

12-1-1993

## Postmenopausal osteoporosis: Preogress in hormonal replacement therapy

N. Taechakraichana

K. Limpaphayom

U. Jaisamrarn

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Taechakraichana, N.; Limpaphayom, K.; and Jaisamrarn, U. (1993) "Postmenopausal osteoporosis: Preogress in hormonal replacement therapy," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 37: Iss. 12, Article 7. Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol37/iss12/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## โรคกระดูกบางในสตรีวัยหมดระดู : ความก้าวหน้าในการ ป้องกันและรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน

นิมิต เตชไกรชนะ\*

กอบจิตต์ ลิมปพยอม\* อรรณพ ใจสำราญ\*

**Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U. Postmenopausal osteoporosis : Progress in hormonal replacement therapy. Chula Med J 1993 Dec; 37(12) : 751-764**

*When a woman enters the menopausal period, the estrogen level declines and bone remodeling cycles increase. Since estrogen inhibits bone resorption in the bone remodeling process, the lack of estrogen can cause bone loss and increase the risk of fracture. Hence, hormonal replacement therapy(HRT) is still the treatment of choice in the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. In addition, estrogen replacement therapy also provides various health benefits, such as its cardioprotective effect, relief of vasomotor instability symptoms, improvement of urogenital aging disorders, etc. However, there is still some controversy concerning the risk of breast cancer in long term users of HRT, i.e. those undergoing more than 10 years of therapy, and the uncertain effects of HRT with regard to hematological changes. Hopefully the many research studies currently under way will settle the controversies in the near future.*

**Key words :** *Hormonal replacement therapy.*

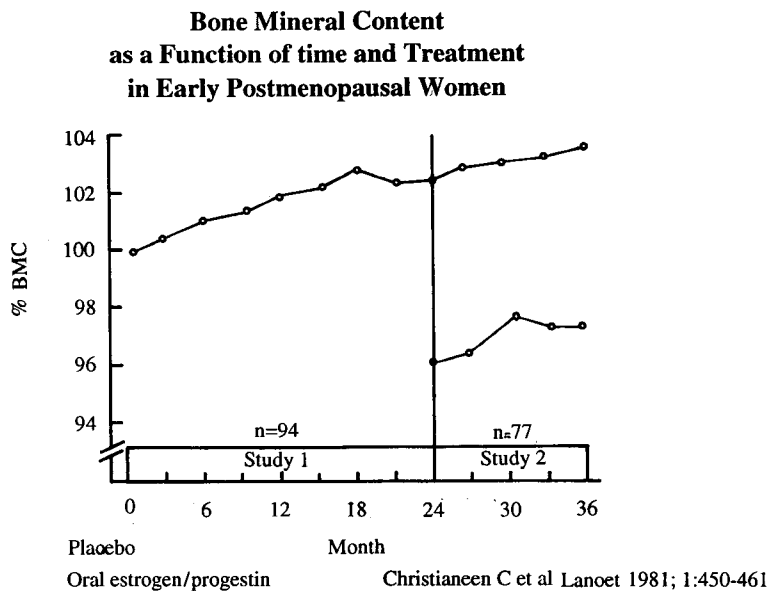
Reprintrequest : Taechakraichana N, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 13, 1993.

ในสตรีวัยหมดระดู รังไข่ได้สูญเสียความสามารถในการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบอวัยวะต่าง ๆ ที่สำคัญ 4 ระบบ อันได้แก่ ระบบโครงกระดูก, ระบบหัวใจ และหลอดเลือด, ระบบประสาทอัตโนมัติ และระบบทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก ดังที่กล่าวมาแล้วในฉบับต้น ๆ กระดูกเป็นอวัยวะหนึ่งที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากภายหลังหมดระดู ทั้งนี้พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนจะเป็นตัวรักษาเนื้อกระดูกให้อยู่ในปริมาณปกติ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก (Bone resorption) ผ่านการทำงานของเซลล์ Osteoblast และ Osteoclast

จากการศึกษาชนิด Randomized, double blind, controlled trial โดย Christiansen และคณะ เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงในความหนาแน่นของกระดูกระหว่าง

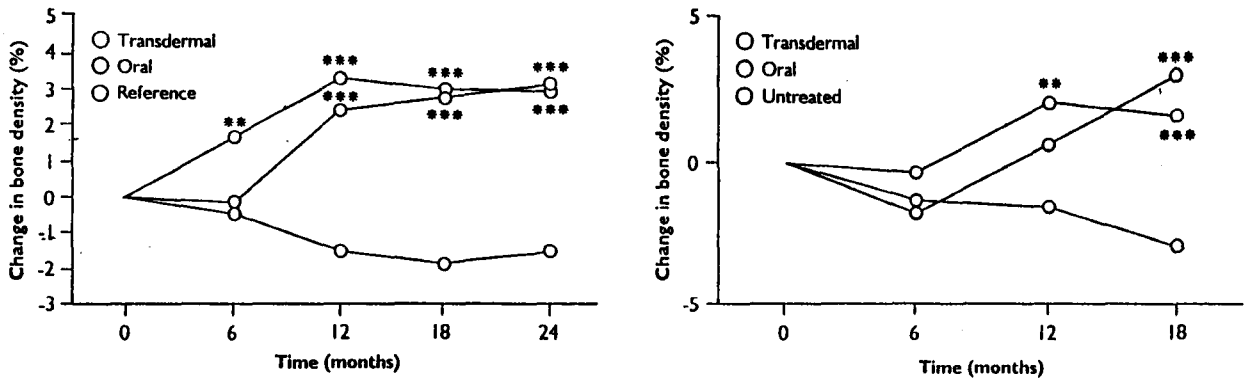
กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรตีนเจสตินชนิดรับประทาน และกลุ่มที่ได้รับยา Placebo เป็นเวลา 2 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาฮอร์โมน จะมีการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูกเล็กน้อย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา Placebo มีการลดลงในความหนาแน่นของกระดูกซึ่งทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันในการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อครบเวลาศึกษา 2 ปีก็ได้แบ่งกลุ่มเดิมที่ศึกษาออกเป็น 4 กลุ่มย่อย ในกลุ่มที่ได้รับยาฮอร์โมนได้แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยกลุ่มย่อย 1 จะได้รับยาต่อไป ส่วนกลุ่มย่อยที่ 2 จะเปลี่ยนให้ยา Placebo ส่วนกลุ่มที่ได้รับ Placebo อยู่เดิมก็จะทำแบบเดียวกัน และเมื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงในความหนาแน่นของกระดูกไปอีก 1 ปี ก็พบว่า ในกลุ่มย่อยที่ได้รับฮอร์โมนจะมีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น แต่กลุ่มที่ได้รับยา Placebo จะมีความหนาแน่นของกระดูกลดลง ซึ่งก็เป็นที่ยืนยันผลการศึกษาใน 2 ปีแรก (ดังรูปที่ 1)<sup>(1)</sup>



**Figure 1.** Christiansen, in a two-year, randomized, placebo-controlled study of early postmenopausal women, showed that oral estrogen/progestin treated patients maintained bone mass while placebo treated women lost significant bone mass. At the end of the two-year study, patients were further randomized to four groups. Estrogen/progestin patients either continued on therapy or crossed over to placebo; placebo patients continued on placebo or crossed over to estrogen/progestin. After another year, the results showed that the two estrogen-treated patients groups maintained bone mass and patients placed on placebo lost bone.<sup>(1)</sup>

นอกจากนี้ ผลการศึกษาวิจัยในระยะต่อมา ก็ได้ยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนสามารถยับยั้งการสูญเสียเนื้อกระดูกได้ไม่ว่าจะเป็น การรับประทานหรือการให้ยาผ่านทางผิวหนัง (Transdermal

route) (รูปที่ 2)<sup>(2)</sup> และการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนโดยการรับประทานสามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกได้ไม่ว่าในสตรีที่เพิ่งหมดระดูหรือหมดระดูมานานแล้วก็ตาม<sup>(3)</sup>



**Figure 2.** Bone density changes (median % initial value) in femoral neck(Left)and lumbar spine (Right) of women either untreated or taking transdermal or oral hormone replacement therapy.<sup>(2)</sup>

นอกจากนี้การให้ฮอร์โมนทดแทน ยังลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักในสตรีวัยหมดระดู เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาฮอร์โมน<sup>(4)</sup>

อย่างไรก็ตาม ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่า การให้ฮอร์โมนทดแทนอาจจะมีผลกระทบต่ออวัยวะระบบต่าง ๆ อันได้แก่ อวัยวะในระบบหัวใจและหลอดเลือด, การเปลี่ยนแปลงของสารช่วยการแข็งตัวของเลือด (Coagulation factors), การเปลี่ยนแปลงทางด้าน Carbohydrate metabolism และโดยเฉพาะอย่างยิ่งผลต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก หรือ มะเร็งเต้านม ซึ่งจะได้กล่าวในแต่ละเรื่องเป็นลำดับไปโดยสังเขป

**1. ผลของฮอร์โมนทดแทนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด**

ดังที่กล่าวไว้แต่แรกว่า สตรีก่อนวัยหมดระดู มีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าในชาย แต่เมื่อถึงวัยหมดระดู ความเสี่ยงดังกล่าวในสตรีก็เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนเกือบเท่าในชายเมื่ออายุ 70 ปี นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าสตรีที่หมดระดูก่อนวัยอันควร (Premature menopause) หรือ สตรีที่ได้รับการตัดรังไข่ทั้งสองข้างก่อนวัยหมดระดู มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าสตรีที่ยังมีรังไข่อยู่ถึง 7 เท่า<sup>(5)</sup> ทั้งนี้เนื่องจากสตรีในกลุ่มนี้มีระยะเวลาที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนที่นานกว่า และการขาดฮอร์โมนก็เกิดขึ้นทันทีทันใด

สำหรับกลไกของฮอร์โมนเอสโตรเจนในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด จากหลักฐานเท่าที่พบในปัจจุบันทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์เชื่อว่ามิกไก ดังนี้

**ก. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันในกระแสเลือด**

ในสตรีที่ย่างเข้าสู่วัยหมดระดู จะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนของระดับไขมันในกระแสเลือด โดยพบว่าระดับของ Cholesterol, Triglyceride และ Low density lipoprotein (LDL) จะเพิ่มขึ้น ในขณะที่ระดับของ High density lipoprotein (HDL) ลดลง<sup>(6)</sup> และจากการศึกษาทางระบาดวิทยาของกลุ่ม Lipid Research Clinics พบว่าทุก ๆ 1% ของ Cholesterol ที่สูงขึ้นจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรค Myocardial infarction ร้อยละ 2<sup>(7)</sup> หลายรายงานการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน<sup>(8-11)</sup> พบว่า การรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนจะช่วยลดระดับ Cholesterol และ LDL ในกระแสเลือด ขณะเดียวกันก็จะเพิ่มระดับ HDL และ Triglycerides Walsh และคณะ<sup>(8)</sup> พบว่าสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนโดยการรับประทานจะมีระดับของ LDL ลดลงร้อยละ 15-19 และมีระดับของ HDL เพิ่มขึ้นร้อยละ 16-18 นอกจากนี้จากการศึกษาของกลุ่ม Framingham พบว่าอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรค Coronary heart disease จะลดลงร้อยละ 19 เมื่อระดับของ LDL ลดลงร้อยละ 11<sup>(12)</sup>

ในส่วนของไขมันในกระแสเลือดนั้น พบว่า LDL จะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิด Atherosclerosis โดยการนำไขมันไปเกาะและอุดตันในเส้นเลือด<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตาม LDL receptor ที่ตับจะเป็นตัวที่คอยจับ LDL ออกจากกระแสเลือด<sup>(14,15)</sup> ซึ่งจากหลักฐานในปัจจุบันเชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง LDL receptors เพิ่มขึ้น จึงทำให้ระดับ LDL ในกระแสเลือดลดลง<sup>(13)</sup> นอกจากนี้ฮอร์โมนเอสโตรเจนยังป้องกันการเกิด Oxidative LDL ซึ่งเป็นตัวทำให้เกิด Intimal injury ของหลอดเลือดและเกิด Atherogenesis ตามมา<sup>(16)</sup>

สำหรับ HDL cholesterol ทำหน้าที่ในการป้องกัน การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเป็นตัวที่นำพา Cholesterol ที่มีมากเกินไปในกระแสเลือดกลับไปทำลายที่ตับ โดยเปลี่ยนเป็น Lipoproteins ตัวอื่น ๆ<sup>(13)</sup> ซึ่ง Subfraction ที่สำคัญที่สุดในการทำหน้าที่ดังกล่าว คือ HDL<sub>2</sub><sup>(17)</sup> และโดยปกติแล้ว HDL จะถูกทำลายที่ตับโดยเอนไซม์ Haptic lipase ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะเป็นตัวทำลาย Haptic lipase จึงมีผลทำให้ระดับของ HDL ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น<sup>(13)</sup>

## ข. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด และการไหลเวียนของเลือด

ในสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน พบว่าอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งอัตราการตายจากโรคดังกล่าวลดลงถึงกว่าร้อยละ 50<sup>(13)</sup> ซึ่งเป็นตัวเลขที่ลดลงมากเกินกว่าที่จะอธิบายได้จากผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันในกระแสเลือดแต่เพียงอย่างเดียว จากหลักฐานเท่าที่ปรากฏในปัจจุบัน พบ Estrogen receptor ในหลอดเลือดในหลายบริเวณโดยเฉพาะ หลอดเลือด Coronary<sup>(18-19)</sup> จึงเชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนน่าจะออกฤทธิ์โดยตรงต่อการขยายของหลอดเลือดดังกล่าว นอกจากนี้ฮอร์โมนเอสโตรเจนก็สามารถกระตุ้นการสร้าง Prostacyclin และลดระดับของ Thromboxane<sup>(13,20-21)</sup> ซึ่งทำให้มีการขยายของหลอดเลือดและป้องกันการเกาะรวมตัวกันของเกร็ดเลือด โดยมีรายงานการศึกษาพบว่า HDL สามารถกระตุ้น, ในขณะที่ LDL สามารถยับยั้งการสร้าง Prostacyclin ใน Endothelial cell ที่เพาะเลี้ยงได้<sup>(21)</sup> และบางรายงานก็พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถเพิ่มการไหลเวียนของโลหิตในหลอดเลือดต่าง ๆ ได้เช่นกัน<sup>(13)</sup>

## ค. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต

จากข้อมูลในอดีตที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและการเกิดความดันโลหิตสูง ซึ่งอธิบายได้จากการที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนในยาเม็ดคุมกำเนิดซึ่งเป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ กระตุ้นให้มีการสร้าง Renin substrate<sup>(22)</sup> ร่วมกับ Progestogen ในยาคุมกำเนิดที่มีขนาดสูง และมีผลทาง Androgenic ซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของไขมันในกระแสเลือด ในทางที่จะทำให้เกิด Atherogenesis<sup>(23)</sup> จึงทำให้เกรงกันว่า การให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู จะทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในระยะหลังมานี้ ไม่พบว่าการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนทำให้อุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด<sup>(13,24-25)</sup> และบางรายงานยังพบว่าอุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ<sup>(26)</sup> ทั้งนี้ อาจจะสามารถอธิบายได้จากผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อหลอดเลือดและ Prostaglandins ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นการปรับการที่ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ใช้เป็นฮอร์โมนธรรมชาติ ซึ่งมี Potency ต่ำกว่าฮอร์โมนสังเคราะห์ในยาเม็ดคุมกำเนิดจึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Renin substrate เพียงเล็กน้อย<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าร้อยละ 5-7 ของสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิด Equine อาจมีความดันโลหิตสูงจากปฏิกิริยา Idiosyncratic<sup>(13)</sup> แต่โดยทั่วไปแล้วพบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนชนิดที่เป็นฮอร์โมนธรรมชาติช่วยลดความดันโลหิตทั้งในกลุ่มผู้ที่มีความดันโลหิตสูงอยู่แล้วและกลุ่มที่มีความดันโลหิตปกติ<sup>(13)</sup>

## 2. ผลของฮอร์โมนทดแทนต่อกลไกการแข็งของเลือด

จากผลการศึกษาของยาเม็ดคุมกำเนิด ซึ่งมีฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดสังเคราะห์ พบว่าทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่จะทำให้เลือดแข็งตัวได้ง่ายขึ้น โดยพบว่ามี การลดลงของ Antithrombin III ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด และมีการเพิ่มขึ้นของ Factors VII และ VIII ซึ่งทำให้มีการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น<sup>(13,27)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาถึงผลของการรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนซึ่งเป็นฮอร์โมนธรรมชาติที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดยังได้ผลสรุปไม่แน่ชัด<sup>(28)</sup> บางรายงานไม่พบการเปลี่ยนแปลงแต่บางการศึกษาพบว่าทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ factors VIII และ X ในขณะที่ทำให้มีการลดลงของ Antithrombin III เล็กน้อย แต่เมื่อพิจารณาถึงอุบัติการณ์ของการเกิด Thromboembolism ในกลุ่มสตรีที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ก็ไม่พบว่าเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด<sup>(29,30)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทางผิวหนัง (Transdermal route) ซึ่งไม่ผ่านตับ จะไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกลไกการแข็งตัวของเลือดแต่อย่างใด<sup>(31)</sup>

### 3. ผลของฮอร์โมนทดแทนต่อ Carbohydrate metabolism

จากผลการศึกษาในเมื่อดูค่ากำเนิดที่ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดสังเคราะห์และฮอร์โมน Progesterone ชนิด 19-nortestosterone พบว่าสามารถทำให้มีการเปลี่ยนแปลงใน Carbohydrate metabolism ได้โดยทำให้มีการลดลงของ Glucose tolerance และมีการเพิ่มขึ้นของ Insulin resistance<sup>(32)</sup> ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผลจาก Progesterone ในยาเมื่อดูค่ากำเนิดมากกว่าผลจากฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(13)</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาติดตามผลของการได้รับฮอร์โมนทดแทนชนิด Conjugated equine estrogens ขนาด 0.625-1.25 มก.ต่อวัน ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวไม่พบการเปลี่ยนแปลงใน Glucose tolerance หรือการตอบสนองของ insulin แต่อย่างใด<sup>(33)</sup> และบางรายงานยังพบว่า การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน อาจช่วยให้มี Glucose tolerance ดีขึ้น และสามารถลดภาวะ Insulin resistance ได้อีกด้วย<sup>(13,33,34)</sup>

### 4. ผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนแต่เพียงอย่างเดียว โดยปราศจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก<sup>(35,36)</sup> แม้ว่ามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่เกิดในกรณีนี้จะมีอาการโรคร้ายที่ติดตาม<sup>(37)</sup> แต่เป็นที่ยอมรับว่าการให้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และการตายจากสาเหตุดังกล่าวได้ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Gambrell พบว่า<sup>(38)</sup> ผู้ที่ได้รับทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกต่ำกว่าผู้ที่ไม่ได้รับฮอร์โมนเลย

สำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว พบอุบัติการณ์ของ Endometrial hyperplasia ได้ตั้งแต่ร้อยละ 15-50<sup>(39-41)</sup> และในสตรีที่ได้รับ Progesterone เป็นเวลา 5 วันในหนึ่งรอบเดือน จะพบอุบัติการณ์ของ Endometrial hyperplasia ได้ร้อยละ 6 ถ้าให้เป็นเวลา 7 วัน จะพบเหลือเพียงร้อยละ 3-4 แต่ถ้าให้เป็นเวลา 10 วัน หรือมากกว่าจะไม่พบการเกิด Endometrial hyperplasia เลย<sup>(40-43)</sup> นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่า การ

ให้ฮอร์โมนทดแทนชนิดรวมอย่างต่อเนื่อง คือให้ทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนจะไม่พบ Endometrial hyperplasia เลย<sup>(44)</sup>

ในส่วนของ การให้ฮอร์โมนทดแทน โดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีที่หมดระดูจากการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้างอันเนื่องมาจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ถึงแม้จะเกรงกันว่ามะเร็งชนิดนี้ตอบสนองต่อการกระตุ้นของฮอร์โมนเอสโตรเจนก็ตาม Creasman และคณะ<sup>(45)</sup> ได้ศึกษาติดตามสตรีที่ทำการผ่าตัดอันเนื่องมาจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกระยะที่ 1 และได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนก็ไม่พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนแต่อย่างใด

สำหรับกลไกในการป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกของโปรเจสเตอโรน เชื่อว่าโดยการลด Nuclear E<sub>2</sub> receptor, ต่อด้านกระบวนการสังเคราะห์ DNA และลดการแบ่งตัวของเซลล์<sup>(42,46,47)</sup> ซึ่งตรงข้ามกับการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจน

### 5. ผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

ถึงแม้ว่าจากการศึกษาการเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง (In vitro) จะพบว่าเซลล์บริเวณเต้านมจะมีพฤติกรรมและการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูก แต่ผลการศึกษาในร่างกาย (In vivo) พบว่า การตอบสนองต่อฮอร์โมนของเซลล์ทั้ง 2 ชนิดแตกต่างกันอย่างมาก อย่างเช่นเซลล์บริเวณเต้านมจะมีการแบ่งตัวในระยะ Luteal ในขณะที่เซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกจะมีการแบ่งตัวในระยะ Follicular ดังนั้นจึงไม่สามารถนำผลการเปลี่ยนแปลงจากการตอบสนองต่อฮอร์โมนของเซลล์เยื่อบุโพรงมดลูกเปรียบเทียบกับเซลล์บริเวณเต้านมได้<sup>(48)</sup>

จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้ว่าฮอร์โมนทดแทนทำให้เกิดมะเร็งเต้านมหรือไม่ เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาที่แตกต่างกันไป<sup>(44)</sup> นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 จนถึงปี ค.ศ. 1992 ได้มีผู้รวบรวมการวิจัยเพื่อนำมาวิเคราะห์ในรูปแบบของ Meta-analysis อยู่ 4 ราย (ตารางที่ 1)<sup>(49-52)</sup> ทั้งนี้โดยกำหนดเกณฑ์คัดเลือกงานวิจัยที่จะนำมาวิเคราะห์ให้ได้ขนาดตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษา

Table 1. Meta-analysis of breast cancer risk.<sup>(49-52)</sup>

First author	Year	Number of studies reviewed	Increased risk?
Armstrong <sup>(49)</sup>	1988	23	No
Dupont <sup>(50)</sup>	1991	28	No
Steinberg <sup>(51)</sup>	1991	16	Yes
Sillero-Arenas <sup>(52)</sup>	1992	27	Yes

พบว่าจากการวิเคราะห์งานวิจัยของ Armstrong<sup>(49)</sup> และ Dupont<sup>(50)</sup> ไม่พบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แต่ผลการศึกษาของ Steinberg<sup>(51)</sup> พบว่า ถ้าใช้ฮอร์โมนดังกล่าวไม่ถึง 5 ปี จะไม่เพิ่มความเสี่ยง แต่ถ้าใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเกิน 15 ปีขึ้นไป พบว่ามีอัตราเสี่ยงเพิ่มเป็น 1.3 เท่า สำหรับผลการวิเคราะห์ของ Sillero-Arenas<sup>(52)</sup> พบว่ามีอัตราเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (Relative risk = 1.06)

อย่างไรก็ตาม Henderson และคณะ<sup>(53)</sup> ได้คำนวณการลดลงและเพิ่มขึ้นของอัตราการตายด้วยโรคต่าง ๆ อันเป็นผลจากการได้รับฮอร์โมนทดแทนทั้งรายที่ได้รับเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างเดียวและที่ได้รับฮอร์โมนโปรเจสติน

ร่วมด้วย ได้ผลดังตารางที่ 2<sup>(53-54)</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ถึงแม้การใช้ฮอร์โมนทดแทนในระยะเวลานาน (เกิน 10 ปีขึ้นไป) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเล็กน้อย แต่ถ้าพิจารณาถึงอัตราการตายโดยรวมจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, กระดูกสะโพกหักจากโรคกระดูกบาง, มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกต่าง ๆ เหล่านี้แล้วก็จะพบว่า อัตราตายโดยรวมกลับลดลงอย่างมาก<sup>(54)</sup> อย่างไรก็ตาม คงจะไม่มีคำแนะนำอันหนึ่งอันใดที่จะเหมาะสมสำหรับสตรีทุก ๆ คน คงเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไปตามแต่ความพึงพอใจของผู้ป่วยในเรื่องของคุณภาพชีวิตที่เป็นอยู่, ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในแต่ละคน รวมทั้งความกลัวและกังวลต่อการเกิดโรคต่าง ๆ ดังกล่าว<sup>(55)</sup>

Table 2. Changes in mortality in women aged 65-74 years who receive estrogen or estrogen and progestin.<sup>(53-54)</sup>

	Change in mortality (Per 100,000 women)	
	Estrogen	Estrogen+ Progestin
Hip fractures	- 33	- 33
Coronary heart disease	-284	-184
Cerebrovascular accident	- 49	- 32
Endometrial cancer	+ 26	0
Breast cancer	+ 38	+ 38
<b>Total</b>		
<b>With uterus</b>	<b>-302</b>	<b>-211</b>
<b>After hysterectomy</b>	<b>-328</b>	<b>-211</b>

## 6. รูปแบบและขนาดของการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู

เมื่อพิจารณาถึงรูปแบบการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดูในปัจจุบันนั้น จากผลการประชุม International Consensus Conference เมื่อปี ค.ศ.1988<sup>(56)</sup> ได้มีข้อตกลงว่า เนื่องจากฮอร์โมนโปรเจสติน อาจมีผลในทางตรงข้ามกับฮอร์โมนเอสโตรเจนในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงสรุปว่า ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีมดลูกอยู่ก็ควรจะให้ฮอร์โมนทดแทนในรูปของฮอร์โมนรวมระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสตินเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดมดลูกออกไปแล้ว ก็ไม่จำเป็นต้องให้ฮอร์โมนโปรเจสตินร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงผลอันไม่พึงประสงค์อันอาจจะเกิดขึ้นได้

สำหรับรูปแบบของฮอร์โมนทดแทน มีได้หลายรูปแบบ ได้แก่<sup>(57)</sup>

1. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดียวอย่างต่อเนื่อง (Continuous unopposed estrogen)
2. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นรอบ ๆ โดยมีการเว้นระยะระหว่างรอบ (Cyclic unopposed estrogen)
3. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นรอบ ๆ โดยให้ฮอร์โมนโปรเจสตินร่วมด้วยในครึ่งหลังของรอบเดือน (Cyclic estrogen and progestin)

4. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างต่อเนื่อง แต่ให้ฮอร์โมนโปรเจสตินเป็นรอบ ๆ (Continuous estrogen and cyclic progestin)

5. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน และโปรเจสตินอย่างต่อเนื่อง (Continuous combined estrogen and progestin)

สำหรับรูปแบบสุดท้ายเป็นรูปแบบที่กำลังมีการศึกษากันมากในปัจจุบัน ซึ่งจากข้อมูลเบื้องต้นพบว่าสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ และปัญหาเกี่ยวกับการมีรอบเดือนก็พบน้อยกว่ารูปแบบอื่น ๆ โดยเฉพาะหลังได้รับยาเกิน 1 ปี ไปแล้วมักจะไม่มีรอบระดูอีก<sup>(58-59)</sup>

ในส่วนของฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นสามารถแบ่งได้ 2 ชนิดคือ ฮอร์โมนธรรมชาติและฮอร์โมนสังเคราะห์ (ดังตารางที่ 3)<sup>(60)</sup> โดยได้มีการพัฒนาวิธีการบริหารยาต่าง ๆ ไปมากมายได้แก่<sup>(61)</sup> การให้ยาโดยการรับประทาน, ในรูปของยาฉีด, ยาฝังใต้ผิวหนัง (Subcutaneous pellets), ครีมทาบริเวณช่องคลอด (Vaginal creams) ในรูปแบบของสารละลายหรือยาเม็ดสอดทางช่องคลอด (Vaginal solution or tablets), วงแหวนทางช่องคลอด (Vaginal rings), ในรูปครีมหรือยelhทาผิวหนัง (Percutaneous estradiol cream or gel) และแผ่นติดบริเวณผิวหนัง (Transdermal patch)

Table 3. Types of estrogen.<sup>(60)</sup>

Natural	Artificial
17 Beta estradiol	Ethinyl estradiol
Estradiol valerate	Mestranol
Estrone piperazine sulphate	Diethylstilbestrol
Conjugated equine estrogen	Dienoestrol
Estriol	



อย่างไรก็ตามรูปแบบที่นิยมใช้กันในประเทศไทยในปัจจุบัน ได้แก่ ยาฮอร์โมนชนิดรับประทาน, แผ่นติดบริเวณผิวหนัง และยาทา ในส่วนของฮอร์โมนในรูปแบบที่เป็นแผ่นติดหรือทาบริเวณผิวหนังแตกต่างจากฮอร์โมนชนิดรับประทาน เนื่องจากตัวยาไม่ผ่านตับ จึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ Hepatic proteins ได้แก่ Renin substrate, Coagulation factors หรือการเปลี่ยนแปลงของ Lipid metabolism<sup>(13,62)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเพิ่มขึ้นของ Renin substrate ที่พบได้ในการรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยเฉพาะฮอร์โมนสังเคราะห์ในยาคุมกำเนิดที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตสูง<sup>(63-64)</sup> จึงเป็นข้อดีของการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในรูปแบบแผ่นติดผิวหนังที่สามารถรับอาการต่าง ๆ ในสตรีวัยหมดระดู รวมทั้งสามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกได้ โดยไม่กระตุ้นให้มีการสร้าง Renin substrate มากขึ้น<sup>(62)</sup> นอกจากนี้การให้ฮอร์โมนในรูปแบบนี้ยังหลีกเลี่ยงการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน Clotting index ซึ่งพบได้ในยาคุมกำเนิด<sup>(62)</sup> อย่างไรก็ตาม

ตามการที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ Lipid metabolism ในทางที่เป็นประโยชน์ต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>(62)</sup> ดังที่พบได้จากการรับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงยังเป็นข้อเสียเปรียบของการให้ยาโดยแผ่นติดผิวหนัง

สำหรับขนาดของยาที่ให้เพื่อป้องกันการสูญเสียมกระดูกในสตรีวัยหมดระดู ไม่ว่าจะให้ในรูปแบบใดก็ตามพิจารณาจากขนาดของยาที่ทำให้ระดับค่าเฉลี่ยของ Estradiol ในกระแสเลือดขึ้นสูงอยู่ในระดับเดียวกับค่า Estradiol ระดับต้นถึงระยะกลางของ follicular phase คือประมาณ 60 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร โดยพบว่าค่าของ Estradiol ในระดับนี้จะทำให้ระดับของแคลเซียมและ Creatine ในปัสสาวะกลับสู่ระดับปกติได้<sup>(65)</sup> ขนาดของยาที่ได้ผลดังกล่าวได้แก่ยาฮอร์โมนรับประทานชนิด Conjugated equine estrogens ในขนาด 0.625-1.25 มิลลิกรัม หรือ ยาแผ่นติดผิวหนัง (Transdermal estrogens) ในขนาด 0.1 มิลลิกรัม (100 ไมโครกรัม)<sup>(66)</sup> (ดังตารางที่ 4)<sup>(65)</sup>

Table 4. Approximate serum estrone and estradiol levels after various doses and formulations of estrogen replacement.<sup>(65)</sup>

Formulation	Dose(mg)	Estrone(pg/ml)	Estradiol(pg/ml)
Estradiol valerate	1	160	50
	2	300	60
Micronized estradiol	1	150	40
	2	250	60
Piperazine estrone sulphate	0.625	125	30
	1.25	200	40
Conjugated equine estrogen	0.3	75	20
	0.625	150	40
	1.25	200	60
Conjugated estrogen vaginal cream	1.25	120	35
	2.5	170	65
Transdermal estradiol patch	0.05	50	25
	0.10	50	60
Estrodiol pellet	25		60

เมื่อพิจารณาถึงฮอร์โมนโปรเจสติน ได้มีการพัฒนารูปแบบการบริหารยาต่าง ๆ ได้แก่<sup>(65)</sup> การให้ยาโดยการรับประทาน, ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และการให้ยาทางช่องคลอดไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบของวงแหวน, ยาสอดทางช่องคลอดก็ตาม สำหรับในประเทศไทยนิยมใช้รับประทานเป็นหลัก

สำหรับฮอร์โมนโปรเจสตินที่ใช้รับประทานแบ่งได้เป็นฮอร์โมนธรรมชาติ (Natural progesterone) และฮอร์โมนสังเคราะห์ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ โปรเจสตินในกลุ่ม 19-nortestosterone derivatives และกลุ่ม 17-hydroxyprogesterone derivatives<sup>(65)</sup> (ดังตารางที่ 5)<sup>(67)</sup>

Table 5. Types of progestin.<sup>(67)</sup>

19-nortestosterone derivatives	17-hydroxyprogesterone derivatives
Norethisterone acetate	Medroxyprogesterone
Norethisterone	Dydrogesterone
Levonorgestrel	Megestrol acetate
Norgestrel	Cyproterone acetate
Desogestrel	Medrogestone
Gestodene	
Lynestrenol	
Ethinodiol diacetate	
Norgestimate	
3 Beta hydroxydesogestrel	
19-norprogesterone	

การรับประทานฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Natural progesterone) เป็นวิธีการที่มีแนวโน้มที่จะใช้กันมากขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาในระยะแรกไม่พบว่ามีผลเสียต่อ Lipid metabolism แต่อย่างใด<sup>(13,65)</sup> ซึ่งต่างจากฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนตัวอื่น ๆ ซึ่งเมื่อใช้ร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจนแล้วจะทำให้ผลในด้านการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงไป อย่างไรก็ตาม พบว่าในการรับประทานฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน เช่น Micronized progesterone ยังมีปัญหาในเรื่องของความไม่แน่นอนในการดูดซึมของยาจากลำไส้ ซึ่งแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน หรือแม้แต่ในผู้ป่วยคนเดียวก็อาจจะแตกต่างกันไปในแต่ละวัน<sup>(65)</sup> สำหรับขนาดที่ใช้ต่อวันประมาณ 300-400 มิลลิกรัม โดยสามารถให้ระดับของโปรเจสเตอโรนในกระแสเลือดสูงที่สุดถึง 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นระดับเดียวกับค่าใน Luteal phase และสามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกได้ ถ้าให้เกิน 12 วันในแต่ละรอบเดือน<sup>(65)</sup>

ในส่วนของฮอร์โมนสังเคราะห์คือ ฮอร์โมนในกลุ่ม 17-hydroxyprogesterone อันได้แก่ Medroxyprogesterone acetate (MPA) นั้น พบว่ามีคุณสมบัติคล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (Natural progesterone) แต่มี Progestational effects มากกว่า และสามารถดูดซึมผ่านลำไส้ได้เร็วกว่า อย่างไรก็ตาม ยังพบความแตกต่างในขนาดของยาในผู้ป่วยแต่ละคน อย่างเช่นในบางรายอาจต้องใช้ MPA ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 12 วันต่อเดือน แต่บางรายอาจต้องใช้ถึง 10 มิลลิกรัมต่อวัน จึงจะเพียงพอที่จะป้องกันการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูก ในขณะที่บางรายก็

สามารถให้ในขนาดต่ำ ๆ เพียงวันละ 2.5 มิลลิกรัม<sup>(65)</sup> อย่างไรก็ตาม การจะให้ยาในขนาดเท่าใดในผู้ป่วยแต่ละรายมีหลักปฏิบัติที่พอยึดถือได้เป็นเกณฑ์ดังนี้คือ ในรายที่ให้เป็นรอบ ๆ (Cyclic) เริ่มต้นให้ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน และติดตามดูว่า ถ้ามีระดูภายใน 10 วันหลังเริ่มให้ยาแสดงว่าเยื่อบุโพรงมดลูกยังเปลี่ยนแปลงได้ไม่สมบูรณ์อาจจะต้องเพิ่มขนาดยาในรอบต่อ ๆ มา เพื่อให้มีการเปลี่ยนแปลงที่สมบูรณ์ยิ่งขึ้น<sup>(65,68)</sup>

สำหรับฮอร์โมนสังเคราะห์ในกลุ่มของ 19-nortestosterone เป็นยาที่เป็น Androgen derivatives มีการดูดซึมจากลำไส้ได้ดีกว่า และมี Progestational activity มากกว่า แต่สิ่งที่เกรงกันอยู่ก็คือ การใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะยาว ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ Lipid metabolism ในทางที่ลดการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ การลดระดับของ HDL ลง อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนที่เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์ทุกตัวจะมีผลเสียต่อ Lipid metabolism ดังกล่าว แต่พบว่ากลุ่ม 17-hydroxyprogesterone จะมีผลน้อยกว่ากลุ่ม 19-nortestosterone<sup>(65-69)</sup> ดังนั้นในการให้ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจึงควรให้ในขนาดต่ำที่สุดเท่าที่เพียงพอต่อการป้องกันการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุโพรงมดลูกและควรเลือกใช้ฮอร์โมนที่มี Androgenicity น้อย ๆ <sup>(65,70)</sup> Whitehead และคณะ<sup>(42)</sup> ได้ศึกษาถึงขนาดของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่อวันที่ทำให้เป็นรอบ ๆ ในแต่ละเดือน (Cyclic) ที่จะสามารถเปลี่ยนเยื่อบุโพรงมดลูกไปเป็น Secretory endometrium ได้ (ดังตารางที่ 6)<sup>(70,71)</sup>

**Table 6.** The daily dose of progestogens required to protect the endometrium by secretory transformation.<sup>(70,71)</sup>

Progestins	Dose
Norethisterone/Norethindrone	0.7 - 1.0 mg
dl Norgestrel	150 ug
Medroxyprogesterone acetate	10 mg
Dydrogesterone	10 - 20 mg
Oral micronised progesterone	300 mg

สำหรับผลของฮอร์โมนในกลุ่มนี้ต่อการสูญเสียกระดูก บางรายงานพบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคกระดูกบางได้ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในการป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูก ในรายที่ให้ฮอร์โมนรวม หรือให้เพียงฮอร์โมนเอสโตรเจนแต่อย่างใด<sup>(72)</sup>

กล่าวโดยสรุป ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีมดลูก และต้องให้ฮอร์โมนร่วมกันระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสติน ก็มีขนาดที่เหมาะสมของฮอร์โมนทั้งสองชนิด ในขนาดที่สามารถป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกได้โดยมีผลกระทบต่อ Lipid metabolism น้อยที่สุด ดังตารางที่ 7 และ 8<sup>(65)</sup>

**Table 7.** Cyclic treatment regimens.<sup>(65)</sup>

Estrogens	Dose(mg)	Progestins	Dose(mg)
Conjugated estrogens (Premarin <sup>R</sup> )	0.625, 1.25	Medroxyprogesterone acetate (Provera <sup>R</sup> )	5, 10
Estropipate (Ogen <sup>R</sup> )	0.625, 1.25	Norethindrone	2.5, 5
Micronized estradiol (Estrace <sup>R</sup> )	1, 2	Norethindrone acetate	5, 10
Estradiol Valerate	1, 2		

**หมายเหตุ** ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทุกวันใน 1 รอบระดู และให้โปรเจสตินรอบละ 12 วัน หรือ ให้เอสโตรเจนในวันที่ 1-25 และ โปรเจสตินในวันที่ 14-25 ของเดือน

**Table 8.** Continuous treatment regimens.<sup>(65)</sup>

Estrogens	Dose(mg)	Progestins	Dose(mg)
Conjugated estrogens	0.625	Medroxyprogesterone acetate	2.5 - 5
Estropipate	0.625	Norethindrone	0.35 -2.1
Micronized estradiol	2	Norethindrone acetate	1

**หมายเหตุ** ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสตินทุกวัน

### ข้อห้ามต่อการให้ฮอร์โมนทดแทน

จากการศึกษาถึงผลข้างเคียง และผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในอดีตที่มีผลต่อความดันโลหิต, การแข็งตัวของเลือด, การควบคุมระดับน้ำตาลในร่างกาย ฯลฯ ทำให้มีผู้นำข้อบ่งห้ามในการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในอดีต มาใช้กับการให้ฮอร์โมนทดแทน ซึ่งจากการศึกษาวิจัยในปัจจุบันตั้งที่กล่าวมาข้างต้นทำให้ต้องพิจารณากันใหม่อีกครั้งว่า ข้อห้ามที่แท้จริงของการใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดูคืออะไร

พอสรุปได้ว่าข้อห้ามต่อการให้ฮอร์โมนทดแทนในปัจจุบันที่เหลืออยู่ ได้แก่<sup>(24,44)</sup> ผู้ป่วยที่เป็น

1. มะเร็งของเต้านม (Breast cancer)
2. มะเร็งตัวมดลูกระยะลุกลาม (Advanced endometrial cancer)
3. โรคตับในระยะที่มีอาการ (Active liver disease)
4. Active thromboembolic disorders

### 8. การคัดเลือกผู้เข้ารับรักษาและการตรวจติดตาม<sup>(73)</sup>

ในการคัดเลือกผู้เข้ารับการรักษาด้วยฮอร์โมน ควรได้มีการซักประวัติเพื่อหาข้อมูลเกี่ยวกับข้อบ่งชี้หรือข้อห้ามในการรักษาป้องกันควรมีการตรวจร่างกายโดยทั่วไป ตรวจวัดความดันโลหิต ตรวจเต้านม ทั้งโดยการตรวจปกติและตรวจด้วย Mammography และตรวจภายใน ซึ่งรวมทั้งการตรวจหามะเร็งปากมดลูก นอกจากนี้บางรายอาจตรวจหาระดับของฮอร์โมนในกระแสเลือด ได้แก่ Follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH) หรือ Estradiol ( $E_2$ ) สำหรับรายนี้มีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกก็ควรทำ Endometrial biopsy เพื่อตรวจหาสาเหตุเสียก่อน

ในส่วนของการตรวจติดตามควรสอนให้ผู้ป่วยตรวจเต้านมด้วยตนเองอย่างสม่ำเสมอ แนะนำให้มารับการตรวจร่างกายซึ่งรวมทั้งการตรวจเต้านมด้วยวิธี Mammography ปีละครั้งและอาจต้องทำ Endometrial biopsy ในกรณีที่เลือดออกผิดปกติหลังการรักษาเกิน 6 เดือน และอาจต้องทำทุกปีในรายที่ยังมีมดลูกและได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว

### สรุป<sup>(74)</sup>

ก. ในสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดู ไม่ว่าจะเกิดเองตามธรรมชาติหรือจากการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้างก็ตาม ร่างกายจะขาดฮอร์โมนเพศ ซึ่งทำให้มีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในระยะแรกหลังหมดระดู

ข. การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนจะช่วยให้ Bone remodeling กลับมาเหมือนสภาพในวัยก่อนหมดระดู ซึ่งช่วยป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกได้

ค. จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนไม่ว่าในรูปแบบใด (Routes) ในขนาดที่พอเพียง สามารถป้องกันการสูญเสียกระดูกได้

ง. การให้ฮอร์โมนทดแทนจะได้รับประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด ถ้าให้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นของวัยหมดระดู

จ. การให้ฮอร์โมนทดแทนสามารถป้องกันการสูญเสียกระดูกในวัยหมดระดูได้ในทุกอายุอย่างน้อยจากผลการศึกษาในปัจจุบันพบว่าใช้ได้ผลจนถึงอายุ 75 ปี และในรายที่มีโรคกระดูกบาง (Osteoporosis) แล้ว พบว่า ช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักซ้ำได้มากกว่าในรายที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน

### วิจารณ์

เมื่อพิจารณาถึงการป้องกันรักษา สำหรับสตรีวัยหมดระดูของไทย ข้อพิจารณาประการแรกต้องคิดว่า “จำเป็นต้องใช้ยาหรือไม่” ในสตรีที่มีวิถีการดำเนินชีวิตที่ดี กินอาหารที่ถูกต้อง มีชีวิตบันเทิงที่อบอุ่น มีความสุข มีการออกกำลังกายที่เหมาะสมกับวัย จะทำให้มีการหลั่ง Beta endorphin จนสามารถลดปัญหาทางด้าน Vasomotor instability หรือลดความเสี่ยงต่อโรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ การมี Peak bone mass ที่สูงแต่เริ่มแรก ร่วมกับวิถีชีวิตที่เหมาะสมจะช่วยลดการสูญเสียกระดูกได้มากน้อยเพียงใดนอกจากนี้ในประเพณีวัฒนธรรมของสังคมไทยที่ลูกหลานเอาใจใส่ ประคับประคองผู้สูงอายุ จะเป็นหนทางหนึ่งในการป้องกันการบาดเจ็บ หกล้มได้หรือไม่ ทั้งนี้ เนื่องจากในสังคมตะวันตก โดยเฉพาะประเทศทางแถบเหนืออันได้แก่ ประเทศกลุ่มสแกนดิเนเวีย ซึ่งมีฤดูหนาวที่ยาวนาน มีโอกาสได้รับแสงแดดน้อย ต้องหลบอากาศหนาวอยู่ภายในบ้าน ผู้สูงอายุต้องอยู่โดดเดี่ยว เดี่ยวดาย ไร้ผู้ดูแล จึงน่าจะมีโอกาสหกล้ม และได้รับบาดเจ็บมากกว่า ที่กล่าวมานี้เป็นเพียงข้อสังเกตและปัญหาที่ต้องขบคิด และวิจัยค้นคว้าต่อไปอย่างไรก็ตาม เมื่อจำเป็นต้องให้การป้องกันหรือรักษา

กล่าวโดยทั่วไปแล้วในกรณีที่ไม่มีข้อห้าม การให้ฮอร์โมนทดแทนยังเป็นการรักษาที่ควรแนะนำเป็นประการแรก เนื่องจากการทดแทนสิ่งขาดไปในวัยหมดระดู ซึ่งได้ผลต่ออวัยวะในหลาย ๆ ระบบตามที่กล่าวมาข้างต้น ต่อเมื่อมีข้อห้าม, อาการข้างเคียงที่ผู้รับบริการปฏิเสธที่จะรับการรักษาในรูปแบบเดิมต่อไป หรือ ไม่ได้ผลจากการรักษาในรูปแบบเดิม จึงควรพิจารณาวิธีอื่นที่มีต่อไป

### อ้างอิง

- Christiansen C, Christensen MS, Transbol L. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981 Feb 28; 1(8218) : 459-61
- Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF, Hillard TC, Lees B, Whitehead MI. Effects of transdermal versus oral hormonal replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990 Aug 4; 335(8710) : 265-9
- Wasnich RD, Yano K, Vogel J. Postmenopausal bone loss at multiple skeletal sites : Relationship to estrogen use. *J Chron Dis* 1983 Nov; 36(11) : 781-90
- Gordan GS, Picchi J, Roof BS. Antifracture efficacy of long-term estrogens for osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys* 1973; 83 : 326
- Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jan; 139(1) : 47-51
- Ginsburg J, The menopause, hormonal replacement therapy and the cardiovascular system. In : Burger H, Boulet M, eds. *A Portrait of the Menopause*. Carnforth : The Parthenon Publishing Group, 1991 : 45-66
- The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20; 251(3) : 351-64
- Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks F. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991 Oct 24; 325(17) : 1196
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation* 1977 May; 55(5) : 767-72
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New Perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979 Jan; 90(1) : 85-91
- Krauss RM, Lindren FT, Wingerd J, Bradley DD, Ramcharan S. Effects of estrogens and progesterone on high density lipoproteins. *Lipids* 1979; 14(1) : 113-8
- Bortnichak EA, Freeman DH Jr, Osfeld AM, Castell WP, Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts. *Am J Epidemiol* 1985 Jan; 121(1) : 19-30
- Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 75(4) Suppl : 18S-25S
- Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 1983 Sep; 72(3) : 743-7
- Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983 Aug 4; 309(5) : 288-96
- Walsh BW. Estrogen replacement and heart disease. *Clin Obstet Gynecol* 1992 Dec; 35(4) : 894-900
- Krauss RM, Perlman JA, Ray R, Petitti D. Effects of estrogen dose and smoking on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Jun; 158(6) : 1606-11
- McGill HC Jr. Sex steroid hormone receptors in the cardiovascular system. *Postgrad Med* 1989 Apr; 85(4) : 64-8
- Harder DR, Coulson PB. Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle. *J Cell Physiol* 1979; 100 : 375-82
- Ylikorkala O. Oestrogen-progesterone influence on the prostaglandin/thromboxane balance. Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 47<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 69-76
- Steinleitner A, Stanczyk FZ, Levin JH, d'Ublaing G 3d, Vijod MA, Shahbazian VL, Lobo RA. Decreased in vitro production of 6-keto-prostaglandin by uterine arteries from postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Dec; 161(6 part 1) : 1677-81
- Cunningham FG, MacDonal PC, Gant NF. *Williams Obstetrics*, 18<sup>th</sup> eds. Connecticut : Appleton & Lange, 1989 : 927
- Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981 Mar 5; 304(10) : 560-3

24. Stevenson JC. Today's contraindications-tomorrow's indications. Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 131-38
25. Wren BG, Routledge AD. The effect of type and dose of oestrogen on the blood pressure of postmenopausal women. *Maturitas* 1983 Aug; 5(2) : 135-42
26. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Geasman WT, Parker RT. Effects of long term estrogen replacement therapy I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Mar; 133(5) : 525-36
27. Lindberg UB, Crona N, Stigendal L, Teger-Nilsson AC, Silfverstolpe G. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on hemostasis parameters. *Thromb Haemostas* 1989; 61(1) : 65-9
28. Conard J. Haemostatic effects of sex steroids. Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 57-65
29. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy I. Metabolic. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Mar; 133(5) : 525-36
30. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement II : a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular disease and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979 Jul; 54(1) : 74-9
31. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK. Biological effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986 Jun 19; 314(25) : 1615-20
32. Gaspard UJ, Lefebvre P. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities of carbohydrate metabolism and the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Jul; 163(1 part 2) : 334-43
33. Spellacy WN. Menopause, estrogen treatment, and carbohydrate metabolism. In : Mishell Dr Jr, ed. *Menopause : Physiology and Pharmacology*. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1987 : 253-60
34. Barrett-Connor E, Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women. Effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990 Jul-Aug; 10(4) : 531-4
35. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975 Dec 4; 293(23) : 1164-7
36. Jick H, Watkins RN, Hunter JR, Dinan BJ, Madsen S, Rothman KJ, Walker AM. Replacement estrogens and endometrial cancer. *N Engl J Med* 1979 Feb 1; 300(5) : 218-22
37. Collins J, Donner A, Allen LH, Adams O. Oestrogen use and survival in endometrial cancer. *Lancet* 1980 Nov 1; 2(8201) : 961-4
38. Gambrell RD Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1986 Jul; 8(2) : 159-68
39. Schiff I, Sela HK, Cramer D, Tulchinsky D, Ryan KJ. Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. *Fertil Steril* 1982 Jan; 37(1) : 79-82
40. Whitehead MI. The effects of oestrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1(1) : 87-98
41. Paterson ME, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JW. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1980 Mar 22; 280(6217) : 822-4
42. Whitehead MI, Townsend PT, Pryse-Davies J, Ryder TA, King RJ. Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium. *N Engl J Med* 1981 Dec 31; 305(27) : 1599-605
43. Varma TR. Effect of long-term therapy with estrogen with progesterone on the endometrium of postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985 Jan; 64(1) : 41-6
44. Session DR, Kelly AC, Jewelewicz R. Current concepts in estrogen replacement therapy in the menopause. *Fertil Steril* 1993 Feb; 59(2) : 277-84
45. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986 Mar; 67(3) : 326-30
46. Hsueh AJW, Peck EJ, Clark JH. Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone. *Endocrinology* 1976 Feb; 98(2) : 435-44
47. Gerschenson LE, Berliner J, Yang JJ. Diethylstilbestrol and progesterone regulation of cultured rabbit endometrial cell growth. *Cancer Res* 1974 Nov; 34(11) : 2873-80
48. von Schoultz B. Effects of female sex steroids on breast tissue. Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 3-7
49. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause-boom or bane? *Med J Aust* 1988 Mar 7; 148(5) : 213-4
50. Dupont WD, Page DL. Menopausal oestrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 Jan; 151(1) : 67-72
51. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effect of oestrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JMAM* 1991 Apr 12; 265(15) : 1985-90

52. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-vargas R. Menopausal hormonal replacement therapy and breast cancer : A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992 Feb; 79(2) : 286-94
53. Henderson BE, Ross RK, Lobo RA, Pike MC, Mack TM. Re-evaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988; 49(Suppl) : 9S-15S
54. Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy : An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun; 166(6 part 2) : 1986-92
55. Barrett-Connor E. Postmenopausal oestrogen and the risk of breast cancer. *Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 11-22*
56. Whitehead MI, Lobo RA. Progestin use in postmenopausal women. *Lancet* 1988 Nov 27; 2(8622) : 1243-44
57. Jones KP. Estrogens and progestins : What to use and how to use it. *Clin Obstet Gynecol* 1992 Dec; 35(4) : 871-83
58. Dallenbach-Hellweg G. Endometrial pathology and hormonal replacement therapy. *Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 1992 : 23-32*
59. Staland B. Continuous treatment with a combination of estrogen and gestagen - a way of avoiding endometrial stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 130(Suppl) : 29-35
60. Barnes RB, Lobo RA. Pharmacology of estrogens. In : Mishell DR Jr, ed. *Menopause : Physiology and Pharmacology. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1987 : 301-15*
61. Stumpf PG. Pharmacokinetics of estrogen. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 75(4) : 9S-17S
62. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986 Jun; 314(25) : 1615-20
63. Cran MG, Harris JJ, Winsor W 3d. Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugated estrogens. *Ann Intern Med* 1971 Jan; 74(1) : 13-21
64. Pfeffer RI. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J Chron Dis* 1978 Jun-Jul; 30(6-7) : 389-98
65. Jones KP. Estrogens and progestins : what to use and how to use it? *Clin Obstet Gynecol* 1992 Dec; 35(4) : 871-83
66. Lindsay R, Hart DM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984 Jun; 63(6) : 759-63
67. Whitehead MI, Siddle N, Lane G. The Pharmacology of progestogens. In : Mishell DR JR, ed. *Menopause : Physiology and Pharmacology. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1987 : 317-34*
68. Padwdick ML, Pryse-Davies J, Whitehead M. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986 Oct; 315(15) : 930-34
69. Hirvonen E, Malkonen M, Manninen V. Effects of defferent progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 1981 Mar 5; 304(10) : 560-63
70. Whitehead MI, Lobo RA. Progestogen use in postmenopausal women. *Lancet* 1988 Nov 27; 2(8622) : 1243-44
71. Sturdee D. Bleeding patterns and the role of progestogens for endometrial protection. *Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup> 1992 : 33-41*
72. Lobo RA. The role of progestins in hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun; 166(6 part 2) : 1997-2004
73. Rekers H. Mastering the menopause. In : Brger H, Boulet M, eds. *A Portrait of the Menopause. Carnforth : The Parthenon Publishing Group 1990; 23-44*
74. Lindsay R. Hormonal replacement therapy. *Consensus Development Conference Program. Hong Kong, 1 April 1993; Abstract P.9*