



เก็ชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

Clinical Application of Estrogens in Current Era

วันเสาร์ที่ 24 พฤษภาคม 2568

Speaker

พศ.พว.อัมรินทร์ สุวรรณ

สาขาเวชศาสตร์ทางเพศและวัยหมดระดู
ภาควิชาสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



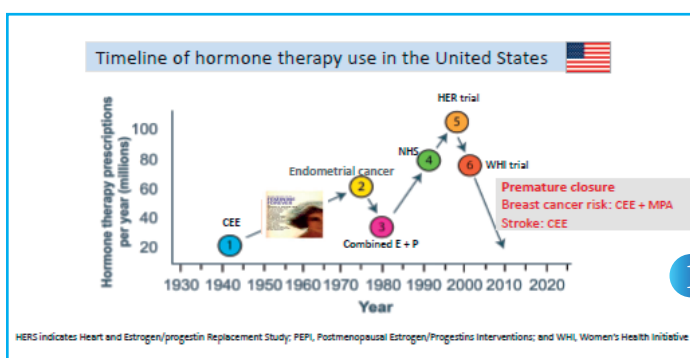
จากข้อมูลพบว่า จำนวนของสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน (post-menopausal women) ทั้งโลกใน ปี ค.ศ.2024 มีอยู่ประมาณ 1 พันล้านราย โดยแต่ละรายอาจมีอาการที่แตกต่างกันไป ตัวอย่าง เช่น อาการร้อนวูบวาบ (hot flushes) การรบกวนการนอนหลับ (sleep disturbance) การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ความจำหรือสมาธิแย่ลง เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ประจำเดือนผิดปกติ ปวดตามข้อหรือกล้ามเนื้อ (ซึ่งพบมากในประชากรชาวเอเชีย) และมีการคาดคะเนว่าจะมีจำนวนของสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนเพิ่มมากขึ้นเป็น 1.65 พันล้านรายในปี ค.ศ.2050 ข้อมูลการศึกษาพบว่า อาการของภาวะหมดประจำเดือนบางประการอาจคงอยู่ได้ยาวนาน บางรายมีอาการนานได้ถึง 3-11 ปี ดังนั้นอาการของสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนจึงเป็นปัญหาที่มีความสำคัญ และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก

นอกเหนือจากอาการของวัยหมดประจำเดือน (menopausal symptoms) ที่สำคัญและพบบ่อย เช่น hot flushes, vulvovaginal atrophy และ psychological symptoms แล้ว ในการดูแลรักษาผู้ป่วย ภาวะดังกล่าวควรคำนึงถึงความเสี่ยงทางสุขภาพด้านอื่น นอกเหนืออาการดังที่กล่าวมาข้างต้น ได้แก่ bone health เช่น ปรึการรับประทานอาหารที่ดีต่อสุขภาพ ออกกำลังกาย ปรับเปลี่ยนรูปแบบการใช้ชีวิต การตรวจ bone mineral density, BMD กรณีที่มีข้อบ่งชี้การตรวจคัดกรองมะเร็ง เช่น การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ การเฝ้าระวังปัจจัยเสี่ยงของโรคทาง

cardiovascular disease โรคอ้วน กลุ่มอาการทางเมตาบอลิซึม นอกจากนี้ยังควรพิจารณาการรับวัคซีนเพื่อป้องกันโรคอย่างเหมาะสม

สำหรับการใช้ฮอร์โมนเพศในสตรีวัยหมดระดูเริ่มมีการคิดค้นในช่วงต้นของศตวรรษที่ 19 มาอย่างต่อเนื่อง จนในที่สุดมีการสกัด conjugated equine estrogens (CEE) ซึ่งสกัดมาจากปัสสาวะของม้าที่ตั้งครรภ์ และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.1942 หลังจากนั้นเป็นยุคที่มีการใช้ฮอร์โมนอย่างแพร่หลายมากขึ้นจนภายหลังได้พบรายงานการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) สูงขึ้นในสตรีที่ใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (estrogen alone) ทำให้มีการใช้ฮอร์โมนลด และต่อมาได้เริ่มมีการใช้ฮอร์โมนร่วมกันระหว่าง estrogen + progestin ซึ่งพบว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก และจากการศึกษา Nurses' Health Study (NHS) และการศึกษาแบบสังเกตการณ์หลายการศึกษา พบว่าการใช้ฮอร์โมนช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงทำให้การใช้ฮอร์โมนกลับมาได้รับความนิยม และมีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้นอีกครั้ง จึงมีความพยายามที่ต้องการพิสูจน์ประโยชน์ของฮอร์โมนเพศในสตรีวัยหมดระดูต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือด จึงมีการศึกษาชนิด randomized placebo controlled trial ชื่อว่า Heart and Estrogen/progestin Replacement (HER) study ที่ศึกษาในสตรีที่มีโรคทางหัวใจและหลอดเลือดอยู่ก่อน เพื่อต้องการพิสูจน์การกลับเป็นซ้ำ (secondary prevention study) แต่กลับพบว่า

ฮอร์โมนไม่ได้ช่วยเรื่องระบบหัวใจและหลอดเลือด และยังพบผลในทางลบทางด้านโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการใช้ยาในปีแรกอีกด้วย อีกการศึกษาหนึ่งที่มีอาสาสมัครเป็นจำนวนมาก ชื่อว่า Women's Health Initiative (WHI) study ซึ่งต้องการพิสูจน์ผลของฮอร์โมนต่อหัวใจและหลอดเลือดในสตรีที่ไม่เคยมีโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน (primary prevention study) ผลการศึกษาของ WHI พบว่าการใช้ฮอร์โมนกลับเพิ่มความเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและโรคหลอดเลือดสมอง (รูปที่ 1) จนทำให้การศึกษาต้องยุติลงก่อนกำหนด (premature closure)



ในปัจจุบัน หลักการพิจารณาการใช้ฮอร์โมนเพศในสตรีวัยหมดระดู (menopausal hormone therapy, MHT) ควรยึดหลักการ 3 ประการคือ 1) การให้ฮอร์โมนตามข้อบ่งชี้ 2) ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมน และ 3) การเริ่มยาฮอร์โมน ควรเริ่มยาในช่วงที่เป็น “window opportunity” คือ การเริ่มยาในผู้ที่อายุน้อยกว่า 60 ปี หรือหลังหมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี

สำหรับข้อบ่งชี้ของฮอร์โมนที่ได้รับการรับรอง (approved indication) จากประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ 1) vasomotor symptoms 2) prevention of bone loss 3) premature hypoestrogenism และ 4) genitourinary symptoms โดย 3 ข้อบ่งชี้แรก เป็นการใช้ systemic estrogen therapy ในขณะที่การใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษา genitourinary symptoms นั้นแนะนำให้ใช้ local estrogen เนื่องจากไม่ต้องการให้มีการดูดซึม estrogen เข้าสู่ร่างกายซึ่งอาจเกิดผลข้างเคียง และมีข้อมูลว่าการใช้ยาในรูปแบบ local estrogen ในการรักษา genitourinary symptoms มีประสิทธิภาพมากกว่ารูปแบบ systemic estrogen อีกด้วย

สำหรับข้อห้ามในการใช้ estrogen นั้นได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ผู้ป่วยที่ประวัติโรคทางหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) หรือโรคทางหลอดเลือดแดง (กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรค

หลอดเลือดสมอง) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ผู้ที่มีเลือดออกจากโพรงมดลูกที่ยังไม่ทราบสาเหตุ ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคทางหลอดเลือดดำจากพันธุกรรม และผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ เป็นต้น

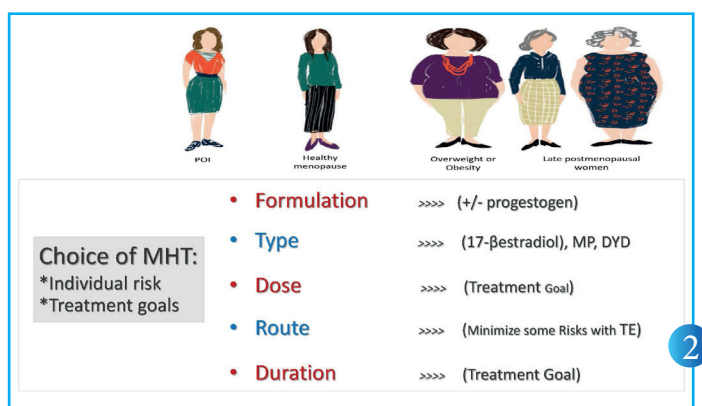
สำหรับแนวคิด “window opportunity” หรือ “timing hypothesis” คือ ช่วงเวลาแห่งโอกาสหรือทฤษฎีแห่งเวลา หมายความว่า หากการเริ่มใช้ MHT อยู่ในเวลาที่จำเพาะดังกล่าว ผู้ป่วยจะไม่ได้รับผลเสียจากฮอร์โมนต่อระบบโรคทางหลอดเลือดแดง การค้นพบ window opportunity เริ่มจากข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง และมีการพิสูจน์ในมนุษย์หลายการศึกษา การศึกษาที่มีขนาดใหญ่และมีความสำคัญ ได้แก่ การทำ secondary (post-hoc) analysis โดย Rossouw JE และคณะ ที่ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยจากฐานข้อมูลเดิมของ WHI study นั้นเอง หากย้อนไปที่การศึกษาหลักของ WHI study พบว่าทำในผู้ป่วยจำนวน 16,000 ราย โดยมีอายุของอาสาสมัครเฉลี่ย 63 ปี ในการวิเคราะห์ครั้งแรกพบว่าการใช้ฮอร์โมน (conjugated equine estrogen, CEE+ medroxyprogesterone acetate, MPA) ส่งผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด แต่ Rossouw JE และคณะเชื่อว่า คุณสมบัติของสตรีขณะเริ่มยาโดยเฉพาะเรื่องอายุ และระยะเวลานับจากประจำเดือนครั้งสุดท้ายน่าจะส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงทำการวิเคราะห์ใหม่ โดยแบ่งกลุ่มย่อยตามลักษณะประชากรที่ศึกษา (subgroup analysis) ซึ่งแบ่งตามช่วงอายุและช่วงเวลาหลังการหมดประจำเดือนในขณะที่เริ่มยาฮอร์โมน ผลการวิเคราะห์ออกมาอย่างน่าสนใจ กล่าวคือ ผลลบที่เกิดกับโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้นขึ้นกับอายุที่มากขึ้นและผู้ป่วยที่หมดประจำเดือนเป็นระยะเวลานาน¹ ดังนั้นจากผลลัพธ์ดังกล่าวจึงนำมาสู่แนวคิดที่ว่า การเริ่ม MHT ควรเริ่มยาฮอร์โมนในสตรีที่อายุน้อยกว่า 60 ปี หรือ หมดประจำเดือนมาแล้วไม่เกิน 10 ปี และเรียกแนวคิดนี้ว่า timing hypothesis หรือ the window of opportunity

มีความพยายามในการหาคำอธิบายผลลัพธ์ดังกล่าวจากหลายทฤษฎี หนึ่งในทฤษฎีที่สำคัญ คือ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) จะมีการดำเนินของโรคเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุที่มากขึ้น และผลของ estrogen ต่อเส้นเลือดแดงขึ้นกับสภาพของไขมันที่ติดเกาะในเส้นเลือดแดงในขณะนั้นๆ หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือ การใช้ฮอร์โมนอาจส่งผลดีหากเส้นเลือดยังอยู่ในสภาพดี ในทางตรงข้ามหากใช้ estrogen ในขณะที่เส้นเลือดแข็งแล้ว ผลลัพธ์ที่ได้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น เหตุผลคือในเส้นเลือดของคนสูงอายุจะมี necrotic core ที่มีโปรตีนเคลือบ plaque ที่เรียกว่า fibrous cap ในกลุ่มผู้ป่วยช่วงอายุ

ดังกล่าว หากมีการให้ estrogen จะส่งผลให้เพิ่ม MMPs (matrix metalloproteinases) expression จึงเกิดการของ fibrous cap ส่งผลให้เกิด plaque instability/rupture และเพิ่มการรุดหน้าของ lesion และเพิ่มโอกาสเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังจะเห็นจากเพิ่มการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจากการศึกษา HER และ WHI study นั้นเอง

นอกจากการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการใช้ฮอร์โมนแล้ว การเลือกฮอร์โมนให้เหมาะกับผู้ป่วยก็มีความสำคัญไม่แพ้กัน ทั้งสูตรยา การพิจารณาว่าต้องใช้ progestogen ร่วมด้วยหรือไม่ ช่องทางการบริหารยา (route of administration) ชนิดของ progestogen ขนาดยา และระยะเวลาที่ใช้ยา (duration of treatment)

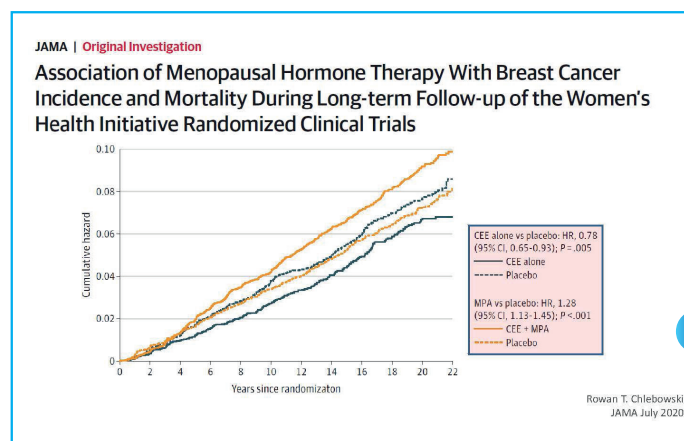
ข้อมูลจากการศึกษาแบบ observational study พบว่า การใช้ estrogen ชนิดผ่านทางผิวหนังมีความเสี่ยงต่อ venous thromboembolism ต่ำกว่าการใช้ยาชนิดรับประทาน ในด้านการใช้ MHT ต่อความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม พบข้อมูลว่า การใช้ estrogen เดี่ยว (estrogen alone) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม แต่การใช้ estrogen ร่วมกับ progestogen (โดยเฉพาะ CEE + MPA) พบการเกิดมะเร็งเต้านมที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก² ดังนั้น การใช้ MHT ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นควรพิจารณาทั้งทางด้าน formulation, type, dose, route, และ duration (รูปที่ 2)



บทบาทของการใช้ progestogen ใน MHT ใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ unopposed estrogen และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก อย่างไรก็ตาม การใช้ progestogen อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ การเกิด vaginal bleeding หรือ spotting การเปลี่ยนแปลงในด้านอารมณ์และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยในผู้ป่วยที่ทำการตัดมดลูกแล้ว (hysterectomized women) ควรได้รับ estrogen เดี่ยวเท่านั้น ถ้ายังมีมดลูกควรใช้สูตรยา estrogen + progestogen ทั้งนี้การใช้ estrogen + progestogen สามารถให้ในรูปแบบ continuous-combined คือให้ estrogen และ

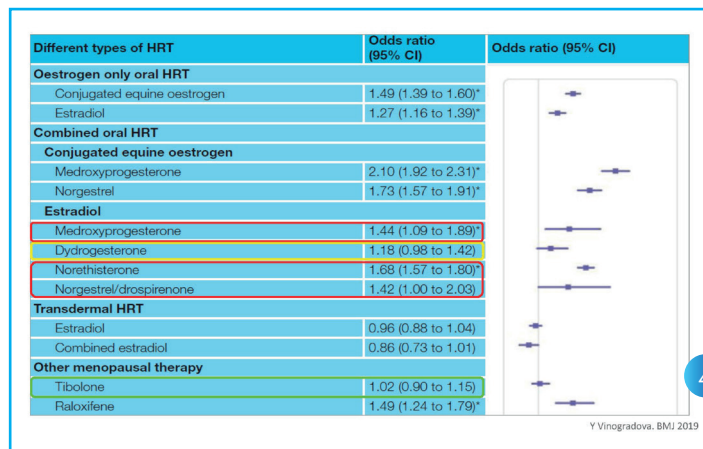
progestogen คู่กันทุกวัน ซึ่งจะทำให้ไม่มี withdrawal bleeding เป็นสูตรที่เหมาะสมสำหรับผู้ที่หมดประจำเดือนเป็นระยะเวลา นานเกิน 1-2 ปี ในขณะที่การใช้ยาแบบ continuous-cyclic sequential (ให้ estrogen ทุกวัน และ progestogen 12-14 วัน ต่อเดือน) จะทำให้ผู้ป่วยมีเลือดประจำเดือนอยู่จึงเหมาะสมสำหรับผู้ที่เพิ่งหมดประจำเดือนไม่เกิน 1-2 ปี หรือในผู้ที่ยังมี ovarian function หลงเหลืออยู่ เนื่องจากหากเลือกใช้ continuous-combined ในผู้ที่ยังมี ovarian function หลงเหลืออยู่ อาจพบเลือดออก ผิดปกติได้³

การศึกษา WHI พบว่าในผู้ที่ไม่มีมดลูกแล้ว การใช้ estrogen + progestogen ชนิด CEE + MPA พบมะเร็งเต้านม มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ CEE เดี่ยวกลับ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้⁴ (รูปที่ 3) นอกจากนี้ ชนิดของ progestogen ยังส่งผลต่อมะเร็งเต้านมแตกต่างกัน โดยจากการศึกษาพบว่า estrogen + micronized progesterone หรือ dydrogesterone จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมต่ำกว่า progestogens ตัวอื่น และจากคำแนะนำของ The International Menopause Society (IMS) 2016 ระบุว่า การใช้ MHT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพียงเล็กน้อย โดยความเสี่ยงเทียบเท่ากับ หรือต่ำกว่าปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งเต้านมด้านอื่นๆ เช่น ความอ้วน อายุ พันธุกรรม และความเสี่ยงน่าจะต่ำกว่า ถ้าเลือกใช้ micronized progesterone หรือ dydrogesterone เมื่อเปรียบเทียบกับ synthetic progestogen ตัวอื่น



สำหรับการใช้ progestogen กับผลลัพธ์ทาง thrombotic risk พบว่าชนิดของ progestogen ที่แตกต่างกัน มีผลต่อความเสี่ยงต่อ thrombotic risk แตกต่างกัน โดย medroxyprogesterone, norethisterone และ norgestrel/drospirenone จะพบความเสี่ยงมากกว่า progestogen ชนิดอื่น (รูปที่ 4) European Menopause

and Andropause Society (EMAS) position statement ได้ให้คำแนะนำชนิดของ progestogen ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อ thrombosis สำหรับ non-hysterectomized women ว่าควรเลือกใช้ micronized progesterone หรือ dydrogesterone



ขนาดยา MHT ขึ้นกับผลการรักษาที่ต้องการและข้อบ่งชี้ที่ ยา ตัวอย่างเช่น หากใช้เพื่อรักษาอาการ hot flushes ควรใช้ในขนาดต่ำสุดที่ยังให้ผลการรักษาตามเป้าหมาย ในขณะที่การใช้ฮอร์โมนใน primary ovarian insufficiency (POI) ควรให้ยาในขนาดสูง หรือ การให้ยาเพื่อให้ระดับของฮอร์โมนในเลือดใกล้เคียงกับฮอร์โมนปกติในร่างกาย เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและการสูญเสียมวลกระดูก

สำหรับรูปแบบของการบริหารยานั้นพบว่าการใช้ estrogen ในรูปแบบรับประทานจะเกิดกระบวนการ first pass hepatic effects ในขณะที่การใช้ estrogen ในรูปแบบ transdermal จะมีการไหลเวียนของยาผ่านเข้าตับเพียงเล็กน้อย เรียกว่า secondary pass hepatic effects จึงสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับได้ และจากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ oral กับ transdermal estrogens พบว่าการใช้ transdermal estradiol จะพบการเกิด VTE น้อยกว่าการใช้ oral estrogen⁵ สำหรับการเลือกใช้ทางคลินิกนั้นแนะนำให้ การใช้ transdermal estrogen ในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด VTE, hypertriglyceridemia, sexual desire loss, และ metabolic syndrome

ระยะเวลาของการใช้ฮอร์โมนนั้นขึ้นกับข้อบ่งชี้ในการรักษา เช่น หากเป็นการใช้ยาสำหรับการรักษา hot flushes แนะนำให้ใช้นาน 6-8 สัปดาห์ และนัดผู้ป่วยมาติดตามอาการ หากอาการดีขึ้นสามารถนัดมาประเมินทุก 6 เดือน และพิจารณาความจำเป็นในการใช้ยาต่อหรือไม่ แต่หากเป็นการใช้ฮอร์โมนในผู้ป่วย POI ซึ่งเป็นการให้ฮอร์โมนเพื่อทดแทน (replacement) จึงเป็นการให้ในระยะยาวต่อเนื่องจนผู้ป่วยอายุเท่ากับค่าเฉลี่ยในการเข้าสู่วัยหมดระดู

(ประมาณ 48-52 ปี) นอกจากนี้การให้ฮอร์โมนควรพิจารณาโรคร่วม (comorbidities) ของผู้ป่วยซึ่งมีคำแนะนำในการใช้ในรูปแบบที่ 5

Comorbidity	HT	Type of risk	Probability	Proposed HT
Breast cancer survivor	Contra-indicated	Recurrence	High	n/a
BRCA1/2 mutations after RRSO, without a personal history of breast cancer	Can be considered	Developing BC	Low	TE/MP/DVD ¹
Migraine	Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Dose/regimen/administration can be adapted in line with migraine symptoms
Migraine with Aura	Can be considered	Ischaemic stroke	Unclear	Transdermal estrogen (COC contraindicated ²)
Hypertension	Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DVD ¹
Diabetes mellitus	Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DVD ¹
Obesity	Can be considered	CVD/VTE	Low	TE/MP/DVD ¹
Endometriosis	Can be considered	Disease reactivation / malignancy	Low	combined estrogen-progestogen
Prior VTE	Can be considered after haematologist review	VTE/PE	High	TE/MP/DVD ¹ (COC contraindicated ²)
Malabsorption	Recommended	Inadequate absorption of oral therapy	Unclear	Non-oral HT
Known CVD	Relatively Contra-indicated	CVD	Unclear	TE/MP/DVD ¹
Abnormal liver function	Can be considered	Worsening of liver function	Unclear	Transdermal estrogen

สรุปการให้ยาฮอร์โมนนั้นควรใช้หลักการ “Put the right man, On the right job, At the right time” คือ ควรพิจารณาเรื่อง ชนิดยา ขนาดยา regimen, ระยะเวลา และรูปแบบการบริหารยา ตามความเสี่ยงของผู้ป่วย (เช่น ความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม และความเสี่ยงต่อ thrombosis) เลือกการใช้ฮอร์โมนตามข้อบ่งชี้และพิจารณาว่าผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ยาหรือไม่ และมีเวลาในการเริ่มใช้ยาที่เหมาะสมตามหลักการ window of opportunity

เอกสารอ้างอิง

- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-77.
- Hodis HN, Mack WJ. Menopausal hormone replacement therapy and reduction of all-cause mortality and cardiovascular disease: it is about time and timing. Cancer J. 2022;28(3):208-223.
- Liu JH. The role of progestogens in menopausal hormone therapy. Clin Obstet Gynecol. 2021;64(4):772-783.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. JAMA. 2020;324(4):369-380.
- Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. Climacteric. 2012;15 Suppl 1:11-7.

สนับสนุนการประชุมโดย

