Nova T
Population Council	5-7	1,125	2,831	0.2	Copper T
Multicenter in Europe	5	1,821	5,615	0.1	Nova T
Indian Medical Council	3	475	882	0.0	Several IUD

อาการจะดีขึ้นเมื่อใช้ไปนานๆ การใส่ห่วงอนามัยชนิดนี้พบว่าไม่มีผลระดับความดันโลหิต ความอ้วน การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว ระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับ หรือ coagulation system จะไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ใช้ copper T-IUD<sup>11</sup>

### LNG-IUS และภาวะเลือดประจำเดือนออกมากชนิดไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic menorrhagia)

ภาวะเลือดประจำเดือนออกมากชนิดไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic menorrhagia) หมายถึงการที่เลือดประจำเดือนออกมากกว่าหรือเท่ากับ 80 มล. ในแต่ละรอบเดือนและเป็นอย่างสม่ำเสมอโดยที่ตรวจไม่พบพยาธิสภาพ เช่น เนื้องอกมดลูก หรือความผิดปกติอย่างอื่น<sup>17</sup> ภาวะเลือดประจำเดือนออกมากชนิดไม่ทราบสาเหตุ menorrhagia เป็นปัญหาที่พบบ่อยในสตรีทำให้เกิดภาวะซีด อ่อนเพลีย การรักษาในอดีตมักลงเอยด้วยการผ่าตัดมดลูก ปัจจุบันมีการรักษาได้หลายวิธี ทั้งการใช้ยา รักษาและการผ่าตัด ยาที่ใช้รักษาภาวะนี้ได้แก่ กลุ่ม antifibrinolytic agent เช่น tranexamic acid ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม ยา danazol และ GnRH analogue ส่วนวิธีการผ่าตัดที่ใช้ได้แก่ การทำลายเยื่อโพรงมดลูกโดยผ่านทางกล้องส่องโพรงมดลูก ตัดเยื่อโพรงมดลูก โดยใช้แสงเลเซอร์ ความร้อน ไฟฟ้าจี้ทำลาย<sup>18,19</sup>

เมื่อมีการพัฒนาห่วงอนามัยที่มีส่วนประกอบของฮอร์โมนโปรเจสตินมาใช้ในการคุมกำเนิด<sup>1,2</sup> พบว่าผู้รับบริการมีเลือดประจำเดือนออกลดลงอย่างมาก จนบางคนไม่มีประจำเดือนเลย ตามกลไกการออกฤทธิ์ต่อเยื่อโพรงมดลูก จึงมีผู้นำมาใช้รักษาภาวะ menorrhagia<sup>5,18-20</sup> Xiao และคณะ<sup>5</sup> ได้ทำการศึกษาในสตรีจำนวน 34 คน ที่มีปัญหา idiopathic menorrhagia โดยการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS แล้วติดตามปริมาณเลือดประจำเดือนที่ออก วัดระดับ hemoglobin ระดับ serum ferritin ที่เวลา 6, 12, 24 และ 36 เดือน พบว่าปริมาณเลือดประจำเดือนลดลงถึงร้อยละ 80 ใน 6 เดือนแรก และลดลงถึงร้อยละ 90 เมื่อใช้ไป 3 ปี ระดับ hemoglobin และ serum

ferritin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษานี้ก็ให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Andersson และคณะ<sup>20</sup> โดยที่หลังใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ในสตรี 20 คน ที่มีปัญหาเลือดประจำเดือนออกมาก พบว่าปริมาณเลือดประจำเดือนลดลงร้อยละ 86 ใน 3 เดือนแรก และลดลงมากถึงร้อยละ 97 เมื่อใส่ห่วงอนามัยไป 12 เดือน Irvine และคณะ<sup>21</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในสตรี 44 คน เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ในสตรี 22 คน กับอีก 22 คน ให้ norethisterone 5 มก. รับประทานวันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 21 วัน ต่อรอบเดือน (วันที่ 5 ถึง 26 ของรอบเดือน) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี menorrhagia พบว่าที่ระยะ 3 เดือนหลังการรักษา ปริมาณเลือดประจำเดือนออกลดลงร้อยละ 94 และ 87 ตามลำดับ และผู้ที่ใส่ห่วงอนามัยก็มีความพึงพอใจที่จะใส่ห่วงอนามัยต่อไปอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา Milsom และคณะ<sup>22</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ flurbiprofen 100 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง การให้ tranexamic acid 1.5 กรัม รับประทานวันละ 3 ครั้ง 3 วันและ 1 กรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง อีก 2 วัน กับการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี menorrhagia พบว่าเลือดประจำเดือนออกลดลงมากที่สุดในกลุ่มที่ใส่ห่วงอนามัยถึงร้อยละ 94 ที่ระยะเวลา 12 เดือน และบางรายไม่มีประจำเดือน Lahteenmaki และคณะ<sup>23</sup> ได้ศึกษาแบบ randomized controlled trial โดยแบ่งสตรีที่มีภาวะเลือดประจำเดือนออกมากและกำลังรอผ่าตัดมดลูก จำนวน 56 คน เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 28 คน ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ส่วนอีก 28 คน ให้ใช้ยาตามที่กำลังใช้รักษาอยู่ พบว่า 6 เดือนหลังใส่ห่วงอนามัย สตรีเปลี่ยนใจไม่ยอมผ่าตัดมดลูกสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ Barrington และคณะ<sup>24</sup> ได้ศึกษาในสตรี 50 คน ที่กำลังรอผ่าตัดมดลูก หรือรอทำ transcervical endometrial resection เนื่องจากมีประจำเดือนมากและรักษาด้วยยาไม่ได้ผล มาใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS พบว่าสตรีร้อยละ 75 มีประจำเดือนลดลงมาก และขอยกเลิกการผ่าตัด สอดคล้องกับการศึกษาของ Bourdrez และคณะ<sup>25</sup> ที่ได้ศึกษาความพึงพอใจของสตรีที่ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS พบว่าผู้ป่วยมีความ

พึงพอใจมากในกลุ่มที่ใช้ยาไม่ได้ผล และกำลังรอดัดมดลูก Crosignani และคณะ<sup>26</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS กับการทำ endometrial resection กลุ่มละ 35 คน ในผู้ป่วยที่เป็น menorrhagia พบว่าทั้งสองวิธีสามารถลดปริมาณเลือดประจำเดือนได้ ร้อยละ 79 และร้อยละ 89 ตามลำดับ เมื่อติดตามผลที่เวลา 1 ปี และผู้ป่วยมีความพึงพอใจไม่แตกต่างกัน Istre และคณะ<sup>27</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS จำนวน 30 คน กับการทำ endometrial resection จำนวน 29 คน ในผู้ป่วยที่เป็น menorrhagia พบว่าในกลุ่มใส่ห่วงผลสำเร็จของการรักษาคิดเป็นร้อยละ 67 ส่วนในกลุ่มที่ทำ endometrial resection ผลสำเร็จของการรักษาคิดเป็นร้อยละ 90 เมื่อเปรียบเทียบที่เวลา 1 ปี และพบว่า กลุ่มใส่ห่วงอนามัยมีผลข้างเคียงมากกว่าเล็กน้อย Hurskainen และคณะ<sup>28</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบด้านคุณภาพชีวิตในกลุ่มใช้ห่วงอนามัย จำนวน 119 คน กับ กลุ่มที่ตัดมดลูก จำนวน 117 คน เนื่องจากมีประจำเดือนมาก พบว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่มและไม่แตกต่างกัน แต่ค่าใช้จ่ายการใส่ห่วงจะถูกกว่าการตัดมดลูก 3 เท่า

กล่าวโดยสรุปการรักษาภาวะเลือดประจำเดือนออกมามากชนิดไม่ทราบสาเหตุ มีวิวัฒนาการมาเรื่อยๆ การใส่ห่วงอนามัยที่มีฮอร์โมน โปรเจสตินร่วมด้วย เช่น LNG-IUS เป็นอีกแนวทางหนึ่งในการรักษาภาวะนี้หากใช้ยาไม่ได้ผล นอกจากนี้ข้อดีของการใส่ห่วงชนิดนี้ที่มีมากกว่ากับผ่าตัดเย็บโพรงมดลูก คือ ค่าใช้จ่ายถูกกว่าไม่ต้องเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด ไม่ต้องนอนโรงพยาบาล และยังสามารถคงภาวะการเจริญพันธุ์ไว้ได้ในอนาคต หากยังต้องการมีบุตร โดยเพียงเอาห่วงอนามัยออก

### LNG-IUS และโรคเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก

โรคเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก (Uterine leiomyoma, fibroid, myoma uteri) เป็นเนื้องอกของมดลูกชนิดที่ไม่ร้ายแรงที่พบมากที่สุด ในสตรี<sup>29</sup> ส่วนมากจะไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ มีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 25 ที่มีอาการ อาการที่พบบ่อยได้แก่ เลือดประจำเดือนออกมามาก มีก้อนที่ท้องน้อย อาการปวดหน่วงท้องน้อย และภาวะการเจริญพันธุ์ผิดปกติ<sup>30</sup> เนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก เป็น monoclonal tumor ที่เปลี่ยนแปลงมาจากเซลล์กล้ามเนื้อ (myocytes) และเกิด somatic mutation พร้อมๆ กับการมีปฏิกิริยาซับซ้อนกับ sex steroid และ local growth factor<sup>31</sup> พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลกระตุ้นการโตของเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกเหล่านี้มีการใช้ gonadotropin-releasing

hormone agents รักษาภาวะนี้ได้<sup>32</sup> นอกจากนั้นยังพบว่าในกล้ามเนื้อมดลูกของผู้ป่วยที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกมีตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) มากกว่ากล้ามเนื้อมดลูกคนปกติ<sup>33</sup>

การผ่าตัดมดลูกออกเป็นการรักษาที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก แต่วิธีนี้ไม่เหมาะสมสำหรับสตรีที่ยังต้องการคงภาวะการเจริญพันธุ์ไว้ มีการใช้ยาหลายอย่างรักษาภาวะนี้ เช่น danazol ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม ยากลุ่มโปรเจสติน และ GnRH analogue แต่ยาที่ให้ผลดีลดขนาดเนื้องอกดี คือ ยากลุ่ม GnRH analogue แต่ข้อด้อยของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้คือ ไม่สามารถให้ยาได้นาน และก่อนเนื้องอกจะกลับมาโตอีกหลังหยุดการรักษา<sup>32-34,36,37</sup>

จากการที่พบว่าห่วงอนามัย LNG-IUS ทำให้เลือดประจำเดือนออกน้อยเนื่องจากฮอร์โมนโปรเจสตินมีผลโดยตรงกับเย็บโพรงมดลูก จึงมีแนวคิดนำเอาห่วงอนามัยชนิดนี้มาใช้ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกที่มีเลือดประจำเดือนออกมามากที่ยังไม่อยากผ่าตัด Fong และคณะ<sup>38</sup> ได้รายงานการใส่ห่วงอนามัยชนิดนี้ในสตรีที่ทำการปลูกถ่ายเปลี่ยนไตที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกและมีประจำเดือนออกมามาก พบว่าเลือดประจำเดือนออกลดลงมาก และขนาดก้อนเนื้องอกยุบลงเมื่อติดตามไป 1 ปี Mercorio และคณะ<sup>39</sup> ได้ทำการศึกษาสตรีที่โรคเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกขนาดโตเท่าการตั้งครรภ์ 8-12 สัปดาห์ และมีประจำเดือนมากจนต้องส่งมาผ่าตัดมดลูกจำนวน 19 คน ได้ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS และติดตามปริมาณเลือดประจำเดือน ระดับ hemoglobin ที่เวลา 3, 6, 9, 12 เดือน หลังใส่ห่วง พบว่าปริมาณเลือดประจำเดือนลดลง ระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีเฉพาะเลือดประจำเดือนออกมากที่ไม่มีเนื้องอกร่วมด้วย ทั้งนี้อาจเกิดจากขนาดมดลูกโตโพรงมดลูกใหญ่ทำให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนไม่ดีพอ การศึกษานี้ค่อนข้างขัดแย้งกับการศึกษาของ Grigorieva และคณะ<sup>6</sup> ที่ได้ศึกษาสตรี 67 คน ที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกขนาด <12 สัปดาห์ และมีเลือดประจำเดือนออกมาก และเลือกที่จะใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS สำหรับการคุมกำเนิด พบว่าได้ผลดี เมื่อติดตามไปที่ระยะ 1 ปี เหมือนกัน Soysal และคณะ<sup>40</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูกที่มีปริมาตร <380 มล. และมีเลือดประจำเดือนออกมาก เปรียบเทียบระหว่างการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS กับการทำ thermal balloon endometrial ablation พบว่าที่ 3,6,12 เดือน ปริมาณเลือดประจำเดือนลดลง ระดับ hemoglobin สูงขึ้นกว่าก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ และประสิทธิภาพในการรักษาทั้งสองวิธีเท่ากัน

กล่าวโดยสรุป การใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS เป็นอีกแนวทางหนึ่งในการรักษาภาวะเลือดประจำเดือนออกมากในกรณีที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อมดลูก และยังไม่ต้องการตัดมดลูกหรือต้องการคงภาวะการเจริญพันธุ์ไว้ ข้อเด่นของการใส่ห่วงชนิดนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม GnRH analogue คือไม่ต้องได้รับผลข้างเคียงของยา เช่น ภาวะระดับเอสโตรเจนในเลือดต่ำ ภาวะกระดูกพรุน การใส่ห่วงอนามัยสามารถใส่ในระยะที่นานกว่าการใช้ยา ส่วนข้อเด่นของการใส่ห่วงอนามัยชนิดนี้เมื่อเปรียบเทียบกับ การตัดหรือทำลายเยื่อบุโพรงมดลูกนั้นคือไม่ต้องเจ็บตัว ไม่เสี่ยงกับภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัด

### LNG-IUS กับภาวะ adenomyosis

Adenomyosis หมายถึงภาวะที่มี endometrial gland และ stroma แทรกตัวเข้าไปอยู่ในชั้นกล้ามเนื้อมดลูก ทำให้มดลูกมีขนาดโตขึ้น อาการทางคลินิกในสตรีที่เป็นโรคนี้คือ มีเลือดประจำเดือนออกมาก มีอาการปวดประจำเดือน ตรวจภายในจะพบมดลูกกลมโต ผิวเรียบ (globular shape) โรคนี้พบบ่อยในช่วงอายุ 40-50 ปี<sup>41</sup> การวินิจฉัยมักได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาของมดลูกหลังผ่าตัด มีความพยายามที่จะหาเครื่องมือช่วยวินิจฉัยโรคนี้ พบว่าการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด มีความไวในการวินิจฉัยโรคนี้ร้อยละ 86.6 และมีความจำเพาะร้อยละ 96<sup>42</sup> ซึ่งก็นำการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดมาใช้ในทางคลินิกกันมาก การรักษาโรคนี้ค่อนข้างจำกัด การรักษาที่ได้ผลดีที่สุดคือการผ่าตัดมดลูก มีรายงานการรักษาด้วย non-steroid anti-inflammatory drug มักไม่ได้ผล มีรายงานการใช้ GnRH agonist (leuprolide acetate) รักษาภาวะ adenomyosis พบว่าสามารถลดขนาดมดลูกได้ แต่มีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการให้ยา และผลข้างเคียงของยา<sup>43</sup> Fedele และคณะ<sup>44</sup> ได้รายงานการใช้ห่วง LNG-IUS ในสตรีที่เป็น adenomyosis และมีเลือดประจำเดือนออกมาก จำนวน 25 ราย พบว่าที่ระยะเวลา 3,6,12 เดือนหลังใส่ห่วง ปริมาณเลือดประจำเดือนออกลดลงมาก ระดับ hemoglobin, serum ferritin สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับก่อนใส่ห่วง Fong และคณะ<sup>7</sup> ได้รายงานการใช้ห่วงอนามัย LNG-IUS ในผู้ป่วย adenomyosis ที่มีเลือดประจำเดือนออกมากและไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้ เนื่องจากมีโรคประจำตัวพบว่าได้ผลดี กลไกที่ห่วงอนามัย LNG-IUS ทำให้เลือดประจำเดือนลดลง คือ levonorgestrel ทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกเกิด decidualization และเกิดการฝ่อไปในที่สุด<sup>44</sup> นอกจากนั้นห่วงอนามัย LNG-IUS ยังมีผลทำให้เกิด down-regulation ของ estrogen receptors ของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แทรกในกล้ามเนื้อมดลูกทั้งส่วนที่เป็น gland และ stroma ทำให้ไม่ตอบสนองต่อระดับเอสโตรเจนในร่างกาย จึงทำให้

เกิดการฝ่อและลดขนาดของเยื่อบุโพรงมดลูกที่แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อมดลูก มีผลทำให้มดลูกมีขนาดเล็กลง หดรั้งตัวได้ดีขึ้น<sup>45</sup>

### LNG-IUS และภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis)

ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (Endometriosis) หมายถึง การที่ gland และ stroma ของเยื่อบุโพรงมดลูกไปเจริญอยู่นอกโพรงมดลูก ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ รังไข่ เยื่อบุช่องเชิงกราน cul-de-sac<sup>41</sup> ภาวะนี้ก่อให้เกิดปัญหาแก่สตรี 2 อย่างใหญ่ๆ คือ ทำให้เกิดอาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง ปวดประจำเดือน เนื่องจากมีการฝังตัวของเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกในที่ต่างๆ ในช่องเชิงกราน และปัญหาการมีบุตรยาก ทั้งจากสาเหตุการที่มีพังผืด และมีการผิดปกติของท่อรังไข่ นอกจากนี้สภาพแวดล้อมในช่องเชิงกรานยังไม่เหมาะแก่การปฏิสนธิ<sup>46</sup> อุบัติการณ์ของโรคนี้ในสตรีทั่วไปพบได้ร้อยละ 6-10 และอุบัติการณ์สูงขึ้นเป็นร้อยละ 35-60 ในสตรีที่มาพบแพทย์ด้วยปัญหาการมีบุตรยาก<sup>47,48</sup> โดยลักษณะของโรคแล้ว เยื่อบุโพรงมดลูก ที่ไปเจริญอยู่นอกโพรงมดลูกจะตอบสนองต่อฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสเตอโรเจนเช่นเดียวกับเยื่อบุโพรงมดลูกปกติ ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะกระตุ้นให้เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญมากขึ้น ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรเจนทำให้เยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อและหลุดลอกออกมาเป็นเลือด

การรักษาโรคนี้จึงประกอบด้วยการรักษาด้วยยา และการผ่าตัด หลักการรักษาด้วยยาคือทำให้เกิดภาวะ pseudo-pregnancy, pseudo-menopause หรือ chronic anovulation เพื่อให้ทำให้ไม่มีการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกที่เจริญผิดที่<sup>49</sup> ตัวอย่างยาที่ใช้ ได้แก่ ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug ที่ใช้รักษาอาการปวด ซึ่งพบว่าไม่ค่อยได้ผล<sup>50</sup> ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรวม ยากลุ่ม medroxyprogesterone, gestinone, danazol, GnRH analogue<sup>51-54</sup> ส่วนการผ่าตัดที่ต้องคงภาวะเจริญพันธุ์ไว้ เป็นการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ ได้แก่ excision, ablation, lysis adhesion, ovarian cystectomy, laparoscopic uterine nerve ablation, presacral neurectomy ส่วนการผ่าตัดที่เป็น radical surgery คือ การตัดมดลูกพร้อมกับการตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง

ปัญหาใหญ่ในผู้ป่วย endometriosis หากเราไม่ได้ทำ radical surgery อัตราการเกิดเป็นโรคซ้ำจะสูงมาก การใส่ยาคุมไปเป็นระยะเวลาสั้นๆ ก็จะมีผลข้างเคียงของยาจากการทบทวนวรรณกรรม ทั้งแบบ comparative และ non-comparative ของ Vercellini และคณะ<sup>55</sup> เพื่อศึกษาผลการใช้ progestogen ในการรักษาโรคนี้ เนื่องจากราคายาค่อนข้างสูง และผลข้างเคียงน้อยกว่ายาตัวอื่น พบว่าอาการปวดลดลง

อย่างมีนัยสำคัญขณะใช้ยา แต่อาการปวดกลับมาใหม่เมื่อหยุดใช้ยา นอกจากนี้ยังพบว่าความสามารถในการลดความปวดไม่แตกต่างกับการใช้ยา danazol และ GnRH จึงเน้นว่าการรักษาภาวะปวดคงต้องรักษาไปนาน แต่สรุปไม่ได้ว่าต้องใช้เวลานานเท่าใด

จากการที่มีการผลิตห่วงอนามัยที่มีฮอร์โมนโปรเจสตินประกอบด้วย (LNG-IUS) และพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของห่วงอนามัยจะมีผลต่อเยื่อบุโพรงมดลูกโดยตรง ทำให้เลือดประจำเดือนออกน้อยลง ทำให้อาการปวดประจำเดือนลดลง จึงมีผู้นำมาประยุกต์ใช้ในภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่รักษาด้วยยาแล้วไม่ได้ผล Vercellini และคณะ<sup>56</sup> ได้ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ในผู้ป่วยเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่และได้ทำการผ่าตัดแบบอนุรักษ์ไปแล้ว และมีอาการปวดกลับมาอีกจำนวน 20 คน พบว่าสามารถลดอาการปวดประจำเดือนได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้ไป 1 ปี Fedele และคณะ<sup>57</sup> ได้ทำการศึกษารูปแบบ prospective non randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดจาก rectovaginal endometriosis จำนวน 11 คน โดยใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS พบว่าที่เวลา 1 ปี อาการปวดประจำเดือน อาการปวดขณะมีเพศสัมพันธ์ ดีขึ้นอย่างมาก และขนาดของ endometriosis lesion ก็ลดลงด้วย Lockhat และคณะ<sup>58</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ prospective non comparative observational study ในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ระยะ minimal ถึง moderate stage จำนวน 34 คน พบว่าที่ระยะ 6 เดือน หลังใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ผู้ป่วยมีความพึงพอใจมาก อาการปวดท้องน้อยเรื้อรัง อาการปวดประจำเดือนลดลง และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความพึงพอใจที่จะใส่ห่วงต่อเนื่องจากนั้นยังได้มีการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปถึง 3 ปี เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของห่วง และผลข้างเคียงของห่วง พบว่าได้ผลดีในการลดอาการปวดท้องน้อย ปวดประจำเดือน ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุดคือเลือดออกกะปริดกะปรอย และเป็นสาเหตุผู้ป่วยเอาห่วงก่อนครบกำหนดมากที่สุด<sup>59</sup> Vercellini และคณะ<sup>60</sup> ได้ศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่ได้ทำผ่าตัดไปแล้ว เพื่อศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค เปรียบเทียบการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS กับ expectant management กลุ่มละ 20 คน พบว่ากลุ่มที่ใส่ห่วงอนามัยมีอัตราการเกิดเป็นซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Petta และคณะ<sup>61</sup> ได้ทำการศึกษารูปแบบ multicentre randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ในสตรี 39 คน กับฉีด depot GnRH agonist (leuprolide acetate 3.75 มก.) ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 6 เดือน ในสตรี 43 คนที่มีภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ ทุกระยะ (stage I-IV) พบว่าอาการปวดท้องน้อยเรื้อรังลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับก่อน

การรักษาทั้ง 2 วิธี ประสิทธิภาพของยาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น และไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่มนี้

กลไกในการรักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ของห่วงอนามัย LNG-IUS คือ levonorgestrel จะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดและ peritoneal fluid ออกฤทธิ์กระตุ้นให้ ectopic endometrial gland ฝ่อ และมี decidualization ของ stroma มีการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกและกระตุ้นให้เกิด apoptosis มากขึ้น นอกจากนี้ levonorgestrel ยังมีฤทธิ์ anti-inflammatory และ immunomodulatory อีกด้วย<sup>61,62</sup>

กล่าวโดยสรุป ห่วงอนามัย LNG-IUS เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ที่กลับเป็นซ้ำ มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดได้ดี ผลข้างเคียงน้อย และสามารถใช้ได้ยาวนาน

## LNG-IUS และการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

จุดประสงค์หลักของการให้ฮอร์โมนโปรเจสตินในการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือน หรือวัยหมดประจำเดือนที่ยังมีมดลูกอยู่ คือ การป้องกันการเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวหรือกลายเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจากการถูกกระตุ้นจากฮอร์โมนเอสโตรเจนที่เราให้เข้าไป<sup>63</sup> วิธีการให้ฮอร์โมนทดแทนมีหลายวิธี ได้แก่ การให้แบบเป็นรอบๆ (sequential pattern) หรือการให้แบบติดต่อนิ่งกันไป (continuous pattern) ฮอร์โมนโปรเจสตินที่ใช้มีหลายชนิด ได้แก่ แบบรับประทาน แบบเหน็บช่องคลอด แบบฝังใต้ผิวหนัง ทั้งชนิดที่เป็นสารสังเคราะห์และแบบธรรมชาติ หลักการเลือกใช้ฮอร์โมนโปรเจสตินคือ ควรเลือกยาที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดน้อยที่สุด ข้อดีของการใช้ฮอร์โมนโปรเจสตินแบบรับประทาน คือจะมีผลข้างเคียงต่อร่างกาย เช่น น้ำหนักตัวเพิ่ม บวม ซึมเศร้า<sup>64</sup> ส่วนการใช้ฮอร์โมนโปรเจสตินแบบเหน็บช่องคลอด อาจไม่สะดวกสำหรับการที่ต้องเหน็บทุกวัน

หลังจากมีการนำเอาห่วงอนามัยที่มีส่วนประกอบของฮอร์โมนโปรเจสติน (LNG-IUS) ออกมาใช้ในการคุมกำเนิด และพบว่าเลือดประจำเดือนออกน้อยเยื่อบุโพรงมดลูกฝ่อไปมาก จึงมีการนำห่วงชนิดมาใช้ในสตรีที่อยู่วัยใกล้หมดประจำเดือนหรือสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ต้องการได้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อการรักษา (hormonal therapy) Andersson และคณะ<sup>64</sup> ได้ศึกษาแบบ randomized controlled trial ในสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือนที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนจำนวน 40 คน โดยที่สตรี 20 คนแรก จะได้รับ estradiol valerate รับประทาน 2 มก. เป็นเวลา 3 สัปดาห์ และให้ levonorgestrel 250 ไมโครกรัม รับประทานร่วมด้วย 10 วัน หลังของรอบเดือน ส่วนสตรีอีก 20 คน ให้ รับประทาน estradiol valerate 2 มก. แล้วใส่ห่วง

อนามัย LNG-IUS ที่ประกอบด้วย levonorgestrel 20 ไมโครกรัม/24 ชม. แล้วประเมินอาการทางคลินิก ลักษณะเลือดที่ออก และลักษณะของเยื่อโพรงมดลูก ที่ระยะเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่มที่ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS มีประจำเดือนลดลงอย่างชัดเจน ส่วนกลุ่มที่รับประทานยา เลือดประจำเดือนจะมาสมาเสมอ ไม่พบมีการหนาตัวของเยื่อโพรงมดลูกในสตรีทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Raudaskoski และคณะ<sup>65</sup> ที่ทำการศึกษาระบบ randomized controlled trial ในสตรีทั้งหมด ประจำเดือนไม่เกิน 5 ปี จำนวน 40 คน โดยที่สตรี 20 คน ได้รับ transdermal estrogen patch 50 ไมโครกรัม ต่อวัน ร่วมกับการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ส่วนสตรีอีก 20 คน ให้ estradiol valerate รับประทาน 2 มก. ร่วมกับ รับประทาน norethisterone acetate 1 มก. ทุกวัน เปรียบเทียบผลที่ระยะเวลา 1 ปี ดูอาการทางคลินิก ลักษณะของเลือดที่ออก และลักษณะของเยื่อโพรงมดลูก พบว่าสตรีทั้ง 2 กลุ่มมีอาการของภาวะขาดฮอร์โมนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญแต่มีเลือดประจำเดือนออกกะปริดกะปรอยในกลุ่มที่ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS มากกว่าใน 3 เดือนแรก แต่หลังจากนั้นไม่แตกต่างกัน ลักษณะของเยื่อโพรงมดลูกเป็นแบบ atrophic type Suhonen และคณะ<sup>66</sup> ได้ทำการศึกษาระบบ randomized controlled trial ในสตรีที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน estradiol valerate รับประทาน 2 มก. จำนวน 19 คน โดยที่ สตรี 10 คน จะใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ส่วนสตรีอีก 9 คน จะใช้ levonorgestrel แบบฝังใต้ผิวหนัง ทำการวัดระดับ estrogen, estradiol, FSH, sex hormone binding globulin และ levonorgestrel ในกระแสเลือด เปรียบเทียบลักษณะของเยื่อโพรงมดลูก พบว่าที่ระยะเวลา 1 ปี กลุ่มใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS มีเลือดประจำเดือนออกน้อยกว่ากลุ่มสตรีที่ฝังฮอร์โมนอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนลักษณะของเยื่อโพรงมดลูก ไม่แตกต่างกัน คือจะมีลักษณะฝ่อ นอกจากนี้ Suhonen และคณะ<sup>67</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบแบบ non-controlled trial ในกลุ่มสตรีใกล้หมดประจำเดือนและอยู่ในวัยหมดประจำเดือนแล้วที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ทั้งแบบที่รับประทานแบบแปะติดผิวหนัง แบบฝังใต้ผิวหนัง แล้วใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS จำนวน 54 คน และติดตามไปพบว่าที่เดือนที่ 20 และ 34 พบว่าสตรีส่วนใหญ่ไม่มีประจำเดือนและเยื่อโพรงมดลูกหนาเพียง 2 มม. Suvanto-Luukkonen และคณะ<sup>68</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ open non-randomized, parallel group ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ยังมีมดลูกและต้องการฮอร์โมนทดแทน จำนวน 60 คน ได้รับ estradiol แบบเยลทาผิวหนัง ขนาด 1.5 มก. ต่อวัน ต่อจากนั้นจะมีการแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรก สตรี 20 คน จะได้รับการใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS กลุ่มที่ 2 จำนวน 20 คน ได้รับประทาน natural micronized progesterone ทุกวันเป็นเวลา 25 วัน ใน 1 รอบเดือน และอีก 19 คน ได้รับ

natural micronized progesterone แบบเหน็บช่องคลอด 100-200 มก. เป็นเวลา 25 วัน ใน 1 รอบเดือนเช่นกัน แล้วประเมินภาวะเลือดออกผิดปกติที่เวลา 3,6,12 เดือน พบว่า สตรีร้อยละ 80,67,53 ของแต่ละกลุ่มตามลำดับ ไม่มีเลือดประจำเดือนออกเมื่อประเมินที่เวลา 1 ปี ส่วนมากอาการเลือดออกกะปริดกะปรอยจะพบบ่อยใน 3 เดือน อาการทางคลินิกของสตรีทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกัน Suvanto-Luukkonen และคณะ<sup>69</sup> ได้ศึกษาถึง lipid profile ในสตรีเหล่านี้ เมื่อดูระดับ serum cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol triglycerides และ sex hormone binding globulin ที่ระยะ 6 และ 12 เดือน พบว่าระดับ total cholesterol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ใช้ vaginal progesterone ขณะที่ HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, SHBG ไม่เปลี่ยนแปลงในทุกกลุ่ม มีเพียง HDL ลดลงเล็กน้อย และเป็นอยู่ชั่วคราว ในกลุ่มที่ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS Suvanto-luukkonen และคณะ<sup>70</sup> ได้ติดตามสตรีกลุ่มที่ใช้ estradiol gel 1.5 มก. ต่อวัน และใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ไป 5 ปี จำนวน 20 คน พบว่ามีสตรี 12 คน ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS ครบ 5 ปี ส่วนที่เอาห่วงออกก่อนมักเกิดจากปัญหาเลือดออกผิดปกติซึ่งพบได้บ่อยใน 3 เดือนแรก พบว่า เยื่อโพรงมดลูกหนา < 3 มม. ลักษณะเยื่อโพรงมดลูก จะเป็น atrophic และ decidualization ของ stroma ซึ่งให้ผลคล้ายกับการศึกษา Varila และคณะ<sup>9</sup> ส่วน Hampton และคณะ<sup>71</sup> ได้ศึกษาในสตรีใกล้หมดประจำเดือนจำนวน 82 คน ที่ได้รับ conjugated equine estrogen 1.25 มก. ต่อวัน และได้ใส่ห่วงอนามัย LNG-IUS เพื่อป้องกันการหนาตัวของเยื่อโพรงมดลูก ผู้วิจัยได้ติดตามความหนาของเยื่อโพรงมดลูกโดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด และทำ endometrial biopsy ทุกปีเป็นเวลา 5 ปี พบว่าเยื่อโพรงมดลูกเป็นแบบ non-proliferative type ที่ระยะเวลา 12, 24, 36, 48, 60 เดือน เป็น ร้อยละ 99, 99, 96, 97, 95 ตามลำดับ สัดส่วนของการขาดประจำเดือนเพิ่มจากร้อยละ 54 ในปีแรกเป็น ร้อยละ 93 เมื่อสิ้นสุดการศึกษา และอัตราการคงใช้ห่วงอนามัย LNG-IUS เมื่อ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 80

กล่าวโดยสรุป ห่วงอนามัย LNG-IUS เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้ป้องกันการหนาตัวของเยื่อโพรงมดลูกในกรณีสตรีวัยใกล้หมดประจำเดือน หรืออยู่ในวัยหมดประจำเดือน ที่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนและยังมีมดลูกอยู่ ข้อเด่นกว่าการใช้ฮอร์โมนโปรเจสตโรเจนชนิดรับประทาน คือ หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา แต่ละข้อด้อย คือ อาจมีเลือดออกกะปริดกะปรอย ในช่วงแรกๆ ของการใส่ห่วงอนามัย ซึ่งสร้างความไม่สบายใจแก่ผู้ป่วยได้

บทความนี้เขียนขึ้นจากการทบทวนการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาเกี่ยวกับห่วงอนามัยที่มีฮอร์โมนโปรเจสติน (levonorgestrel)

เป็นส่วนประกอบ เพื่อให้แพทย์ใช้ประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาในสถานการณ์ต่างๆ นอกจากการใช้ในการคุมกำเนิด ปัจจุบันมีการใช้ LNG-IUS มากขึ้นเรื่อยๆ การจะเลือกวิธีการรักษาชนิดใดชนิดหนึ่งนั้นแพทย์ผู้ดูแลต้องพิจารณาถึงประโยชน์ต่อผู้ป่วยเป็นหลัก พิจารณาข้อดี ข้อด้อย ของวิธีการรักษานั้นๆ ตลอดจนความเหมาะสมด้านเศรษฐกิจด้วย

### References

1. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* 1995; 52:269-76.
2. Lahteenmaki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroid* 2000; 65:693-7.
3. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system : therapeutic aspects. *Steroid* 2000; 65:699-702.
4. Xiao B, Zeng T, Wu S, Sun H, Xiao N. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long term use. *Contraception* 1995; 51:359-65.
5. Xiao B, Wu S-C, Chong J, Zeng T, Han L-H, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79:963-9.
6. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 2003; 79:1194-8.
7. Fong Y-F, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterine with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999; 60:173-5.
8. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993-8.
9. Varila E, Wahlstrom T, Rauramo I. A 5 year follow up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in woman receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 76:969-73.
10. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG-IUS and counseling. *Semina Reprod Med* 2001; 19:365-72.
11. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22:85-90.
12. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990; 41:353-62.
13. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyorala T, Terho J, et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device, 12 month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36:169-79.
14. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine releasing of levonorgestrel on pelvic infection: three year's comparative experience of levonorgestrel and copper-releasing intrauterine device. *Obstet Gynecol* 1991; 77:261-4.
15. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
16. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992; 46:575-84.
17. ACOG practice bulletin. Management of anovulatory bleeding. *Compendium of selected publication* 2004:434-41.
18. Bongers MY, Mol BWJ, Brolmann AM. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas* 2004; 47: 159-74.
19. Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical treatment and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2005; 19:431-49.
20. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:690-4.
21. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkila A, Walker JJ, Cameron IT. Randomized comparative trial of levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105:592-8.
22. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-83.
23. Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J, et al. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316:1122-6.

24. Barrington JW, Bowen-Simpkins P. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:614-6.
25. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BWJ. Treatment of dysfunctional uterine bleeding : patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device or hysterectomy. *Fertil Steril* 2004; 82: 160-6.
26. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997; 90:257-63.
27. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001; 76:304-9.
28. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia : a randomized trial. *Lancet* 2001; 357:273-7.
29. Creamer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:435-8.
30. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293-8.
31. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone : a critical role in pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:14-8.
32. Friedman AJ, Harrison-Atlas D, Bowbier RL, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I. A randomized, placebo-controlled, double-blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1989; 51:251-6.
33. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, Mac Laughlin DT. Fibroid and myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990; 53:1018-23.
34. Stovall TG, Muneyirci-Delale O, Summit RL Jr, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1995; 86:64-71.
35. Kettel LM, Mumhy AA, Morales AJ, Rivier J, Vale W, Yen SS. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril* 1993; 60:342-6.
36. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Heise S, Buttge I, et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotropin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod* 1998; 13:1600-8.
37. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long term medical therapy for leiomyomata uteri : a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin add-back for 2 years. *Hum Reprod* 1994; 9:1618-25.
38. Fong Y-F, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception* 1999; 60:51-3.
39. Mercorio F, De Simone R, Sardo DS, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception* 2003; 67:277-80.
40. Soysal S, Soysal ME. The efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia : a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59:29-35.
41. Hesla JS, Rock RA. Endometriosis. In: Rock JA, Jones HW III, editors. *Te Linde's operative gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2003:595-638.
42. Atzori E, Tronci C, Sionis L. Transvaginal ultrasound in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 42:39-41.
43. Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist : a case report. *Fertil Steril* 1993; 59:441-3.
44. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997; 68:426-9.
45. Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998; 13:1210-7.
46. Burns WN, Schenken RS. Pathophysiology of endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:586-610.
47. Snesky TE, Liu DT. Endometriosis : associations with menorrhagia, infertility and oral contraception. *Int J Gynecol Obstet* 1980; 17:573-6.



48. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age race, and socioeconomic status. *Epidemiol Res* 1984; 6:167-91.
49. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:226-75.
50. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
51. Prentice A, Deary AJ Bland E. Progestagens and anti progestagens for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2.
52. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 4.
53. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4.
54. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotropin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 1999, Issue 2.
55. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis : a critical analysis of evidence. *Fertil Steril* 1997; 68:393-401.
56. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
57. 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; 75:485-8.
58. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19:179-84.
59. 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 (levonogestrel) : a 3 year follow up. *Hum Reprod* 2005; 20 : 789-93.
60. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80:305-9.
61. Lockhat FB, Emembolu JE, Kenje C. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005; 83:398-404.
62. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:359-65.
63. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Emster V, Petitti D. Hormonal replacement therapy and endometrial cancer : a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
64. Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, Stadberg E. Intrauterine release of levonorgestrel-a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 963-7.
65. Raudaskoski TA, Lahti EI, Kauppila AJ, Apaja-Sarkkien MA, Laatikainen TJ. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:114-9.
66. Suhonen P, Holmstrom T, Allonen HO, Lahteenmaki P. Intrauterine and subnormal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1995; 63:336-42.
67. Suhonen S, Holmstrom T, Lahteenmaki P. Three year follow up of the use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:145-50.
68. Suvanto-Luukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J, Laara E, Pramila S, Kauppila A. Percutaneous estradiol gel with an intrauterine levonorgestrel releasing device or nature progesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 26:211-7.
69. Suvanto-Luukkonen, Sundstrom H, Pettinen J, Kauppila A. Lipid effects of an intrauterine levonorgestrel device of oral vs vaginal natural progesterone in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261:201-8.

70. Suvanto-Luukkonen E, Kauppila A. The levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy : a five year experience. Fertil Steril 1999; 72:161-3.
71. Hampton NRE, Ree MCP, Lowe DG, Rauramo I, Barlow D, Guillebaud J. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen : a successful regimen for HRT in perimenopausal women. Hum Reprod 2005; 20: 2653-60.

