

# การใช้ฮอร์โมนเพศรักษา สตรีวัยหมดระดู ที่เป็นโรคกระดูกพรุน (treating postmenopausal osteoporosis with menopausal hormone therapy: why, who and how?)

อัมรินทร์ สุวรรณ

## บทนำ

ในขณะที่ประชากรทั่วโลกและในประเทศไทยมีอายุขัยยืนยาวขึ้น การตระหนักถึงภาวะสุขภาพในสตรีวัยหมดระดู (postmenopausal women) เป็นหนึ่งในประเด็นที่บุคลากรในระบบสาธารณสุขควรให้การป้องกันการเกิดโรค โดยการแนะนำให้ปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิตที่เหมาะสม ช่วงชีวิตของสตรีวัยหมดระดูเป็นช่วงเวลาที่สำคัญมากช่วงหนึ่ง โดยนับเป็นระยะเวลาส่วนหนึ่งในสามของอายุขัยในสตรี อายุและความเสื่อมของอวัยวะต่างๆ ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลายชนิดตามมา นอกจากปัจจัยด้านอายุและความเสื่อมแล้ว การลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) จากรังไข่ในสตรีวัยหมดระดู ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงเกือบทุกระบบทั่วร่างกาย เช่น การเปลี่ยนแปลงในด้านของระบบประสาทและสมองส่วนที่ควบคุมอุณหภูมิ ผิวหนัง ผม การเปลี่ยนแปลงทางด้านอารมณ์ ความจำ การนอนหลับ การเกิดการฝ่อลีบของช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ การเปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของไขมันและน้ำหนักรั่ว การเพิ่มขึ้นของไขมันที่อยู่ด้านในของช่องท้อง อันนำไปสู่ความเสี่ยงต่อโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด

การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ความชุกและความรุนแรงของอาการและพยาธิสภาพในสตรีวัยหมดระดูแต่ละรายมีความแตกต่างกันไป

ปัญหาสำคัญทางสุขภาพอันหนึ่งที่พบบ่อย และเป็นภัยเงียบทั้งในระดับโลกและในประเทศไทย คือ การสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก การเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและกระดูกหัก เนื่องจากโรคกระดูกพรุนถือเป็นโรคที่ไม่แสดงอาการ (silent disease) จนกว่าจะมีกระดูกหักเกิดขึ้น<sup>(1)</sup> ซึ่งกระดูกหักในผู้ป่วยโรคนี้ สามารถเกิดได้แม้มีการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรง หากเกิดกระดูกสะโพกหัก พบว่ามีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตลดลงอย่างชัดเจน โดยมีผลต่อการเดิน การทำงาน ความเชื่อมั่นในตนเองที่ลดลง<sup>(2)</sup> รวมทั้งเพิ่มอัตราการตายภายหลังกระดูกสะโพกหักอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(3)</sup>

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลพื้นฐานและแนวปฏิบัติที่เกี่ยวข้องกับการใช้ฮอร์โมนรักษาในวัยหมดระดู (menopausal hormone therapy, MHT) เพื่อใช้ป้องกันและรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยเน้นการหาคำตอบจากคำถามว่า ทำไมจึงเลือกใช้ MHT ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน (why?) สตรีรายใดที่เหมาะสมในการใช้ MHT (who?) และวิธีการหรือตัวเลือกของ MHT ในทางเวชปฏิบัติ (how?)

## ความชุกของโรคกระดูกพรุน

ความชุกของโรคกระดูกพรุนมีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ จากข้อมูลของ WHO พบมีความชุกของโรคกระดูกพรุนทั่วโลกในสตรีเท่ากับร้อยละ 4 ในกลุ่มอายุ 50-59 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8, 25 และ 48 ในกลุ่มอายุ 60-69, 70-79 และมากกว่า 80 ปีตามลำดับ<sup>(4)</sup> ในปี พ.ศ. 2543 มีการรายงานความชุกของโรคกระดูกพรุนในผู้หญิงไทยจำนวน 1,935 ราย ซึ่งการศึกษานี้ได้สุ่มตัวอย่างจากประชากรทั่วประเทศในกลุ่มอายุ 40-80 ปี พบความชุกของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine, LS) ร้อยละ 19.8 และที่กระดูกคอสะโพก (femoral neck, FN) ร้อยละ 13.6 เมื่อพิจารณาตามกลุ่มอายุจะพบความชุกของโรคกระดูกพรุนสูงขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป พบความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยรวมมากถึงร้อยละ 50<sup>(5)</sup>

การศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในปี พ.ศ. 2558 ทำการสำรวจในประชากรจำนวน 400 คน มีอายุเฉลี่ย 66 ปี พบความชุกของโรคกระดูกพรุนโดยรวมร้อยละ 27 หากแยกเป็นตำแหน่ง พบความชุกของโรคกระดูกพรุนที่ FN, LS และ สะโพกโดยรวม (total hip, TH) ร้อยละ 21, 13 และ 2.5 ตามลำดับ<sup>(6)</sup> จากข้อมูลความชุกดังกล่าว นับว่าโรคกระดูกพรุน เป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในสตรีวัยหมดระดูของประเทศไทยและในระดับโลก

## คำจำกัดความทางแนวคิดของโรคกระดูกพรุน (conceptual definition of osteoporosis)

หากพิจารณาคำจำกัดความของโรคในเชิงแนวคิด องค์การอนามัยโลก (world health organization, WHO) ได้ให้คำจำกัดความของโรคกระดูกพรุนว่า หมายถึง โรคกระดูกที่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย (systemic skeletal disease) ซึ่งมีมวลกระดูกระดับต่ำ (low bone mass) ร่วมกับการเสื่อมของโครงสร้างระดับจุลภาค

ของกระดูก (microarchitecture deterioration) ส่งผลให้กระดูกมีความเปราะบางและหักง่าย<sup>(7)</sup> ส่วนองค์กร National institute of health (NIH) ให้คำนิยามของโรคนี้ไว้ว่า เป็นโรคของกระดูกที่มีความแข็งแรงกระดูก (bone strength) ลดลงและส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก โดยความแข็งแรงของกระดูกประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ ความหนาแน่นของกระดูก (bone density) และคุณภาพของกระดูก (bone quality)<sup>(8)</sup> ดังนั้นหากพิจารณาตามคำจำกัดความของ NIH โรคกระดูกพรุนควรถูกประเมินทั้งส่วนของ ความหนาแน่นของกระดูก และคุณภาพของกระดูก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีวิธีวัดคุณภาพของกระดูกที่เป็นมาตรฐานและนำไปใช้ได้ง่ายในทางเวชปฏิบัติ ปัจจุบันจึงใช้ คำจำกัดความเชิงปฏิบัติการ (operational definition) ของโรคกระดูกพรุน เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยและติดตามการรักษา โดยการใช้คำจำกัดความเชิงปฏิบัติการนี้ เป็นการวัดความหนาแน่นของกระดูกเท่านั้น

### การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ตามคำจำกัดความเชิงปฏิบัติการ (operational definition)

การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วยวิธีนี้ ใช้ค่า BMD T-score โดยอาศัยเครื่องมือที่เรียกว่า dual energy X-ray absorptiometry (DXA) มาเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย<sup>(9)</sup> เกณฑ์วินิจฉัยนี้ มีการปรับเปลี่ยนเล็กน้อยกว่าในอดีต โดยหากถือตามเกณฑ์เดิมของ WHO การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจะยึดถือตามค่า BMD T-score ของกระดูกที่เป็นแกน (axial bone) สามตำแหน่ง คือ LS, FN และ TH เป็นหลัก โดยไม่ได้นำเครื่องมือ fracture risk assessment tool (FRAX) มาใช้ในการวินิจฉัยโรค นอกจากนั้นใน WHO ยังให้คำจำกัดความของคำว่า severe (established) osteoporosis ว่าหมายถึงกรณีที่มีค่า BMD T-score < -2.5 ร่วมกับการมีกระดูกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง<sup>(9)</sup>

อย่างไรก็ตาม จากข้อจำกัดของค่า BMD T-score จาก DXA ที่ไม่สามารถประเมินคุณภาพของกระดูกได้ อีกทั้งความไวของ DXA ในการพยากรณ์โอกาสกระดูกหักมีอยู่อย่างจำกัด นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อการหัก โดยไม่ได้ขึ้นโดยตรงกับค่า BMD T-score<sup>(1, 10)</sup> ทำให้เริ่มมีแนวคิดการใช้ FRAX ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในระยะ 10 ปี เข้ามาเป็นส่วนเสริมในเกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนด้วย ดังนั้นในปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยจึงมีทั้งส่วนที่เป็น BMD T-score อย่างเดียว ส่วนที่ใช้ BMD ร่วมกับ FRAX และส่วนที่เป็นประวัติกระดูกหัก เกณฑ์การวินิจฉัยวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน แสดงได้ดังตารางที่ 1

### ตารางที่ 1. แสดงถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน

สามารถให้การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน หากมีผลตรวจเข้าได้อย่างน้อย 1 ข้อดังนี้
1. กระดูกสันหลังหรือกระดูกสะโพกหักจากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง โดยไม่ต้องคำนึงถึงค่า BMD T-score
2. ค่า BMD T-score $\leq -2.5$ ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งดังนี้ LS, TH, FN (หรือใช้ตำแหน่ง 1/3 distal radius หากไม่สามารถวัดตำแหน่งที่แนะนำก่อนได้)
3. ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีโดยใช้การคำนวณจาก FRAX สำหรับ Hip fracture >ร้อยละ 3 หรือ *Major osteoporotic fracture $\geq$ ร้อยละ 20
4. ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในตำแหน่ง proximal humerus, pelvis หรือ forearm จากอุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง

BMD: bone mineral density, FRAX: Fracture Risk Assessment Tool, LS: lumbar spine, TH: total hip, FN: femoral neck, major osteoporotic fracture หมายถึง กระดูกต้นแขน เขิงกราน ปลายแขนและกระดูกสันหลัง \*ในบางองค์กร เช่น คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564 ไม่ได้นับรวม major osteoporotic fracture >ร้อยละ 20 เข้ามาอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัย<sup>(11)</sup>

### Fracture risk assessment tool (FRAX)

FRAX เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักโดยใช้ computer-based algorithm เพื่อคำนวณหาความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปี สำหรับ major osteoporotic fracture และ hip fracture การคำนวณนี้อาศัยข้อมูลอายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติกระดูกหัก ประวัติบิดา มารดา สะโพกหัก การสูบบุหรี่ การใช้ยาสเตียรอยด์ โรครูมาตอยด์ โรคที่ทำให้เกิดกระดูกพรุนแบบทุติยภูมิ การดื่มแอลกอฮอล์ เพื่อใช้คำนวณใน computer-based algorithm แต่สำหรับ femoral neck BMD นั้นใช้เป็นทางเลือกในการกรอกข้อมูล (หากกรอก femoral neck BMD จะช่วยเพิ่มข้อมูลในการพยากรณ์เรื่องกระดูกหักได้มากขึ้น) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่คำนวณได้มีความแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก ดังนั้นควรใช้ FRAX ที่จำเพาะกับข้อมูลเรื่องกระดูกหักและอัตราการเสียชีวิตในพื้นที่หรือประเทศนั้น ๆ<sup>(12)</sup> ในปัจจุบันประเทศไทยมีข้อมูล FRAX ที่สามารถใช้คำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้

ทั้งนี้หากพิจารณาเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจากคำแนะนำขององค์กรที่ตีพิมพ์แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน พบว่ามีรายละเอียดต่างกันบ้างเล็กน้อย ตัวอย่างเช่น ในคำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมูลนิธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564<sup>(11)</sup> หนึ่งในเกณฑ์ของการวินิจฉัยคือ ค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีความเสี่ยงของการเกิดกระดูกโดยใช้การคำนวณจาก FRAX แต่จะเลือกใช้เฉพาะความเสี่ยงจาก FRAX โดยยึดถือเฉพาะ ของ hip fracture >ร้อยละ 3 เท่านั้น (ไม่ใช่ใช้เกณฑ์ major osteoporotic fracture >ร้อยละ 20) ต่างกับคำแนะนำในต่างประเทศ เช่น american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology

clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 (AAACE/ACE 2020)<sup>(13)</sup> และ management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of the north american menopause society (NAMS 2021)<sup>(14)</sup> ที่แนะนำให้ใช้เกณฑ์ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักใน 10 ปีโดยใช้การคำนวณจาก FRAX อย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งไม่ว่าจะเป็นที่ major osteoporotic fracture หรือ hip fracture ก็ตาม นอกจากนี้ยังมีรายละเอียดปลีกย่อยที่แตกต่างบางประการของทั้ง NAMS 2021 และ AAACE/ACE 2020 เช่น NAMS 2021 กล่าวว่า การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนสามารถทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า BMD T-score อยู่ระหว่าง -1.0 ถึง -2.5 ร่วมกับมีกระดูกหักในหลายตำแหน่ง (แต่ไม่นับรวมกระดูกมือ เท้าและใบหน้า) ซึ่งใน AAACE/ACE 2020 ไม่ได้กล่าวไว้ในอีกทางหนึ่ง NAMS 2021 ไม่ได้แนะนำการใช้ค่า BMD T-score ที่ตำแหน่งตำแหน่ง 1/3 distal radius สำหรับการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนต่างจากใน AAACE/ACE 2020 ที่มีการพูดถึงการใช้กระดูกตำแหน่งดังกล่าว

สิ่งสำคัญในเวชปฏิบัติประการหนึ่ง คือ การที่ตรวจพบว่าค่า BMD T-score ต่ำ อาจไม่ได้เป็นจากโรคกระดูกพรุนเสมอไป ยังมีความผิดปกติ หรือ โรคบางชนิด ที่พยาธิกำเนิดและการรักษาแตกต่างไปจากโรคกระดูกพรุน แต่ทำให้ตรวจพบว่าค่า BMD ต่ำได้ เช่น ต่อมพาราไทรอย์ทำงานมากผิดปกติแบบปฐมภูมิ (primary hyperparathyroidism), chronic kidney disease mineral bone disease (CKD-MBD), osteomalacia, osteolytic bone lesions เป็นต้น โดยเฉพาะในรายที่มีประวัติ ปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือเจาะเลือดแล้วพบความผิดปกติ ให้ระมัดระวังว่าอาจมีโรคหรือพยาธิสภาพอื่น นอกจากนั้นการตรวจเพิ่มเติมอาจทำให้พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้สูญเสียเนื้อกระดูก ดังนั้นเมื่อพบค่า BMD T-score ต่ำ ก่อนให้การวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน ควรมีการส่งตรวจเพิ่มเติมก่อนเสมอ<sup>(13, 14)</sup> การส่งตรวจที่นอกเหนือจากการตรวจก่อนใช้ MHT ข้างต้น รวมถึง การตรวจ complete blood count (CBC), 25 hydroxy vitamin D, serum calcium, phosphate, albumin (เพื่อมาแปลผล calcium), parathyroid hormone (PTH), creatinine, alkaline phosphatase ในบางกรณีที่สงสัยพยาธิสภาพบางอย่าง อาจมีการส่งตรวจอื่น ๆ เช่น thyroid-stimulating hormone (TSH), 24-hour urinary calcium เป็นต้น<sup>(14)</sup>

## คำถามที่ 1 ทำไมต้องใช้ฮอร์โมนเพศในการรักษาโรคกระดูกพรุน?

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดชีวิต โดยในเด็กและวัยรุ่นเป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งขนาดและรูปร่างของกระดูก (modeling) ทำให้มีการขยายขนาดของกระดูกและร่างกาย การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้จะสมบูรณ์เมื่อสิ้นสุดของวัยรุ่นหนุ่มสาว ต่อจากนั้นจะมีกระบวนการที่เพิ่มความแข็งแรง (consolidation) อีกราว 5-10 ปีขึ้นกับตำแหน่งของกระดูกที่แตกต่างกันจนไปถึงจุดที่กระดูกมีความหนาแน่นมากที่สุดของชีวิต (peak adult bone mass) ซึ่งมักเป็นช่วงอายุวัยรุ่นตอนปลายหรืออายุยี่สิบต้น ๆ<sup>(13)</sup> ช่วงชีวิตหลังจากนั้นมีการกระบวนการสลายควบคู่ไปกับการสร้างกระดูก (bone remodeling หรือ turnover) ซึ่งจะเกิดไปตลอดช่วงชีวิตเพื่อซ่อมแซม microdamage และ microfracture ในเนื้อกระดูกเอง และเพื่อดำรงภาวะสมดุลของแคลเซียมในร่างกาย โดยอาศัยการทำงานของเซลล์ osteoclast ที่คอยสลายกระดูกและเซลล์ osteoblast ที่คอยทำหน้าที่สร้างกระดูกใหม่ โดยปกติมีหลายกลไกที่คอยควบคุม

การรักษาสมดุลระหว่างการสร้างและการสลายของกระดูก เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดูการลดระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีการสลายกระดูกเกิดขึ้นมากกว่าการสร้าง ทำให้เกิดการสูญเสียความหนาแน่นกระดูก เพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกพรุนและกระดูกหักตามมา

### กลไกที่เอสโตรเจนช่วยป้องกันการสลายกระดูกในสตรีวัยเจริญพันธุ์

การพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก osteoclast ต้องอาศัยการกระตุ้นจาก receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) ที่จะทำให้มีการพัฒนาและมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น mature osteoclast ที่จะสามารถย่อยสลายกระดูกได้ บทบาทของฮอร์โมนเอสโตรเจนจากรังไข่ของสตรีวัยเจริญพันธุ์คือ กระตุ้นให้ osteoblast สร้าง osteoprotegerin (OPG) ซึ่งเป็น antibodies ที่คอยไปทำลายและต้านการทำงานของ RANKL และยังยับยั้งการแสดงออกของ RANK (ซึ่งเป็นตัวรับของ RANKL) ดังนั้นในสตรีวัยเจริญพันธุ์ จึงมีการรักษาสมดุลของการสร้างและการสลายกระดูกที่เหมาะสม นอกจากนี้เชื่อว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนยังส่งผลต่อ proinflammatory cytokines เช่น IL-1, IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) และ prostaglandin E2 (PGE2) จึงมีผลในการลด osteoclast precursor บางการศึกษารายงานว่าเอสโตรเจนควบคุมการแสดงออกของ transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ซึ่งทำให้เกิด expression apoptosis ของ osteoclast<sup>(15)</sup> จากกลไกของฮอร์โมนเอสโตรเจนดังกล่าว เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลงอย่างมาก จึงทำให้เกิดการพัฒนาและเพิ่มการทำงานของ osteoclasts ทำให้มีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้าง การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่สามารถป้องกันการสูญเสียความหนาแน่นกระดูก หรือในบางกรณีอาจใช้เอสโตรเจนเป็นหนึ่งในการรักษาสตรีที่เป็นโรคกระดูกพรุน ดังจะได้กล่าวต่อไป

### ระดับการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกในสตรีวัยหมดระดู

การลดระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูส่งผลต่อกลไกการสลายกระดูกดังกล่าวข้างต้น โดยพบว่าการสูญเสียเนื้อกระดูกจะเกิดอย่างมากและรวดเร็วในช่วง 1-3 ปี ก่อนระดูครั้งสุดท้ายและเกิดอยู่ประมาณ 5-10 ปี ค่าเฉลี่ยการสูญเสียเนื้อกระดูกในช่วงดังกล่าวนี้คือประมาณร้อยละ 2 ต่อปี ดังนั้นการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกในช่วงนี้จะเกิดทั้งหมดราวร้อยละ 10-12<sup>(16)</sup> การสูญเสียมวลกระดูกนี้จะเกิดขึ้นในสตรีที่พอมมากกว่าอ้วน หลังจากช่วงอายุนี้ไปแล้ว การสูญเสียกระดูกจะเกิดในอัตราที่ช้าลงเหลือร้อยละ 0.5 ต่อปี โดยเป็นลักษณะที่สัมพันธ์กับอายุ (age-related bone loss) มีการคาดการณ์ว่าที่อายุ 80 ปี สตรีจะสูญเสียความหนาแน่นกระดูกไปร้อยละ 30 ของ peak bone mass<sup>(1, 17)</sup> ในสตรีวัยหมดระดู นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของความหนาแน่นกระดูกแล้ว ยังพบมีการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพของกระดูก (bone quality) รวมด้วย เช่น การเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างในระดับจุลภาค (microarchitecture) ของกระดูกทั้งในส่วน trabecular และส่วน cortical ซึ่งส่งผลต่อความเสี่ยงต่อกระดูกหักมากขึ้น นอกจากนี้ ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อกระดูกอีก เช่น ภาวะโภชนาการ ระดับวิตามินดีในร่างกาย การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ การใช้ยาบางชนิด หรือโรคบางอย่างซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการสูญเสียมวลกระดูกและเพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหัก การพลัดตก หกล้ม เป็นต้น<sup>(13, 14)</sup>

### การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศเพื่อป้องกัน และ/หรือ รักษาโรคกระดูกพรุน

จากกลไกการสูญเสียมวลกระดูกที่กล่าวข้างต้นที่พบว่าการลดลงของเอสโตรเจนเป็นสาเหตุหลักของการเกิดกระดูกพรุนและกระดูกหักในสตรีวัยหมดระดู ดังนั้นจึงมีข้อสนับสนุนให้นำฮอร์โมนเอสโตรเจนมาใช้เพื่อป้องกันและ/หรือรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดู แต่เนื่องจากแนวทางการใช้ยาเพื่อป้องกันมีความแตกต่างบางประการจากการใช้ยาเพื่อรักษากระดูกพรุน จึงขอแสดงข้อมูลพื้นฐานบางประการคือ

**การใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุน** หมายถึงการใช้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ในรายที่วินิจฉัยว่าเป็นกระดูกพรุนแล้ว การศึกษาในกรณีนี้จึงมักวัดผลหลัก (primary endpoint) จากอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักหลังการรักษา (fracture assessment)

**การใช้ยาป้องกันโรคกระดูกพรุน** หมายถึงการให้ยาเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุน ในรายที่ยังไม่ได้เป็นโรคนั้น การศึกษาในกรณีนี้จึงมักวัดผล BMD หลังได้รับการรักษา (BMD assessment)

### การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อการลดกระดูกหัก

ข้อมูลจากการวิเคราะห์แบบอภิมาน (meta analysis) ของการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเดี่ยว และฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน (progestin) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อกระดูกหัก ซึ่งข้อมูลส่วนสำคัญมาจากการศึกษา women's health initiative (WHI)<sup>(18, 19)</sup> พบว่าฮอร์โมนเพศสามารถลดความเสี่ยงของ vertebral fracture ได้ร้อยละ 34 เมื่อเทียบกับยาหลอก [hazard ratio (HR) 0.66, 95% confidence interval (CI), 0.49 to 0.89] ลดความเสี่ยงต่อ hip fractures (HR 0.71, 95% CI 0.52 to 0.98) และลดความเสี่ยงต่อ nonvertebral fractures (HR 0.79, 95% CI 0.70 to 0.90)<sup>(20)</sup>

พบว่าข้อมูลการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อลดกระดูกหักส่วนใหญ่ มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดกระดูกหัก<sup>(18, 19)</sup> แม้ว่าเคยมีการศึกษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง<sup>(21)</sup> แต่ก็เป็นการศึกษาที่เล็กกว่าและมีจำนวนการศึกษาน้อยกว่า ดังนั้น อาสาสมัครในการศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อกระดูกหักจึงมีความแตกต่างอาสาสมัครในการศึกษาของยารักษาโรคกระดูกพรุนชนิดอื่น ซึ่งมักทำในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก หรืออาจกล่าวได้ว่า ข้อมูลการลดกระดูกหักของการใช้ฮอร์โมนส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ที่ไม่ได้เป็นกระดูกพรุน (ไม่ใช่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาไม่ได้ยอมรับการใช้ฮอร์โมนเพศเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ประสิทธิภาพของฮอร์โมนต่อการลดกระดูกหักเป็นการศึกษาในขนาดมาตรฐานเท่านั้น (standard dose) ดังนั้นยังไม่มีการศึกษาที่แสดงผลลดกระดูกหักจากการใช้ยาฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดต่ำกว่ามาตรฐาน

### การศึกษาผลของฮอร์โมนเพศต่อการเพิ่มความหนาแน่นกระดูก

ผลในการเพิ่มความหนาแน่นกระดูกจากการใช้ฮอร์โมนเพศในขนาดมาตรฐาน ทั้งแบบรับประทานและแบบผ่านทางผิวหนังถูกพิสูจน์จากหลายการศึกษา<sup>(22-24)</sup> ตัวอย่างการศึกษาที่สำคัญคือ postmenopausal estrogen/progestin interventions trial (PEPI) พบว่าการใช้ conjugated equine

estrogens (CEE) 0.625 มก. อาจให้ร่วมกับ progestin คือ medroxyprogesterone acetate (MPA) หรือ micronized progesterone (MP) เป็นเวลา 3 ปี สามารถเพิ่ม LS BMD ได้ร้อยละ 3.5-5.0 และที่ hip BMD ร้อยละ 1.7<sup>(22)</sup> ในการศึกษา WHI อาสาสมัครที่ได้รับฮอร์โมน CEE 0.625 มก. ร่วมกับ MPA 2.5 มก. เป็นเวลา 5 ปีช่วยเพิ่ม LS และ TH BMD ได้ร้อยละ 4.5 และ 3.7 ตามลำดับ<sup>(18)</sup> นอกจากนี้ยังมีการวิเคราะห์แบบอภิมานจาก 57 การศึกษาที่ยืนยันผลดีของการใช้ฮอร์โมนเพศต่อการเพิ่ม BMD<sup>(25)</sup>

สำหรับประเด็นเรื่องขนาดของฮอร์โมนต่อการเปลี่ยนแปลงของ BMD มีการศึกษาที่ใช้ 17- $\beta$  estradiol ขนาด 0.25, 0.5 และ 1.0 มก. โดยพบว่าฮอร์โมนช่วยเพิ่ม LS BMD หลังได้ยา 2 ปีร้อยละ 0.4, 2.3 และ 2.7 ตามลำดับ<sup>(26)</sup> กล่าวคือ การตอบสนองของ BMD มีความสัมพันธ์กับขนาดของฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยพบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอาจให้ร่วมกับโปรเจสโตเจนที่ขนาดต่ำกว่าขนาดมาตรฐานช่วยเพิ่ม BMD ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังเพิ่ม BMD ได้น้อยกว่าการใช้ขนาดยามาตรฐาน<sup>(27, 28)</sup>

### ความแตกต่างของคำแนะนำ ในการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อรักษากระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดู

ดังที่กล่าวแล้วว่าข้อมูลของการใช้ฮอร์โมนเพศต่อการลดกระดูกหักส่วนใหญ่มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ทำให้องค์กรอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาไม่ได้ยอมรับการใช้ฮอร์โมนเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน แต่ยอมรับให้ใช้ฮอร์โมนสำหรับป้องกันโรคกระดูกพรุนและการสูญเสียเนื้อกระดูกในสตรีที่มีความเสี่ยง (prevention of bone loss and osteoporosis) โดยแนะนำให้ใช้ได้สตรีที่มีกระดูกบางและยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่เข้าได้กับการให้ยาเพื่อการรักษาโรคกระดูกพรุน<sup>(14)</sup>

แต่ในอีกทางหนึ่งมีคำแนะนำจาก the international menopause society (IMS) writing group ตีพิมพ์ข้อมูล 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy ว่าสามารถพิจารณาฮอร์โมนเป็นหนึ่งในทางเลือกอันดับแรก (first-line therapy) เพื่อใช้รักษาสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคกระดูกพรุนและมีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี (window of opportunity)<sup>(29)</sup> โดย IMS มีมุมมองว่าฮอร์โมนเพศมีประสิทธิภาพต่อการลดกระดูกหักแม้จะทำการศึกษาในคนที่ไม่ได้เป็นโรคกระดูกพรุน ดังนั้นจึงน่าจะมียาบทบาทในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง (เป็นโรคกระดูกพรุน) ได้ด้วย

ในประเทศไทย มีสูตินรีแพทย์และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการใช้ฮอร์โมน ใช้ฮอร์โมนเพศในการรักษาสตรีวัยหมดระดูที่เป็นโรคกระดูกพรุนเช่นกัน โดยนอกจากผลด้านกระดูก ผู้ใช้ฮอร์โมนอาจได้ประโยชน์ด้านอื่นด้วย เช่น ผลต่ออาการร้อนวูบวาบ อาการช่องคลอดแห้ง เป็นต้น นอกจากนี้สตรีวัยหมดระดูที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี (window of opportunity) ยังอาจได้รับประโยชน์ในด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดในบางการศึกษา<sup>(30)</sup> อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อเป็นการป้องกันโรคเรื้อรัง หรือ เพื่อป้องกันการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>(31)</sup>

กล่าวโดยสรุปคำถามที่ 1 เหตุผลที่ควรใช้ MHT ในการรักษากระดูกพรุน เนื่องจากกลไกการสูญเสียความหนาแน่นกระดูกสัมพันธ์อย่างมากกับระดับเอสโตรเจน การใช้เอสโตรเจนใน MHT จึงน่าจะเป็นการแก้ไขโดยตรงต่อกลไกดังกล่าว นอกจากนี้ การใช้ MHT มีข้อแตกต่างจากยารักษากระดูกพรุนอื่น ๆ คือ ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ในการรักษาอาการของสตรีวัยหมดระดู เช่น อาการร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง เป็นต้น

## คำถามที่ 2 ใครที่เหมาะสมกับการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อรักษากระดูกพรุน?

การใช้ MHT ควรอยู่ภายใต้ข้อบ่งชี้ มีการประเมินความเสี่ยง และต้องพิจารณาช่วงอายุที่เริ่มใช้ฮอร์โมน การตัดสินใจใช้ MHT ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกันของแพทย์และผู้รับบริการ ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในกรณีดังนี้<sup>(31)</sup>

1. อาการร้อนวูบวาบของสตรีวัยหมดระดู (vasomotor symptom)
2. อาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ (genitourinary symptom)
3. โรคหรือภาวะที่ทำให้ขาดเอสโตรเจนเร็วกว่าวัยอันควร (premature hypoestrogenism)
4. ป้องกันการสูญเสียมวลกระดูก (prevention of bone loss)

ที่น่าสังเกตก็คือ ข้อบ่งชี้ที่ 2 (อาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ) เป็นข้อบ่งชี้ที่ต้องการให้ฮอร์โมนออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ คือต้องการให้เอสโตรเจนส่งผลต่อช่องคลอด และ/หรือ ทางเดินปัสสาวะ โดยให้มีการดูดซึมเข้าสู่ส่วนอื่นของร่างกาย (systemic absorption) น้อยที่สุด เพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียง แต่ในกรณีข้อบ่งชี้อื่น ต้องการ systemic absorption เพื่อนำยาผ่านไปสู่อวัยวะเป้าหมาย คือ สมองส่วนที่ควบคุมอุณหภูมิ กระดูก ระบบหัวใจและหลอดเลือด ในข้อบ่งชี้ที่ 3 (โรคหรือภาวะที่ทำให้ขาดเอสโตรเจนเร็วกว่าวัยอันควร) ที่พบบ่อยในทางปฏิบัติได้แก่ premature ovarian insufficiency (POI) ซึ่งหมายถึงรังไข่หยุดทำงานในสตรีที่อายุน้อยกว่า 40 ปี, early menopause หมายถึง รังไข่หยุดทำงานในสตรีที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้เอง การผ่าตัด การฉายรังสี เป็นต้น<sup>(31)</sup>

การพิจารณา MHT ในเวชปฏิบัติ นอกจากข้อบ่งชี้ 4 ประการข้างต้นแล้ว ก่อนการตัดสินใจใช้ MHT แพทย์ควรระลึกว่าผู้ป่วยไม่ควรมียข้อบ่งห้ามของการใช้ นอกจากนี้ สิ่งสำคัญอีกประการหนึ่งที่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของการใช้ MHT คือ อายุของผู้ป่วยที่จะเริ่มใช้ โดยการเริ่ม MHT ควรทำในผู้ป่วยที่มีอายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปีตามหลักการของ window of opportunity หรือ timing hypothesis เนื่องจากหากเริ่ม MHT ในขณะที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีหรือหมดระดูมาเกินกว่า 10 ปี จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>(29-31)</sup>

## ข้อบ่งห้ามของการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู<sup>(32)</sup>

1. เลือดออกจากช่องคลอดที่ยังไม่ทราบสาเหตุ
2. ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม
3. ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งที่อุ้งกระดูกสันหลังด้วยฮอร์โมน estrogen เช่น มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก

4. กำลังเป็นหลอดเลือดดำอุดตัน ลิ่มเลือดที่ปอด หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้
5. กำลังเป็นโรคหลอดเลือดแดงเช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง หรือมีประวัติเป็นโรคเหล่านี้
6. เคยแพ้รุนแรงต่อส่วนผสมที่มีอยู่ในยาฮอร์โมน
7. มีโรคตับรุนแรง
8. เป็นโรคขาด protein C, protein S หรือ antithrombin deficiency หรือโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อหลอดเลือดอุดตัน
9. ทราบหรือสงสัยว่าตั้งครรภ์

นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้ฮอร์โมนในรายที่เป็น dementia, porphyria cutanea tarda, hypertriglyceridemia นอกจากนี้สตรีบางรายอาจกังวลความเป็นไปได้ในการกลับมากำเริบของโรคปวดศีรษะไมเกรน เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ เนื่องจกกล้ามเนื้อมดลูก<sup>(31)</sup>

### การเริ่มใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดูตามทฤษฎี window of opportunity หรือ timing hypothesis

แม้ว่า MHT มีประโยชน์ชัดเจนในการรักษาโรคกระดูกพรุน ความเสี่ยงและประเด็นความปลอดภัยที่สำคัญของ MHT คือ ความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จากในอดีตถึงปัจจุบัน มีหลักฐานที่ขัดแย้งกันในหลายการศึกษา เหตุผลสำคัญที่ข้อมูลต่างกันเนื่องจาก อาสาสมัครในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันมาก โดยเฉพาะอายุของอาสาสมัคร กล่าวคือ อายุเป็นตัวบ่งบอกถึงภาวะของเส้นเลือด โดยเฉพาะเส้นเลือดโคโรนารีว่ามีระดับการเกิด subclinical atherosclerosis (ระยะที่ยังไม่มีอาการของ atherosclerosis) ว่ามากน้อยเพียงใด หากอาสาสมัครมีอายุน้อย (เส้นเลือดมักจะยังดีและไม่มี complicated atherosclerotic plaques) การได้รับ MHT ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยง<sup>(33)</sup> หรืออาจช่วยลดความเสี่ยง<sup>(34, 35)</sup> ต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในทางตรงกันข้ามหากเริ่มใช้ MHT ในสตรีที่อายุเกิน 60 ปี หรือหมดระดูมานานเกิน 10 ปี ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมักจะมี complicated atherosclerotic plaques ในเส้นเลือดโคโรนารีแล้ว การใช้ MHT จะทำให้ความเสี่ยงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น<sup>(35, 36)</sup>

กล่าวโดยสรุป คำถามที่ 2 การตอบคำถามที่ว่า ใครที่เหมาะสมกับการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน? คือ ผู้ที่มีข้อบ่งชี้อย่างน้อยหนึ่งข้อ เช่น ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน อย่างไรก็ตาม ต้องพิจารณาก่อนว่าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามของการใช้ MHT และการเริ่มใช้ MHT ควรอยู่ใน window of opportunity กล่าวคือ อายุไม่เกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด MHT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

### คำถามที่ 3 มีวิธีการเลือกใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อการรักษาโรคกระดูกพรุนอย่างไร?

#### การประเมินก่อนการรักษาด้วยฮอร์โมนวัยหมดระดู

นอกจากการทบทวนว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ ไม่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมน และอายุอยู่ในช่วง window of opportunity แพทย์ควรซักประวัติอาการ ตรวจร่างกาย ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและตรวจพิเศษอื่น เพื่อพิจารณาสูตร ชนิด ขนาด วิธีการบริหารยาที่เหมาะสม ร่วมกับคำนึงถึงความต้องการของผู้ป่วยและราคา

ยาร่วมด้วย จากเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ไม่พบว่ามีฮอร์โมนแบบใดที่ดีที่สุดสำหรับสตรีทุกราย แต่ควรพิจารณาจากโรคประจำตัว ความเสี่ยงของผู้ป่วย และเลือกให้ยาที่เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป (individualized approach)

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู

การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างอาจทำให้แพทย์ได้ข้อมูลเพิ่มเติมและทำให้เลือกใช้หรือหลีกเลี่ยงยาบางชนิด และจะทำให้ตัดสินใจใช้ยาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้น การพิจารณาส่งตรวจควรพิจารณาตามอายุ โรคประจำตัวและอาการของผู้ป่วย โดยทั่วไปอาจพิจารณาในการส่งตรวจเบื้องต้นดังนี้

Complete blood count (CBC)

Lipid profile

Plasma glucose

Hepatic and renal function

Cervical cancer screening

การตรวจเอ็กซเรย์เต้านม (mammography) ตามข้อบ่งชี้และอายุที่แนะนำ

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเชิงกรานหากสงสัยพยาธิสภาพ

การตรวจระดับฮอร์โมน FSH, estradiol ในเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในกรณี premature ovarian insufficiency (POI) หากเป็นการเข้าวัยหมดระดูตามธรรมชาติ ไม่จำเป็นต้องตรวจ

นอกจากนี้ ยังมีการตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่หาสาเหตุ หรือปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ดังกล่าวไปแล้ว คือ 25-hydroxy vitamin D, serum calcium, phosphate, albumin (เพื่อมาแปลผล calcium), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase ในบางกรณีที่สงสัยพยาธิสภาพบางอย่าง อาจมีการส่งตรวจอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น TSH, 24-hour urinary calcium เป็นต้น<sup>(14)</sup>

### การเลือกสูตร ขนาด และช่องทางการให้ยาฮอร์โมนในวัยหมดระดู

#### 1. สูตรยา (formulation)

##### 1.1 ชนิดของฮอร์โมนเอสโตรเจน

จุดมุ่งหมายของ MHT คือต้องการผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่ออวัยวะเป้าหมายเพื่อให้เกิดผลการรักษาต่าง ๆ ตามที่ต้องการ ส่วนการให้ฮอร์โมนโพรเจสตोजิน (progestogen) มีวัตถุประสงค์หลักเพียงเพื่อป้องกันการเกิด endometrial hyperplasia หรือ endometrial cancer จากการกระตุ้นของฮอร์โมนเอสโตรเจนเท่านั้น<sup>(37)</sup> ดังนั้นหากไม่มีมดลูกแล้ว เช่น สตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกออกและมีข้อบ่งชี้ของ MHT จึงควรเลือกใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงตัวเดียว ยกเว้นในบางกรณี เช่น ผู้ที่มีเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) หรือในรายที่ตัดมดลูกแบบบางส่วน (subtotal หรือ supracervical hysterectomy) หากต้องใช้ MHT ควรเลือกเป็นสูตรที่มีทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสตोजิน

ฮอร์โมนเอสโตรเจนสำหรับวัยหมดระดูที่นิยมใช้มากในทางเวชปฏิบัติ คือ 17 $\beta$ -estradiol, estradiol valerate และ CEE ที่ได้มาจากปัสสาวะม้าที่ตั้งครรภ์ (ปัจจุบัน CEE ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว) ในอดีต

มีการใช้ CEE เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา ส่วนประกอบหลักของ CEE คือ estrone sulfate ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่าฮอร์โมน estradiol มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ CEE และฮอร์โมน estradiol ไม่มีความแตกต่างกันในด้านการรักษาอาการร้อนวูบวาบ<sup>(38)</sup> ในด้านผลข้างเคียงมีข้อมูลแตกต่างไม่ชัดเจน แต่ CEE มีผลต่อการสร้างโปรตีนจากตับมากกว่า<sup>(39)</sup> พบว่าฮอร์โมน estradiol มีผลในด้านคลายความกังวล (anxiolytic) และลดอาการซึมเศร้า (antidepressant) ได้ดีกว่า<sup>(40)</sup> ในขณะนี้ประเทศไทยไม่มี CEE จำหน่าย แต่มี conjugated estrogen (CE) ซึ่งผลิตโดยสารตั้งต้นมาจากพืช ไม่ได้สกัดจากปัสสาวะม้า ตั้งครรภ์แบบ CEE อย่างไรก็ตามเนื่องจากหลักฐานทางการแพทย์ที่ศึกษาโดยใช้ CE มีไม่มาก ในหลายโรงพยาบาลหรือแพทย์หลายท่านจึงไม่นิยมนำ CE มาใช้ในเวชปฏิบัติ

## 1.2 ชนิดของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน

คำว่าโปรเจสโตเจน เป็นชื่อรวมที่หมายถึงสารกลุ่มสเตียรอยด์ที่จับแล้วออกฤทธิ์กระตุ้นต่อตัวรับของฮอร์โมน progesterone (progesterone receptor) โดยฮอร์โมนโปรเจสโตเจน นี้แบ่งออกได้เป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือ progesterone ที่มีสูตรโครงสร้างเหมือนกับฮอร์โมนที่ร่างกายสร้าง และกลุ่มที่สองคือ progestin ที่หมายถึง ฮอร์โมนโปรเจสโตเจนที่ได้จากการสังเคราะห์ ข้อบ่งชี้ของการใช้ฮอร์โมนโปรเจสโตเจนใน MHT คือ เพื่อป้องกันการเกิด endometrial hyperplasia หรือ endometrial cancer ดังที่กล่าวไปแล้ว ในทางเวชปฏิบัติ มีการเลือกใช้โปรเจสโตเจน ในสูตรยา MHT อย่างหลากหลาย

ข้อมูลการศึกษา WHI ที่ติดตามผู้ป่วยหลังจากยุติการศึกษาไปแล้ว พบอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้ CEE ร่วมกับ MPA เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ในกลุ่มที่ได้รับ CEE อย่างเดียวซึ่งเป็นสตรีวัยหมดระดูที่ตัดมดลูกแล้วกลับพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(41)</sup> ในการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational studies) พบว่าชนิดของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน อาจมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมแตกต่างกัน โดยพบว่าฮอร์โมน progesterone และ dydrogesterone มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่าฮอร์โมน progestin ตัวอื่น ๆ<sup>(42, 43)</sup>

ฮอร์โมนในกลุ่มโปรเจสโตเจน มีคุณสมบัติเฉพาะตัวแตกต่างกันไปตามโครงสร้าง นอกจากการจับกับตัวรับของฮอร์โมน progesterone เองแล้ว ยาหลายตัวยังสามารถจับกับตัวรับของฮอร์โมนอื่น โดยเฉพาะ androgen, mineralocorticoid และ glucocorticoid receptor ทำให้การใช้ฮอร์โมนโปรเจสโตเจน อาจเกิดผลต่อตัวรับต่าง ๆ เหล่านั้นได้ด้วย<sup>(44, 45)</sup> ดังนั้นการเลือกใช้ยาตัวใดควรพิจารณาให้เหมาะสมในผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป (individualized approach) โดยพิจารณาจากโรคประจำตัว ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ชนิดของยาที่มีใช้ในทางเวชปฏิบัติ ราคา และความต้องการของผู้ป่วย

ในประเทศไทยมีฮอร์โมนโปรเจสโตเจน ที่นำมาใช้ในวัยหมดระดูหลายชนิด ทั้งแบบแยกเม็ดเป็นฮอร์โมนโปรเจสโตเจนเดี่ยว ได้แก่ MP, MPA, norethindrone acetate (NETA), dydrogesterone หรือชนิดที่ผสมรวมในเม็ดร่วมกับฮอร์โมนเอสโตรเจน ได้แก่ NETA, drospirenone, norgestrel, cyproterone acetate (CPA) และ dydrogesterone ดังนั้นหากแพทย์มีความรู้ถึงคุณสมบัติของฮอร์โมนโปรเจสโตเจน แต่ละตัว จะทำให้เลือกใช้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายได้

MPA เป็นยาที่มีมายาวนาน การศึกษาใหญ่ในสหรัฐอเมริกา เช่น WHI เลือกใช้ยาชนิดนี้ MPA

สามารถกระตุ้นตัวรับของ glucocorticoid และอาจสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม จากการศึกษา WHI ดังกล่าวข้างต้น ทำให้ความนิยมในปัจจุบันลดลง<sup>(46)</sup> อย่างไรก็ตาม MPA เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของไทย ทำให้ยังมีการใช้ในทางปฏิบัติ NETA ในอดีตได้รับความนิยมมากในยุโรปบางประเทศ NETA มีฤทธิ์ของฮอร์โมน androgen และ estrogen<sup>(39, 45)</sup> ทำให้แพทย์บางท่านเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหา sexual libido ลดลงร่วมด้วย ยา drospirenone และ CPA ต่างก็มีฤทธิ์ต้าน androgen<sup>(39, 45)</sup> แต่ drospirenone มีฤทธิ์ต้านต่อ mineralocorticoid ร่วมด้วย ยา dydrogesterone ไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อตัวรับ mineralocorticoid, glucocorticoid และ androgen<sup>(39, 45)</sup>

ในต่างประเทศมีการนำ CEE ผสมกับยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) ชื่อ bazedoxifene ซึ่งเรียกว่ายากลุ่ม tissue-selective estrogen complex (TSEC) โดยมีแนวคิดการนำ bazedoxifene มาใช้แทน progestin เพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้ progestin โดย TSEC นี้สามารถใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบและป้องกันการสูญเสียกระดูกได้<sup>(31)</sup> อย่างไรก็ตาม ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

## 2. ขนาดยาฮอร์โมน (dosing)

### 2.1 ขนาดยาเอสโตรเจน

หากการใช้ MHT เป็นไปเพื่อการรักษาอาการของวัยหมดระดู แนวคิดการใช้ยาขนาดต่ำที่สุดเพื่อให้บรรลุเป้าหมาย (lowest, effective dose of systemic MHT) นับเป็นหลักการที่ควรยึดถือในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม หากใช้ฮอร์โมนบางกรณี เช่น ในผู้ป่วย POI การใช้ฮอร์โมนไม่ได้มุ่งหวังเพียงเพื่อบรรเทาอาการ แต่เป็นการให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับของฮอร์โมน estradiol ในเลือดใกล้เคียงกับสตรีวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นขนาดของฮอร์โมน เอสโตรเจนที่แนะนำจึงมักสูงกว่าขนาดที่ใช้ในสตรีวัยหมดระดูทั่วไป<sup>(47)</sup>

คำจำกัดความของ ขนาดมาตรฐานของฮอร์โมน MHT มีการตีความแตกต่างกันออกไป ในสหรัฐอเมริกา มักยึดขนาด estradiol 1 มก. เป็นขนาดมาตรฐาน แต่ใน IMS แนะนำว่า estradiol 2 มก. เป็นขนาดยามาตรฐาน<sup>(47, 48)</sup> ในประเทศไทยพบมีความแตกต่างของแพทย์แต่ละท่าน การเลือกขนาดของเอสโตรเจน จึงควรพิจารณาจากข้อมูลทางเวชศาสตร์เชิงประจักษ์ในปัจจุบันและวัตถุประสงค์ของการใช้ฮอร์โมนในสตรีแต่ละราย

### 2.2 ขนาดยาโปรเจสโตเจน

ขนาดของยาโปรเจสโตเจน มีความสำคัญในการป้องกันผนังมดลูก โดยขนาดยาและจำนวนวันที่ได้รับยา มีผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิด endometrial hyperplasia และ/หรือ endometrial cancer หากใช้ขนาดของเอสโตรเจนสูงขึ้นควรมีการเพิ่มขนาดยาโปรเจสโตเจนให้สูงพอจะป้องกันผนังมดลูกด้วย<sup>(47)</sup> อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนมีความเห็นว่า คำแนะนำในกรณีขนาดยาโปรเจสโตเจนที่สูงขึ้นนี้ มักเป็นคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญมากกว่าจะเป็นข้อมูลจากการศึกษาโดยตรง

โดยทั่วไปหากใช้ยาแบบ cyclic regimen แนะนำให้ใช้โปรเจสโตเจน อย่างน้อย 12 วัน/เดือน และขนาดของยาโปรเจสโตเจนต่อเม็ดมักจะสูงกว่าขนาดยาที่ใช้แบบ continuous regimen อย่างไรก็ตาม หากคำนวณขนาดยาโปรเจสโตเจนต่อเดือน จะได้ total dose ของโปรเจสโตเจน ของทั้ง cyclic และ continuous regimen ที่ใกล้เคียงกัน

### 3. การพิจารณาว่าจะใช้ฮอร์โมนแบบ cyclic regimen หรือแบบ continuous regimen

ดังที่กล่าวแล้วว่ากรณีตัดมดลูกแล้วควรให้ MHT แบบฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดียว เนื่องจากการใช้ โพรเจสโตเจน อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อผลข้างเคียง เช่น อึดแน่นท้อง น้ำหนักขึ้น บวม อารมณ์เปลี่ยนแปลง คัดเต้านมและอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมสูงกว่า แต่หากผู้ป่วยยังมีมดลูก การให้ MHT จำเป็นต้องใช้ เอสโตรเจนร่วมกับโพรเจสโตเจน (combined MHT) ในกรณี combined MHT ยังสามารถจำแนกได้เป็นสองแบบหลักคือ<sup>(49)</sup>

#### 3.1 Sequential-combined regimen

เป็นสูตร MHT ที่ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเดียวก่อนเป็นระยะเวลาหนึ่ง (เช่น 11-15 วัน) จากนั้นจึงตามด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนควบคู่กับโพรเจสโตเจน การให้ฮอร์โมนลักษณะนี้จะมีช่วงเวลาที่หยุดโพรเจสโตเจนช่วงหนึ่ง ซึ่งจะทำให้มีเลือดออกจากช่องคลอดในช่วงเวลานั้น สูตรนี้เหมาะในผู้ที่เป็น perimenopause และผู้ที่หมดระดูมาไม่เกิน 1-2 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจยังมีการทำงานของรังไข่และยังมีการสร้างฮอร์โมนได้บ้าง ดังนั้นการใช้สูตรที่ยังมีเลือดออกตามรอบยาจึงช่วยลดโอกาสเลือดออกผิดปกติ แต่หากเลือกใช้ continuous-combined regimen ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกผิดปกติจากการใช้ MHT จากประสบการณ์ของผู้เขียนและแพทย์อาวุโสหลายท่านแนะนำให้ใช้ยา sequential-combined regimen ในสตรีที่หมดระดูมาไม่เกิน 1-2 ปี โดยควรเริ่มยาเม็ดแรกให้ตรงกับรอบระดูเดิมของผู้ป่วยเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่ออาการเลือดออกผิดปกติ หากเลือกใช้ sequential-combined regimen ควรใช้โพรเจสโตเจนอย่างน้อย 10 วัน/เดือน (แนะนำ 12-14 วัน/เดือน) เพื่อลดความเสี่ยงต่อการกระตุ้นผนังมดลูก<sup>(47-49)</sup>

#### 3.2 Continuous-combined regimen

คือการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนควบคู่ไปกับโพรเจสโตเจนทุกวัน การใช้ยาแบบนี้จะไม่มีช่วงที่ฮอร์โมนต่ำลงจนมีการลอกของผนังมดลูก ผู้ป่วยจึงไม่มีเลือดออกจากการใช้ยาสูตรนี้ การใช้ continuous-combined regimen เหมาะในสตรีที่หมดระดูมาแล้วเกินกว่า 1-2 ปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักชินกับการไม่มีระดูแล้ว<sup>(49)</sup>

ในช่วง 6 เดือนแรกหลังเริ่ม MHT ผู้ป่วยอาจมีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดได้บ้างเล็กน้อย ดังนั้นหากไม่มีความเสี่ยงอื่น อาจใช้วิธีเฝ้าติดตามและสังเกตอาการ อย่างไรก็ตามหากเลือดออกปริมาณมาก เลือดไม่หยุดเอง หรือเลือดเริ่มออกหลังจากเริ่มใช้ฮอร์โมนมาเกิน 6 เดือนควรทำการประเมินสาเหตุของเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดนั้น เช่น การคลื่นเสียงความถี่สูงเชิงกรานและการตรวจชิ้นเนื้อในโพรงมดลูก<sup>(49)</sup>

### 4. ช่องทางการบริหารยา (route of administration)

#### 4.1 ช่องทางการบริหารยาเอสโตรเจนและผลต่อร่างกาย

ฮอร์โมนเอสโตรเจนแบบทั่วร่างกาย (systemic estrogen) ในต่างประเทศมีรูปแบบการบริหารยาหลายชนิด ทั้งยารับประทาน ยาที่ให้ผ่านทางผิวหนัง สเปรย์และยาที่ให้ผ่านทางช่องคลอด สำหรับในประเทศไทยมี ฮอร์โมนเอสโตรเจนแบบทั่วร่างกายสำหรับวัยหมดระดูเพียงสองช่องทาง คือ ชนิดรับประทานและชนิดผ่านทางผิวหนัง ฮอร์โมน  $17\beta$ -estradiol และ estradiol valerate (estradiol valerate จะถูกเปลี่ยนในร่างกายไปเป็น  $17\beta$ -estradiol ในร่างกาย) ชนิดรับประทานที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีขนาดเม็ดละ 1 และ 2 มก. การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังมีสองชนิดย่อย คือ ชนิดแผ่นแปะและ

ชนิดเจล การให้ฮอร์โมนผ่านทางผิวหนังมีข้อดีที่แตกต่างจากชนิดรับประทานบางประการ เนื่องจากฮอร์โมนเอสโตรเจนทางผิวหนังจะไม่มีกระบวนการทำงานของตับ ต่างจากการใช้ฮอร์โมนแบบรับประทานที่มีเหตุการณ์ที่เรียกว่าการเกิด first pass hepatic effect โดยเหตุการณ์นี้ส่งผลทางเภสัชพลศาสตร์ต่อร่างกายในหลายด้าน การใช้ฮอร์โมนชนิดรับประทานอาจก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อโรคลิ่มเลือดอุดตันสูงกว่าเนื่องจากส่งผลต่อโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด เกิดการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ทำให้มีการการสร้าง angiotensin และ aldosterone ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นและมีการคั่งน้ำกลับมากกว่า กระตุ้นให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่าการใช้ฮอร์โมนผ่านทางผิวหนัง<sup>(39)</sup> นอกจากนี้การให้ยารับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจนยังทำให้ตับสร้าง sex hormone-binding globulin (SHBG) สูงขึ้น ระดับ SHBG ที่สูงขึ้นนี้จะไปจับกับ androgen อิสระ (free androgen) ให้กลายเป็น bound form ซึ่งไม่ออกฤทธิ์ ดังนั้นในกรณีผู้ป่วยมีปัญหาเรื่อง hypoactive sexual desire disorder อยู่แล้ว หากได้รับประทานฮอร์โมนเอสโตรเจน ในบางรายอาจทำให้ hypoactive sexual desire disorder มีอาการรุนแรงมากขึ้น<sup>(39, 50)</sup> ดังนั้นหากพบผู้ป่วยในเวชปฏิบัติที่มีความเสี่ยงหรือมีภาวะต่าง ๆ ดังที่กล่าวมา การเลือกใช้ฮอร์โมน estrogen ผ่านทางผิวหนังน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าชนิดรับประทาน

นอกจากเรื่องคุณสมบัติที่ต่างกันของช่องทางการบริหารยาต่อเภสัชพลศาสตร์ที่กล่าวไปแล้ว การศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์พบว่า การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนผ่านทางผิวหนังจะทำให้ระดับของ estradiol ในเลือดมีระดับคงที่กว่าการใช้ยาแบบรับประทาน<sup>(39)</sup> ตัวอย่างทางเวชปฏิบัติที่ผู้ป่วยมีปัญหาการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงของระดับยา การใช้ยาที่ระดับในเลือดคงที่มากกว่า คือ การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทางผิวหนังจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่เหมาะสม

ในประเทศไทยมีผลิตภัณฑ์ 17 $\beta$ -estradiol ใน MHT แบบผ่านทางผิวหนัง 2 ชนิด คือ ชนิดเจลและชนิดแผ่นแปะผิวหนัง การใช้ MHT ชนิดผ่านทางผิวหนังแบบเจลให้ทาทุกวัน วันละ 1 ครั้งก่อนนอน ส่วน MHT ชนิดแผ่นแปะให้แปะค้างไว้ที่บริเวณผิวหนัง โดยทำการเปลี่ยนแผ่นแปะทุก ๆ 7 วัน (สัปดาห์ละ 1 ครั้ง)

### ฮอร์โมน 17 $\beta$ -estradiol ชนิดแผ่นแปะ

การใช้ 17 $\beta$ -estradiol ชนิดแผ่นแปะ ให้แปะค้างไว้ที่บริเวณผิวหนัง โดยตำแหน่งที่เหมาะสมแนะนำที่ช่องท้องส่วนล่างหรือบั้นท้าย ไม่ควรแปะที่เต้านมหรือบริเวณที่มีการเสียดสีกับเสื้อผ้าเช่น ที่รอบสะโพก ผิวหนังที่มีขนเยอะและที่มีรอยหยักของผิวหนังมาก ๆ โดยทำการเปลี่ยนแผ่นทุก ๆ 7 วัน เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในระดับเป้าหมาย ในประเทศไทยมี 17 $\beta$ -estradiol แผ่นแปะเฉพาะขนาด 50 ไมโครกรัม/24 ชั่วโมง ข้อควรระวังของฮอร์โมน 17 $\beta$ -estradiol ชนิดแผ่นแปะ คือ อาจทำให้ระคายเคืองผิวหนัง เนื่องจากต้องแปะไว้ตลอด 7 วัน หรือมีการหลุดลอกของแผ่นยา โดยเฉพาะในกรณีที่มีเหงื่อ อากาศร้อน เป็นต้น

### ฮอร์โมน 17 $\beta$ -estradiol ชนิดเจลทาผิวหนัง

มีวิธีการใช้แตกต่างไปจากแบบแผ่นแปะ กล่าวคือต้องทาเจลทุกวัน ๆ ละ 1 ครั้ง หลีกเลี่ยงการใช้เจลบริเวณเต้านม และบริเวณที่เป็นเย็บ เช่น ที่อวัยวะเพศ สามารถเลือกทาเจลที่บริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น ต้นขา หน้าท้อง ต้นแขน เป็นต้น ในประเทศไทยมียาฮอร์โมน 0.06% 17 $\beta$ -estradiol อยู่ 2 ชนิด คือ 0.06% 17 $\beta$ -estradiol ที่เป็นชนิดหลอดบีบ และชนิดขวดปั๊ม เมื่อใช้ยาชนิดหลอดบีบขนาด 2.5 ก. (เท่ากับ

หนึ่งไม้วาง) จะได้ตัวยา estradiol 1.5 มก. แต่หากเป็นชนิดขวดบีบ การบีบขวดหนึ่งครั้งจะได้ตัวยาเป็นครั้งหนึ่งของหนึ่งไม้วางของหลอดบีบ นั่นคือหนึ่งบีบจะได้ตัวยา estradiol 0.75 มก. หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือสองบีบจะได้ยาเท่ากับหนึ่งไม้วางของหลอดบีบ

นอกจากนี้ ในประเทศไทยยังมี 0.1% 17 $\beta$ -estradiol ชนิดเจลแบบเป็นซองใช้ทาทุกวัน วันละหนึ่งครั้ง แนะนำให้ทาที่บริเวณต้นขา โดยทาสลับต้นขาข้างซ้ายและขวา ยารูปแบบซองที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ 1 ก. ของยา มี 17 $\beta$ -estradiol ปริมาณ 1 มก.

### ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอด

ผลิตภัณฑ์ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอดที่มีในประเทศไทย ใช้สำหรับอาการทางช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะ เช่น อาการแห้ง คันช่องคลอด เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ตกขาว ระคายเคืองติดเชื้อในช่องคลอด ฮอร์โมนรูปแบบนี้ เป็นยาขนาดต่ำและมีการดูดซึมของฮอร์โมนเข้าสู่ระบบไหลเวียนและอวัยวะอื่นน้อยมาก จึงไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคกระดูกพรุน<sup>(51-53)</sup> ในปัจจุบันเอสโตรเจนเฉพาะที่แบบให้ทางช่องคลอดในประเทศไทย มีผลิตภัณฑ์เพียง 1 ชนิด โดยเป็น estriol (E3) ขนาดต่ำเพียง 0.03 มก. ร่วมกับ probiotic

## 4.2 ช่องทางการบริหารยาโปรเจสโตเจน

ชนิดและช่องทางการบริหารยาโปรเจสโตเจนสำหรับสตรีวัยหมดระดูในต่างประเทศมีหลายรูปแบบ การเลือกใช้ยาควรพิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย คำแนะนำการใช้ฮอร์โมนวัยหมดระดูในระดับนานาชาติไม่ได้กำหนดชัดเจนว่าควรเลือกใช้โปรเจสโตเจนชนิดและช่องทางใด ยาโปรเจสโตเจนที่มีใช้ใน MHT ในประเทศไทยเป็นแบบรับประทานทั้งหมด ยกเว้น micronized progesterone ที่สามารถใช้ได้ทั้งแบบรับประทานและสอดทางช่องคลอด โดยการใช้ micronized progesterone ทางช่องคลอดสำหรับ MHT นี้ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาในบางประเทศ

จากการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบร่วมกับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นต่อการใช้ micronized progesterone ไว้ว่า อาจพิจารณาใช้ micronized progesterone แบบรับประทาน หรือใช้ micronized progesterone ทางช่องคลอดใน MHT เพื่อลดความเสี่ยงต่อผนังมดลูก แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้ micronized progesterone ชนิดผ่านทางผิวหนังใน MHT<sup>(54,55)</sup> ซึ่งแตกต่างจากการใช้ progestin ผ่านทางผิวหนังบางชนิดซึ่งมีจำหน่ายในต่างประเทศ สาเหตุที่ไม่แนะนำการใช้ progesterone ชนิดผ่านทางผิวหนัง เนื่องจากยังมีข้อมูลเรื่องการป้องกันผนังมดลูกอย่างจำกัดและ progesterone อาจถูกเอนไซม์ที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงไปเป็นเมทาโบไลต์ที่มีฤทธิ์อ่อนกว่า

Progestin อีกรูปแบบหนึ่งที่มีในหลายประเทศรวมถึงในไทย โดยถูกออกแบบมาเพื่อใช้คุมกำเนิดและรักษาประจำเดือนออกมาก คือ levonorgestrel-intrauterine system (LNG-IUS) ในบางกรณีที่สตรีวัย perimenopause ที่ต้องการคุมกำเนิดพร้อมไปกับการใช้ MHT อาจเลือกใช้ LNG-IUS ร่วมกับเอสโตรเจนแบบรับประทานหรือผ่านทางผิวหนัง ซึ่งทำให้ได้ประโยชน์ทั้งการป้องกันผนังมดลูกและคุมกำเนิดได้ในคราวเดียวกัน

## 5. ระยะเวลาที่ใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู (duration of menopausal hormone treatment)

ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่า หลักการใช้ MHT ขนาดต่ำและเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุด เป็นแนวคิดที่เหมาะสมกับการรักษาอาการในสตรีวัยหมดระดู แนวคิดดังกล่าวนี้ อาจไม่เหมาะสมในบางกรณีเช่น กรณีใช้ MHT ในรายที่เป็น POI โดยกรณี POI นี้มีเป้าหมายของการใช้ MHT ทำเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนใกล้เคียงกับสตรีวัยเจริญพันธุ์ทั่วไป ยิ่งไปกว่านั้น ระยะเวลาที่ให้ MHT มักยาวนานไปจนถึงอายุเฉลี่ยของประชากรทั่วไปที่หมดระดู คือที่อายุประมาณ 50 ปี ดังนั้นในสตรีบางรายอาจได้รับ MHT อย่างยาวนานขึ้นกับอายุที่ได้รับการวินิจฉัย POI ในทางปฏิบัติ ควรมีการนัดตรวจติดตามสตรีที่ได้รับ MHT อย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยระยะเวลาที่ใช้ MHT ควรพิจารณาจากข้อบ่งชี้ที่เริ่มใช้ยาและความเสี่ยงของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงไปได้ขณะที่มีการใช้ MHT หากหมดข้อบ่งชี้ของการใช้ยาหรือพบว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นสูงกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ ควรพิจารณายุติการใช้ MHT

จากประสบการณ์ในทางเวชปฏิบัติของผู้เขียน พบว่าหลายครั้งที่แพทย์อาจสับสนถึงตัวเลขอายุ 60 หรือ 65 ปี โดยเข้าใจว่าอายุ 60-65 ปีเป็นจุดที่ห้ามใช้ MHT ต่อเนื่องในกรณีที่ใช้มาแล้ว ซึ่งเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนและสับสนกับแนวคิด window of opportunity ที่กล่าวข้างต้น หากเป็นการใช้ยาต่อเนื่องมาก่อน (ไม่ใช่เริ่มการใช้ยา) และแพทย์เห็นว่าประโยชน์จากการใช้ยายังมากกว่าโทษ สามารถเลือกใช้ฮอร์โมนต่อเนื่องได้ โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาที่อายุ 60-65 ปีเป็นกิจวัตรในสตรีทุกราย<sup>(31)</sup>

## 6. การหยุดยาฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู

ในสตรีรายที่มีอาการร้อนวูบวาบ พบว่าการหยุดใช้ MHT ทำให้เกิดการเป็นซ้ำของอาการวัยหมดระดู ได้ราวร้อยละ 25-50<sup>(31)</sup> ดังนั้นจึงมีการศึกษาที่เปรียบเทียบวิธีการค่อย ๆ ลดยา (gradual discontinuation) เทียบกับการหยุดยาแบบฉับพลัน (abrupt cessation) แต่ก็ไม่พบว่าการหยุดยาแบบค่อย ๆ ลดยามีประโยชน์แตกต่างการหยุดแบบฉับพลัน ทั้งในด้านอัตราและความรุนแรงของการเป็นซ้ำของอาการวัยหมดระดู ดังนั้นในคำแนะนำการใช้ MHT จึงไม่ได้ให้คำแนะนำที่จำเพาะสำหรับวิธีการหยุดยา<sup>(31)</sup> อย่างไรก็ตาม ตำราทางฮอร์โมน แพทย์อาวุโสหลายท่านและตัวผู้เขียนเองมักเลือกใช้วิธีค่อย ๆ ลดยาลง ในกรณีที่สามารถแบ่งขนาดยาลงได้ เพื่อให้ร่างกายปรับและคุ้นเคยกับระดับฮอร์โมนที่ลดลงอย่างช้า ๆ แล้วจึงหยุดยาในที่สุด

### Tibolone

ในประเทศไทยมียาที่ออกฤทธิ์คล้ายกับ MHT แต่ไม่ใช่ฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือ โพรเจสเตอโรนโดยตรง คือ tibolone โดยยาชนิดนี้ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม selective tissue estrogenic activity regulator (STEAR) โดยสามารถใช้รักษาผู้ที่มีอาการร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง และใช้ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน tibolone มีใช้ในหลายประเทศแถบยุโรป รวมถึงประเทศไทย แต่ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา เมื่อรับประทาน tibolone เอนไซม์ในลำไส้และตับจะเปลี่ยน tibolone ไปเป็นเมทาโบไลต์ 3 ตัว คือ  $3\alpha$ -OH-tibolone,  $3\beta$ -OH-tibolone และ delta 4-isomer tibolone โดยที่  $3\alpha$ -OH-tibolone และ  $3\beta$ -OH-tibolone สามารถจับและออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogenic activity) ส่วนเมทาโบไลต์ตัวที่สามคือ delta 4-isomer tibolone สามารถจับและกระตุ้นตัวรับของฮอร์โมน androgen และ progesterone (androgenic และ progestogenic activities) การที่ tibolone ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมน

โพรเจสโตเจนที่ผนังมดลูกทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ tibolone และยังมีมดลูกไม่จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนโพรเจสโตเจน และจากการที่ delta 4-isomer tibolone ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ androgen ในสมอง จึงมีผลช่วยเรื่อง sexual desire นอกจากนี้ tibolone ลดการสังเคราะห์ SHBG จากตับ จึงทำให้มีฮอร์โมน testosterone อิสระ (free testosterone) ในกระแสเลือดสูงขึ้นและไปออกฤทธิ์ที่สมองมากขึ้น<sup>(56, 57)</sup> ดังนั้นหากพบผู้ป่วยวัยหมดระดูที่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ MHT ร่วมกับมี low sexual desire การใช้ tibolone นับเป็นตัวเลือกหนึ่ง ที่ควรพิจารณา อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ tibolone ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ผู้ที่เป็น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นผิดปกติ และผู้ที่อายุเกิน 60 ปี เนื่องจากพบมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 2 เท่า<sup>(58)</sup>

ในประเทศไทย มีชนิดของฮอร์โมนใน MHT ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาหลายชนิด มีทั้งแบบที่เป็นชนิดเอสโตรเจนเดี่ยวโพรเจสโตเจนเดี่ยว และใน combined regimen ก็มีทั้งแบบ sequential-combined regimen และแบบ continuous-combined regimen จึงขอแสดงตารางที่ 1-4 เพื่อแสดงชนิดของ MHT ที่มีใช้ในประเทศไทย

ตารางที่ 1. แสดงชนิดของเอสโตรเจนเดี่ยวในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Micronized 17 $\beta$ -estradiol ขนาด 1-2 มก.	รับประทาน	Estrofem, postmenop
Estradiol valerate ขนาด 1-2 มก.	รับประทาน	Progynova
Conjugated estrogens ขนาด 0.625 มก.	รับประทาน	Estromon
Conjugated equine estrogens (ปัจจุบันไม่มีจำหน่ายในไทยแล้ว)	รับประทาน/ชนิดครีม	Premarin
17 $\beta$ -estradiol gel (0.06%) ชนิดหลอด ขนาดยา 2.5 ก. จะได้ estradiol 1.5 มก. ชนิดขวดปั๊ม โดยกด 2 ปั๊มจะได้ estradiol 1.5 มก.	เจลทาผิวหนัง	Oestrogel, oestrodose
17 $\beta$ -estradiol gel (0.1%) ชนิดซอง ขนาด 1 ก. ของยามี estradiol 1 มก.	เจลทาผิวหนัง	Divigel
17 $\beta$ -estradiol patch ขนาด 50 ไมโครก./24 ชั่วโมง	แผ่นแปะผิวหนัง	Climara
Estriol (E3) plus <i>Lactobacilli</i> ขนาด 0.03 มก. ร่วมกับ <i>Lactobacilli</i> 100 ล้านเซลล์	สอดทางช่องคลอดเป็นยา เฉพาะที่	Gynoflor

ตารางที่ 2. แสดงชนิดของโพรเจสตोजินเดี่ยวในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Medroxyprogesterone acetate ขนาดยาที่มี 5 และ 10 มก.	รับประทาน	Provera
Norethindrone acetate ขนาดยาที่มี 5 มก.	รับประทาน	Primolut-N
Micronized progesterone ขนาดยาที่มี 100 และ 200 มก.	รับประทาน สอดทางช่องคลอด	Utrogestan
Dydrogesterone ขนาดยาที่มี 10 มก.	รับประทาน	Duphaston

ตารางที่ 3. แสดงชนิดของยาที่ผสมเอสโตรเจนและโพรเจสตोजินในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูชนิด sequential-combined regimen ที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
Estradiol valerate ร่วมกับ norgestrel 21 เม็ด Estradiol valerate 2 มก. ใน 11 เม็ดแรกและ estradiol valerate 2 มก. ร่วมกับ norgestrel 0.5 มก. ใน 10 เม็ดหลัง มีช่วงหยุดยา 7 วัน	รับประทาน	Cyclo-progynova
Estradiol valerate ร่วมกับ Cyproterone acetate 28 เม็ด Estradiol valerate 2 มก. ใน 11 เม็ดแรกและ estradiol valerate 2 มก. ร่วมกับ cyproterone acetate 1 มก. ใน 10 เม็ดหลัง มีช่วงยาหลอก 7 วัน คือให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Climen
17 $\beta$ -estradiol ร่วมกับ dydrogesterone 28 เม็ด 17 $\beta$ -estradiol 1 มก. ใน 14 เม็ดแรก และ 17 $\beta$ -estradiol 1 มก. ร่วมกับ dydrogesterone 10 มก. ในอีก 14 เม็ด ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Femoston 1/10

ตารางที่ 4. แสดงชนิดของยาที่ผสมเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนในฮอร์โมนสำหรับสตรีวัยหมดระดูชนิด continuous-combined regimen ที่มีใช้ในประเทศไทย

ชนิด	วิธีการบริหารยา	ชื่อการค้า
17 $\beta$ -estradiol ร่วมกับ Norethindrone acetate 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 $\beta$ -estradiol 1 มก. ร่วมกับ norethindrone acetate 0.5 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Activelle
17 $\beta$ -estradiol ร่วมกับ drospirenone 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 $\beta$ -estradiol 1 มก. ร่วมกับ drospirenone 2 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Angeliq
17 $\beta$ -estradiol ร่วมกับ dydrogesterone 28 เม็ด ทุกเม็ดประกอบด้วย 17 $\beta$ -estradiol 1 มก. ร่วมกับ dydrogesterone 5 มก. ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Femoston conti (1/5)
Tibolone 28 เม็ด เป็นยาในกลุ่ม STEAR (selective tissue estrogenic activity regulator) ให้รับประทานทุกวันต่อเนื่องกัน	รับประทาน	Livial

## สรุป

หัวใจหลักของการใช้ MHT ในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ การเลือกผู้ป่วยรายที่เหมาะสมต่อการใช้ MHT และการเลือกใช้ชนิดและขนาดของ MHT ที่มีความเสี่ยงต่ำและเหมาะสมกับผู้ป่วยรายนั้น ๆ การใช้ MHT รักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากจะเป็นการแก้ไขตามพยาธิกำเนิดที่สำคัญของโรคแล้ว MHT ยังมีข้อดีกว่ายารักษากระดูกพรุนชนิดอื่นบางประการ คือ ช่วยรักษาอาการของสตรีวัยหมดระดู อาการออกร้อนวูบวาบ ช่องคลอดแห้ง อารมณ์เปลี่ยนแปลง อาจช่วยให้การนอนหลับดีขึ้นในสตรีบางราย อย่างไรก็ตาม หากเริ่มใช้ MHT ในสตรีที่อายุเกิน 60 ปี หรือหมดระดูมาเกิน 10 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นหากต้องการใช้ MHT เพื่อรักษากระดูกพรุน ควรประเมินก่อน ว่าผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ MHT หรือไม่ และการเริ่มใช้ MHT ควรอยู่ภายใต้แนวคิดตามกรอบเวลาของทฤษฎี window of opportunity

เนื่องจากโรคกระดูกพรุน เกี่ยวข้องกับแพทย์หลายสาขา ปัญหาหนึ่งนี้อาจทำให้การใช้ MHT ไม่ได้เป็นตัวเลือกหลักในการรักษาโรคกระดูกพรุน คือบางคำแนะนำในระดับประเทศระหว่างประเทศไม่ได้แนะนำให้ใช้ MHT เป็นตัวเลือกแรกสำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุน นอกจากนี้ หากเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ MHT เช่น เลือดออกผิดปกติ ผู้ที่ไม่ใช่สูติ-นรีแพทย์ อาจขาดความชำนาญในการประเมินเพิ่มเติม ดังนั้นในผู้ป่วยรายที่เหมาะสมต่อการใช้ MHT ควรมีการทำงานเป็นร่วมกันระหว่างแพทย์ต่างสาขา เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้รับบริการ

ในปัจจุบัน ยังไม่พบว่ามี MHT แบบใดที่ดีที่สุดสำหรับสตรีทุกราย การพิจารณา MHT ในผู้ป่วย ควรคำนึงถึงโรคประจำตัว ความเสี่ยงของผู้ป่วย ความต้องการของผู้ป่วย ราคา และเลือกให้ยาที่เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป (individualized approach) โดยพิจารณา สูตรยา ขนาดยา ช่องทางการบริหารยา ระยะเวลาที่ใช้อย่างเหมาะสม และการตรวจติดตาม มีการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะ หากหมดข้อบ่งชี้หรือพบว่าความเสี่ยงมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ อาจพิจารณาหยุด MHT

### เอกสารอ้างอิง

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-81.
2. Suriyawongpaisal P, Chariyalertsak S, Wanvarie S. Quality of life and functional status of patients with hip fractures in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34:427-32.
3. Vaseenon T, Luevitoonvechkij S, Wongtriratanachai P, Rojanasthien S. Long-term mortality after osteoporotic hip fracture in Chiang Mai, Thailand. *J Clin Densitom* 2010; 13:63-7.
4. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986; 314:1676-86.
5. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, et al. Bone mineral density of lumbar spine and proximal femur in normal Thai women. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:725-31.
6. A. Suwan, K. Panyakhamlerd, S. Chaikittisilpa, U. Jaisamrarn, P. Hawanond, T. Chaiwatanarat, et al. Validation of the Thai Osteoporosis Foundation and Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand Clinical Practice Guideline for bone mineral density measurement in postmenopausal women. *Osteoporos Sarcopenia* 2015; 1:103-8.
7. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
8. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17:1-45.
9. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
10. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos* 2018; 13:118.
11. มุลินธิโรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย. คำแนะนำเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนมุลินธิ

- โรคกระดูกพรุนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ:คอนเซพท์ เมดิคัลส์ จำกัด; 2564. หน้า 52-9.
12. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
  13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26(Suppl 1):1-46.
  14. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2021; 28:973-97.
  15. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2000; 106:1203-4.
  16. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:861-8.
  17. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1959-65.
  18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
  19. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:817-28.
  20. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1623-30.
  21. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000; 36:181-93.
  22. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996;

- 276:1389-96.
23. Adami S, Suppi R, Bertoldo F, Rossini M, Residori M, Maresca V, et al. Transdermal estradiol in the treatment of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 1989; 7:79-86.
  24. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. Transdermal Estradiol Investigator Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94:330-6.
  25. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-39.
  26. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12:741-8.
  27. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1042-8.
  28. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104:443-51.
  29. Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-50.
  30. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:68-75.
  31. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:728-53.
  32. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975-4011.
  33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopaus-

- al hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
34. Hodis HN, Mack WJ. A “window of opportunity:” the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res* 2011; 1379:244-52.
  35. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* 2016; 254:282-90.
  36. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women’s health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
  37. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas* 2016; 91:25-35.
  38. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD010407.
  39. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8(Suppl 1):3-63.
  40. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, Mennenga SE, Talboom JS, Hewitt LT, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17 $\beta$ -estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. *Front Neurosci* 2016; 10:517.
  41. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353-68.
  42. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:535-43.
  43. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among

- post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013; 8: e78016.
44. Louw-du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D. Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491:140-46.
  45. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61:171-80.
  46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394:1159-68.
  47. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020; 23:426-46.
  48. Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric* 2014; 17:564-79.
  49. Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2018; 31:37(2).
  50. อัมรินทร์ สุวรรณ. Androgen therapy in Menopause: from basics to clinical application. ใน: ก้าธร พฤกษานานนท์, ชญาณิช อภิรัชวีริยะ, บรรณาธิการ. เวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ร่วมสมัย 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ:คอนเซพท์ เมดิคัลส์ จำกัด; 2560. หน้า 7-36.
  51. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888-902.
  52. อัมรินทร์ สุวรรณ. Vaginitis in the Climacteric. ใน: พัญญ พันธ์บุรณะ, ทวีวัน พันธศรี, มยุรี จิรภิญโญ, ชาญชัย สุชาติวัฒนชัย, อารีย์พรรณ โสภณสฤษฏ์สุข, อรวิน วัลลิภากร, บรรณาธิการ. THE MAC QUARTIER. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ:ท็อป เซลส์ มาร์เก็ตติ้ง จำกัด; 2559. หน้า 149-181.
  53. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020; 27:976-92.
  54. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016; 19:316-28.
  55. Ruan X, Mueck AO. Systemic progesterone therapy--oral, vaginal, injections and even transdermal? *Maturitas* 2014; 79:248-55.
  56. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treat-

ment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. BJOG 2007; 114:1522-9.

57. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. J Sex Med 2008; 5:646-56.
58. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. N Engl J Med 2008; 359:697-708.