Update in HT

What’s the effect of HT

Risk-benefit and goal of traetment

ด้วยวิทยาการที่ก้าวหน้า องค์ความรู้ที่กว้างขวาง ทำให้วงการแพทย์สามารถดูแลผู้ป่วยได้ดีขึ้น ประชาชนทั่วไปเข้าถึงข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพมากขึ้นทำให้สามารถดูแลสุขภาพตนเองได้ดีขึ้น ประชากรทั่วโลกจึงมีอายุเฉลี่ยสูงขึ้นเรื่อยๆ เราจึงต้องพร้อมรับมือกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมาก ในฐานะสูตินรีแพทย์คงไม่สามารถหลีกเลี่ยงผู้ป่วย “วัยทอง” ที่มีมากขึ้นทุกวันได้

ไปรู้จักกับฮอร์โมนหลังหมดประจำเดือน ผลดีผลเสียที่เกี่ยวข้องกับการใช้ฮอร์โมนเหล่านี้ และผลการศึกษาใหม่ๆ เพื่อเติมเต็มความรู้และเพิ่มความมั่นใจในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

Need to know!

ฮอร์โมนชนิด systemic ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อรักษากลุ่มอาการวัยทองที่มีอาการมาก และยังไม่เป็นที่ยอมรับให้ใช้เป็น primary prevention ของโรคหลอดเลือดหัวใจหรือ โรคกระดูกพรุนในทุกๆช่วงอายุ ถึงแม้หลักฐานการศึกษาในปัจจุบันจะพบว่า การเริ่มใช้ฮอร์โมนหลังจากหมดประจำเดือนไม่นาน(ภายใน 10 ปี) หรือเริ่มใช้เมื่ออายุ 50 - 59 ปี จะไม่เพิ่มการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว การใช้เอสโตรเจนอย่างเดียวในกลุ่มอายุนี้ยังลดการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจได้อีกด้วย

ผู้ป่วยวัยทองที่มีอาการเกี่ยวกับ Vaginal symptom สามารถรักษาได้ดีด้วยการใช้ฮอร์โมนเอ

Topic review 27/1/2011
พญ.ณัฐนิตา มัทวานนท์
อ.สายพิณ พงศธา

Menopause

ภาวะหมดประจำเดือน (menopause) คือ จุดที่เกิดการหมดประจำเดือนอย่างถาวร เกิดจากรังไข่ทำงานได้ไม่สมบูรณ์อีกต่อไป การทำงานผลิตฮอร์โมนเพศได้ไม่เพียงพอให้เกิดการไม่ตกไข่หรือมีรอบเดือนไม่ได้ ทราบได้จากการนับย้อนหลังไปจนครบ 12 เดือนที่ไม่มีประจำเดือน ซึ่งอายุเฉลี่ยจะอยู่ที่ 51 ปี (1, 2) ในประเทศตะวันตกและอยู่ที่ 49-50 ปีในประเทศไทย postmenopause คือช่วงเวลาหลังจากจุดที่หมดประจำเดือนเป็นต้นไป perimenopause คือช่วงก่อนหมดประจำเดือนที่ไปจนถึงหลังหมดประจำเดือน 1 ปี และ menopausal transition คือช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของรังไข่เป็นผลให้เริ่มมีประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ นอกจากนี้ยังมีคำว่า climacteric ซึ่งมีความหมาย กว้างๆคือช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของรังไข่จากการทำงานปกติเข้าสู่ช่วง perimenopausal transition ไปถึงภาวะหมดประจำเดือน และหลังหมดประจำเดือน สำหรับ premature menopause คือการหมดประจำเดือนก่อนอายุเฉลี่ย (-2SD) โดยทั่วไปถือว่าเกิดขึ้นก่อนอายุ 40 ปี(3) หรือ 45 ปี(4) ตามแต่ละสถาบันกำหนด อาจเกิดขึ้นเอง หรือเกิดจากโรคอื่นๆเช่น Autoimmune disease หรือการฉายรังสี ยาเคมีบำบัด หรือการผ่าตัดก็ได้ (1-3)

ในปัจจุบันนี้อายุเฉลี่ยของประชากรทั่วโลกยาวนานขึ้น ประชากรในวัยทองจึงมีเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย อาการของคนวัยทองเกิดจากทั้งการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศซึ่งมีปริมาณลดลงและความเสื่อมที่เกิดขึ้นตามอายุซึ่งยากที่จะแยกออกจากกันได้อย่างชัดเจน เช่นอาการ vasomotor symptom, การฝ่อบางของอวัยวะสืบพันธุ์และระบบทางเดินปัสสาวะ, การลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วซึ่งเกิดเป็นความเสี่ยงต่อการเป็นกระดูกพรุน, โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด, มะเร็ง, ความจำเสื่อมลง, ปัญหาทางด้านเพศ ในฐานะสูตินรีแพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจในการดูแลประชากรกลุ่มนี้ซึ่งมีปริมาณเพิ่มขึ้นเรื่อยๆได้เป็นอย่างดี

Update in Hormone therapy(HT) For postmenopausal patient

หลังจากหมดประจำเดือนรังไข่จะมีความสามารถในการผลิตฮอร์โมนเพศลดลงมาก โดยเฉพาะเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน แต่จะยังสามารถสร้างแอนโดรเจนได้อยู่จึงช่วยลดปัญหาเรื่องความบกพร่องทางเพศได้บ้าง กลุ่มอาการวัยทองและอาการอื่นๆที่เกี่ยวเนื่องกับการหมดประจำเดือนเช่นกระดูกพรุนเกิดจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน สำหรับการขาดโปรเจสเตอโรนนั้นไม่พบว่าทำให้มีอาการใดๆอย่าชัดเจน แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญมากผิดปกติ (Endometrial proliferation, hyperplasia) และกลุ่มโรคมะเร็งที่สัมพันธ์กับการผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างต่อเนื่อง สำหรับผลของการลดลงของฮอร์โมนแอนโดรเจนกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

จากความรู้นี้ทำให้มีแนวทางการรักษากลุ่มอาการวัยทองด้วยการให้ฮอร์โมนมาตั้งแต่ปีคศ. 1960 หลังจากนั้นก็พบว่าการให้ยาฮอร์โมนในหญิงวัยหมดประจำเดือน นอกจากข้อดีก็มีข้อเสียและผลข้างเคียงจากยาด้วยเช่นกัน เช่นอาการเจ็บเต้านม มะเร็งเต้านม อาการไมเกรนที่อาจเป็นมากขึ้น โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ ก้อนเลือดอุดตัน ฯลฯ

การศึกษาเกี่ยวกับผลต่อร่างกายจากการใช้ฮอร์โมนในวัยทอง มีขึ้นอย่างมากมายและต่อเนื่อง สูตินรีแพทย์ซึ่งมีหน้าที่ดูแลและใช้ยาฮอร์โมนกลุ่มนี้จึงควรมีความรู้ความเข้าใจในผลอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาอย่างทันยุค

การดูแลหญิงวัยหมดประจำเดือนมีหลากหลายวิธีขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ การปรับเปลี่ยนวิธีการดำเนินชีวิต การเลือกรับประทานอาหารที่ให้สารอาหารที่จำเป็นเช่น แคลเซียมและวิตามินดีในปริมาณเพียงพอต่อวัน การออกกำลังกายอย่างเหมาะสม การให้ยาบรรเทาอาการต่างๆ เช่น เอสโตรเจนชนิดครีม ในผู้ป่วยที่มีภาวะช่องคลอดแห้งเป็นต้น แพทย์ควรแนะนำการปรับวิถีการดำเนินชีวิตดังกล่าวในผู้ป่วยวัยทองทุกราย การพิจารณาเริ่มยาฮอร์โมนแก่ผู้ป่วยหลังหมดประจำเดือนควรดูตามความเหมาะสมเป็นรายๆไป ข้อพิจารณาคือ เป้าหมายในการรักษา ประโยชน์ที่จะได้รับจากยา และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น โดยประโยชน์และความเสี่ยงจะเปลี่ยนไปตามอายุของผู้ป่วยและกลุ่มอาการที่เกี่ยวเนื่องกับวัยทอง(vasomotor symptom, นอนไม่หลับ ช่องคลอดฝ่อบางเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์และการลดลงของความต้องการทางเพศ อาการทางจิตใจเช่นซึมเศร้า วิตกกังวล) และความเสี่ยงจากการใช้ฮอร์โมนขึ้นกับโรคประจำตัว อายุ อายุขณะหมดประจำเดือน ระยะเวลาระหว่างเริ่มใช้ฮอร์โมนและหมดประจำเดือน สาเหตุของการหมดประจำเดือน ประวัติการใช้ฮอร์โมนมาก่อน สำหรับ **การใช้ฮอร์โมนในวัยทองมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยวัยทองที่มีกลุ่มอาการวัยทองแบบปานกลางถึงรุนแรง (primary indication)**

ระยะเวลาและขนาดที่ควรใช้ฮอร์โมนให้พิจารณาตามความเสี่ยงและผลต่อคุณภาพชีวิตในแต่ละราย โดยพยายามใช้ขนาดที่น้อยที่สุดในระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่ได้ผลดีต่อผู้ป่วย โดยระยะเวลาที่เริ่มใช้ยาก็มีผลดีเสียต่างกันคือ การเริ่มใช้ยาฮอร์โมนเมื่ออายุน้อยจะได้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงค่อนข้างชัดเจน และการเริ่มใช้ฮอร์โมนเมื่ออายุมากขึ้นจะมีความเสี่ยงมากขึ้นชัดเจนเช่นกัน(4) สำหรับฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนมีข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกในรายที่ยังมีมดลูกอยู่ หากผู้ป่วยต้องการใช้ฮอร์โมนในระยะยาวจะต้องมีการตรวจประเมินเป็นระยะ

หากผู้ป่วยมีอาการของช่องคลอดและระบบปัสสาวะที่เกิดจากการขาดฮอร์โมน การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวก็มักจะเพียงพอ ไม่ควรสั่งยาฮอร์โมนเพื่อป้องกันการเป็นมากขึ้นของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดหรือป้องกันการเป็นสมองเสื่อม สำหรับรายที่เป็นโรคกระดูกพรุนหรือบางที่มีอาการ vasomotor ร่วมด้วยก็อาจพิจารณาใช้ยาฮอร์โมนในการรักษาได้ แต่ถ้าไม่มีอาการ vasomotor ร่วมด้วยเลยก็ไม่แนะนำให้ใช้ยาฮอร์โมนเพื่อรักษาโรคทางกระดูก (3) นอกจากการดูแลแล้วการตรวจคัดกรองโรคต่างๆอย่างเป็นระบบก็เป็นอีกส่วนสำคัญในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากอายุที่มากขึ้นก็มีความเสี่ยงต่อโรคต่างๆมากขึ้นด้วย

การใช้ฮอร์โมนไม่ส่งผลต่อ BMI หรือ weight gain ระยะเวลาที่เริ่มใช้ฮอร์โมนมีความสำคัญต่อผลกระทบที่อาจเกิดขึ้น พบว่าหากเริ่มใช้เร็วหลังจากหมดประจำเดือน(ก่อนอายุ 60 ปี) อาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวมได้ทั้งแบบเอสโตรเจนอย่างเดียวและเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตรเจนแต่ถ้าเริ่มใช้หลัง 60 ปีพบว่าอัตรการเสียชีวิตโดยรวมไม่ลดลง

ขนาด (dose) ยาที่ใช้ควรเป็นขนาดที่ต่ำที่สุดที่สามารถบรรลุเป้าหมายในการรักษาโดยที่มีประโยชน์และโทษในขนาดที่รับได้ การใช้ยาฮอร์โมนทั้งเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนในขนาดต่ำกว่า

จะมีความเสี่ยงน้อยกว่าการใช้ขนาดมาตรฐาน แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่สามารถแสดงผลของการใช้ฮอร์โมนขนาดต่ำๆในระยะเวลานานได้ว่าจะมีผลเสียต่ำกว่าขนาดปกติจริงดังที่เชื่อหรือไม่ โดยขนาดที่เริ่มใช้ (low dose) คือ conjugated estrogen 0.3 mg, micronized 17-estradiol 0.5 mg, transdermal 17-estradiol patch 0.014-0.025 mg ส่วนโปรเจสโตรเจนจะมีขนาดเปลี่ยนแปลงตามชนิดของโปรเจสโตรเจนและขนาดของเอสโตรเจนที่ใช้ผสม โดยทั่วไปขนาดต่ำๆที่ได้ประสิทธิภาพในการรักษาคือ MPA 1.5 mg, norethindrone acetate 0.1 mg, drospirenone 0.5 mg, micronized progesterone 50 mg บางครั้งการใช้ขนาดต่ำมากๆอาจไม่เพียงพอต่อการรักษาอาการช่องคลอดฝ่อบาง ในกลุ่มนี้หากอาการร้อนวูบวาบสามารถควบคุมได้ดีอาจใช้เอสโตรเจนเฉพาะที่เพิ่มเติมจากยาเดิมก็ได้

ข้อห้ามในการใช้ยาฮอร์โมน

Contraindication(1)

1. กำลังเป็นหรือสงสัยว่าจะเป็นมะเร็งของเต้านม
2. กำลังเป็นหรือสงสัยว่าจะเป็นมะเร็งของโพรงมดลูก
3. เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดโดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุ
4. กำลังเป็นโรคหลอดเลือดอุดตัน (thromboembolic disorders)
5. กำลังเป็นโรคตับหรือถุงน้ำดี

Relative contraindications

1. โรคหัวใจ
2. ปวดศีรษะไมเกรน
3. เคยเป็นโรคตับหรือโรคของถุงน้ำดี
4. เคยเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก
5. เคยมีการอุดตันของหลอดเลือด (thromboembolic events)

Regimen

การให้ฮอร์โมนในหญิงวัยหมดประจำเดือนมีหลายวิธี อาจเป็นแบบรับประทาน แผ่นแปะ เจลทาผิว ยาเม็ดสอดช่องคลอดหรือการใส่วงแหวนในช่องคลอดก็ได้ ชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ก็มีทั้งเอสโตรเจนอย่างเดียวและเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตรเจน มีดังนี้

1. **Combined regimen** คือการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตรเจน มีสองวิธีดังนี้

1.1Continuous combine regimen คือการให้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตรเจน ทุกวัน ข้อดีคือไม่สับสนและส่วนใหญ่ (60-70%) จะไม่มีประจำเดือนมาเมื่อใช้ไปประมาณ 1 ปี แต่ข้อเสียคือในบางรายที่ยังมีเลือดออกทางช่องคลอดหลังใช้ยา ประจำเดือนจะมาแบบไม่สม่ำเสมอและทำนายไม่ได้ อย่างไรก็ตามหากผู้ใช้อายุมากหรือหมดประจำเดือนมานานก็จะมีโอกาสเกิดเลือดออกทางช่องคลอดน้อยกว่าผู้ใช้ที่มีอายุน้อยหรือพึ่งหมดประจำเดือน (1)

เอสโตรเจนในฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือนคือ conjugated estrogens, micronized estradiol, estradiol valerate, ethinyl estradiol

โดยโปรเจสโตรเจนที่ใช้จะมีปริมาณน้อยกว่าแบบ sequential ดังนี้ medroxyprogesterone acetate (MPA) 1.5 - 2.5 mg, norethindrone 0.35 mg, norethindrone acetate 0.50 - 1.0 mg, micronized progesterone 100 mg

โปรเจสโตรเจนแต่ละชนิดก็จะมีผลดีที่ต่างกัน เช่น ในรายที่ใช้ MPA แล้วมีอาการซึมเศร้าหรือท้องอืด อาจใช้เป็น micronize progesterone จะมีอาการดังกล่าวน้อยลง มีผลดีต่อไขมันในเลือดมากกว่า และอาจทำให้มีอาการง่วง ซึ่งสามารถใช้ทานก่อนนอนได้ ในรายที่มีผลข้างเคียงจากโปรเจสโตรเจนมาก อาจพิจารณาใช้โปรเจสโตรเจนปีละ 3-4 ครั้งก็ได้

1.2 Sequential regimen คือการให้เอสโตรเจน ทุกวัน ร่วมกับโปรเจสโตรเจน ในช่วง 12 - 14 วันหลังของรอบเดือน ข้อเสียของวิธีนี้คือผู้ใช้จะยังมีประจำเดือนมาตามรอบของยาฮอร์โมนที่ให้ ซึ่งบางคนอาจไม่ชอบเนื่องจากไม่ต้องการมีประจำเดือนแล้ว แต่ข้อดีก็คือรอบเดือนจะสม่ำเสมอและสามารถทำนายได้ว่าจะมาเมื่อไหร่

ปริมาณของโปรเจสโตรเจน ขึ้นอยู่กับชนิดดังนี้ medroxyprogesterone acetate(MPA) 5 mg, norethindrone 0.7 mg, norethindrone acetate 1.0 mg, micronized progesterone 200 mg

โดยที่การให้ เอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนร่วมกันทั้ง 2 วิธีนี้จะช่วยป้องกันมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกจาก unopposed estrogen ลงได้

2. **Estrogen alone** ใช้ในผู้ที่ตัดมดลูกออกไปแล้ว เนื่องจากไม่มีความจำเป็นในการใช้ โปรเจสโตรเจน เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ มีทั้งแบบรับประทาน วงแหวนหรือยาเม็ดสอดช่องคลอด และแบบทาเฉพาะที่

   ในกลุ่มยาเฉพาะที่พบว่ามีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณน้อยมากไม่พบว่ามีความสำคัญทางคลินิค
3. **Progestrogen alone** ใช้ในผู้ที่มีข้อบ่งห้ามในการใช้เอสโตรเจน เช่น Medroxyprogesterone acetate (MPA, Provera) 20 mg/day หรือ Megestrol acetate 20 mg 2 ครั้งต่อวัน ก็สามารถรักษาอาการ vasomotor ได้ดี แต่โปรเจสโตรเจนมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยๆ คืออาการเจ็บเต้านม ท้องอืด และซึมเศร้า
4. **Tibolone** เป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนสังเคราะห์ ที่จับไม่เฉพาะเจาะจงกับ receptorได้ ใช้สำหรับรักษา endometriosis และสามารถใช้เป็นฮอร์โมนในหญิงวัยทองได้เช่นกัน สำหรับเรื่องการใช้เพื่อรักษาอาการ sexual dysfunction ยังไม่ชัดเจนแต่พบว่าอาจช่วยได้บ้าง ผลของ Tibolone คือช่วยลดอาการร้อนวูบวาบได้ ช่วยลดอาการช่องคลอดแห้งได้และไม่กระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูก แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดสมองได้มากกกว่ากลุ่มฮอร์โมนทั่วๆไป นอกจากนี้ในรายที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนก็ไม่แนะนำให้ใช้ Tibolone เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าการใช้ Tibolone เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมสูงกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังพบว่ามีการหนาตัวของโพรงมดลูกมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอกอีกด้วย (5, 6) แต่เมื่อเทียบกับยาฮอร์โมนชนิดเดิมพบว่า Tibolone เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมเท่าๆกับการใช้ เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวในรายที่ตัดมดลูกไปแล้ว และความเสี่ยงต่ำกว่าในรายที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตรเจน ความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นตามจำนวนปีที่ใช้และกลับลงมาเท่าคนทั่วไปหลังหยุดใช้ (7)

ผลของ HRT ต่อระบบต่างๆของร่างกาย
ผลดี

Menopausal symptom

ในช่วงแรกของการเข้าสู่ภาวะวัยทองจะเกิด menopausal symptom ขึ้นประมาณ 75% อาการเหล่านี้จะคงอยู่นานประมาณ 1-2 ปีหลังหมดประจำเดือน แต่บางรายอาจมีอาการนานเป็น 10 ปีก็ได้ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดอาการเหล่านี้ อาการร้อนวูบวาบ (hot flush) รบกวนทั้งชีวิตประจำวัน การนอนและคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย ฮอร์โมนที่ลดลงอาจส่งผลต่อความจำและสภาวะทางอารมณ์ด้วย การรักษาจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและ**การรักษาที่ให้ผลดีที่สุดคือฮอร์โมนเอสโตรเจน** ซึ่งยาฮอร์โมนทุกชนิด(systemic)ในท้องตลาดสามารถใช้รักษาภาวะนี้ได้ พบว่าหลังจากการใช้ฮอร์โมน 3 เดือนก็สามารถลดอาการร้อนวูบวาบลงได้อย่างชัดเจน และการใช้ฮอร์โมนระยะสั้น (3เดือนถึง 3 ปี) ไม่พบว่ามีผลเสียอย่างรุนแรงเกิดขึ้น (8, 9) การใช้ฮอร์โมนในขนาดปกติ ก็เพียงพอในการลดอาการดังกล่าวและฮอร์โมนเอสโตรเจนในปริมาณน้อยมากก็ยังสามารถควบคุมอาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยหรือผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากการผ่าตัดเอารังไข่ออกอาจต้องการฮอร์โมนในปริมาณที่มากกว่าขนาดปกติ สำหรับผู้ป่วยที่กำลังจะเข้าสู่วัยทองและยังมีประจำเดือนอยู่นั้นสามารถใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดได้ผลดี (9)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนในขนาดต่ำ เช่น conjugated estrogen ชนิดรับประทานขนาด 0.3 มิลลิกรัม/วัน หรือ estradiol ชนิดแผ่นแปะ (0.025 มิลลิกรัม/สัปดาห์) มักจะเพียงพอในการรักษาอาการร้อนวูบวาบและกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูกน้อยมาก สำหรับผู้ที่ยังมีมดลูกอยู่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนควบคู่ด้วย ถึงแม้ว่าจะใช้เอสโตรเจนในปริมาณต่ำก็ตาม เนื่องจากการศึกษาในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ถึงแม้ในบาง observational study พบว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดต่ำมีความเสี่ยงต่อโรคอื่นๆน้อยกว่าก็ตาม

ในการหยุดยาพบว่า ผู้ป่วยบางรายจะกลับมีอาการเป็นซ้ำ ดังนั้นจึงควรหยุดยาโดยค่อยๆลดปริมาณลง ในขณะนี้ยังไม่มีการวิจัยหรือข้อแนะนำอย่างตายตัวในการลดฮอร์โมนลง วิธีการที่อาจทำได้คือ ลดขนาดยาและเพิ่มช่วงเวลาในการให้ยาลงอย่างช้าๆ และสังเกตอาการผู้ป่วยควบคู่ไปด้วย เช่น จากผู้ป่วยที่เคยทานยาทุกวัน อาจเริ่มด้วยการลดขนาดยาต่อวันลง ประมาณ 2-3 เดือน หลังจากนั้นให้ทานยาวันเว้นวัน อีก 2-3 เดือน และลดเป็น 1เม็ดทุก 3 วัน อีก 2-3 เดือน ก่อนที่จะหยุดยา(1)

ถึงแม้ว่าฮอร์โมนจะเป็นยารักษาอาการ vasomotor symptom ที่ดีที่สุด แต่ก็มีผลเสียที่เกิดขึ้นต่อระบบอื่นได้ ดังนั้นปริมาณฮอร์โมนที่ใช้เพื่อรักษาอาการร้อนวูบวาบ ควรจะใช้น้อยที่สุดในระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่สามารถบรรเทารักษาอาการได้ (1-3, 9)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนจากพืชธรรมชาติ (phytoestrogen) ก็สามารถบรรเทาอาการร้อนวูบวาบลงได้ดี ส่งผลต่อเยื่อบุโพรงมดลูกน้อย แต่ก็ไม่มีประโยชน์ต่อเรื่องกระดูก และไม่บรรเทาอาการช่องคลอดฝ่อบาง tibolone สามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้เช่นเดียวกับฮอร์โมนแบบเดิม ส่วนกลุ่ม SERM จะทำให้อาการร้อนวูบวาบเป็นมากขึ้นได้ทั้ง raloxifene และ tamoxifen

Osteoporosis และ Fracture ที่ตำแหน่งต่างๆ

ฮอร์โมนเอสโตรเจนออกฤทธิ์ในการสร้างความสมดุลย์ที่กระดูก ทำให้มีการสร้างและสลายกระดูกได้เท่าๆกัน เมื่อเอสโตรเจนหมดไปทำให้สมดุลเสียไปและ osteoclast activity จะเพิ่มมากขึ้น เกิดการทำลายกระดูก เกิดเป็นภาวะกระดูกบางและพรุนได้ในที่สุด (2)

ภาวะกระดูกพรุนคือ การบางตัวลงของกระดูกซึ่งเมื่อวัดด้วยเครื่อง Dual x-ray absorptiometry (DXA) ที่สะโพกและกระดูกสันหลังแล้วพบว่า ค่าน้อยกว่า -2.5 เมื่อเทียบกับค่าของผู้หญิงอายุน้อยและแข็งแรง (T-score < -2.5)

ภาวะกระดูกบางคือ การบางตัวลงของกระดูกที่วัดด้วย DXA แล้วมีค่าระหว่าง -1 ถึง -2.5 เมื่อเทียบกับค่าของผู้หญิงอายุน้อยและแข็งแรง (T-score = -1 ถึง -2.5)

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกบางหรือพรุนมีทั้งความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้ และความเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ดังตาราง

ความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้	ความเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงได้	ภาวะการเจ็บป่วย
อายุ	ได้รับวิตามินดี และแคลเซียมไม่เพียงพอ	ไทรอยด์เป็นพิษ
เชื้อชาติ (เอเชีย, คอเคเชียน)	สูบบุหรี่	Hyperparathyroidism
มีโครงร่างขนาดเล็ก	น้ำหนักน้อย	โรคไตเรื้อรัง
หมดประจำเดือนเร็ว	ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก	ใช้สเตียรอยด์
มีประวัติกระดูกหักมาก่อน	วิถีชีวิตที่ไม่ค่อยออกแรง	
ประวัติครอบครัวเป็นกระดูกพรุน	ภาวะไม่ตกไข่	

การตรวจคัดกรองภาวะกระดูกพรุนด้วย DXA แนะนำให้ทำในบุคคลดังต่อไปนี้

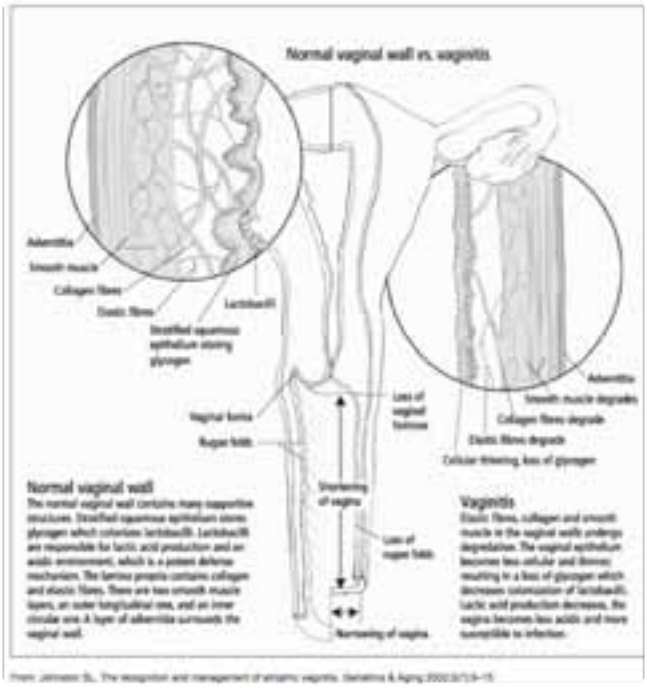
1. หญิงที่อายุมากกว่า 65 ปีทุกคน
2. หญิงที่อายุน้อยกว่า 65 ปีแต่มีความเสี่ยง (ดังตาราง) มากกว่า 1 ข้อ ที่ไม่ใช่ภาวะหมดประจำเดือนหรือเป็นคอเคเชียน

การปรับปรุงความเสี่ยงช่วยลดความรุนแรงของโรคได้ เช่นควรได้รับแคลเซียมวันละ 1000 - 1500 mg และ วิตามินดี 400 - 800 IU ต่อวัน อาจเป็นในรูปของอาหารหรือวิตามินเสริมก็ได้ ควรแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ข้อบ่งชี้ในการรักษาคือทุกรายที่มีภาวะกระดูกพรุน หรือรายที่มีภาวะกระดูกบางร่วมกับมีความเสี่ยงอื่น

ฮอร์โมนหลังหมดประจำเดือนเป็นวิธีที่ได้ผลดีมากทั้งในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน ถึงแม้จะใช้ฮอร์โมนในปริมาณน้อยมาก (estradiol 0.25 mg/d) ก็ยังได้ผลดีต่อกระดูกเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ฮอร์โมนเลย และหากเริ่มใช้ฮอร์โมนเร็วและต่อเนื่องยาวนานสามารถลดการหักของกระดูกที่เกี่ยวกับโรคกระดูกพรุนลงได้ถึง 50 % และลดการหักของสะโพกลงได้ 35% (WHI)(10-12) ถึงแม้จะไม่เป็นโรคกระดูกพรุนเลยการใช้ฮอร์โมนก็ลดการหักของกระดูกโดยรวมด้วยเช่นกัน ฮอร์โมนเอสโตรเจนได้รับการยืนยันว่ามีผลดีต่อมวลกระดูกแต่ยาในท้องตลาดได้รับการยืนยันให้ใช้เพื่อเป็น<u>การป้องกัน</u>โรคกระดูกพรุนหลังหมดประจำเดือนแต่ไม่ได้มีการยืนยันให้ใช้เพื่อรักษาโรกกระดูกพรุน และผลดีของเอสโตรเจนต่อมวลกระดูกจะลดลงอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่ปีหลังจากหยุดฮอร์โมน

ถึงจะมีผลดีต่อโรคกระดูกพรุนแต่การรักษาด้วยฮอร์โมนก็ไม่ใช่ตัวเลือกแรกที่จะพิจารณาให้ในผู้ที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา ควรสั่งการรักษาในกรณีที่มีทั้งภาวะร้อนวูบวาบที่ต้องรักษาด้วยฮอร์โมนร่วมกับกระดูกพรุน หรือต้องการป้องกันการหักหรือการลดลงเพิ่มของมวลกระดูกในกรณีที่พบว่ามีการลด

ลงของมวลกระดูกและไม่สามารถใช้ยาอื่นๆได้เนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ได้หรือมีภาวะอื่นๆที่ให้ไม่ได้ (4, 12) โรคกระดูกพรุนเพียงอย่างเดียวโดยไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการให้การรักษาด้วยฮอร์โมน เนื่องจากผลเสียต่อระบบอื่นๆ และโรคกระดูกพรุนก็มียาอื่นที่สามารถใช้ในการรักษาได้ผลดีและปลอดภัยกว่า



Urogenital atrophy

ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ลดลงทำให้เยื่อบุช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะฝ่อบางลง มีอาการแสบคัน ปัสสาวะขัด ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะบ่อย และมีอาการเจ็บเมื่อมีเพศสัมพันธ์ได้ การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนช่วยรักษาอาการดังกล่าวได้ดีมาก ถือเป็นการรักษาที่ได้ผลดีที่สุด นอกเหนือจากการใช้ฮอร์โมนทั่วไป(systemic)จะได้ผลดีแล้ว ในรายที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนดังกล่าว ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่เช่นชนิดครีมทาช่องคลอด เม็ดสอดช่องคลอดและชนิดวงแหวนก็ได้ผลดีเช่นกันและยังดูดซึมสู่ร่างกายน้อยมากอีกด้วย แต่ฮอร์โมนแบบ systemic ขนาดต่ำมากๆบางชนิดซึ่งเพียงพอต่ออาการร้อนวูบวาบอาจไม่เพียงพอต่อการรักษาอาการทางช่องคลอดและระบบทางเดินปัสสาวะดังนั้นต้องประเมินผู้ป่วยในด้านนี้ด้วยหลังจากการให้ฮอร์โมน หากผู้ป่วยไม่มีอาการอื่นๆนอกเหนือจากอาการทางช่องคลอดและระบบทางเดินปัสสาวะแนะนำให้ใช้เพียงฮอร์โมนชนิดเฉพาะที่เท่านั้น(4, 13)

เอสโตรเจนเฉพาะที่สามารถรักษาอาการปัสสาวะเล็ด (urge incontinence) ที่มีช่องคลอดฝ่อบางร่วมด้วยได้ นอกจากนี้ก็บรรเทาการติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะซ้ำบ่อยๆได้ด้วยแต่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้เพื่อรักษาอาการปัสสาวะที่ผิดปกติ แต่ในเรื่อง stress incontinence ยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าฮอร์โมนส่งผลดีต่อการรักษาหรือไม่ เนื่องจากการศึกษาต่างๆยังไม่สามารถสรุปได้

Sexual function

ฮอร์โมนเอสโตรเจนช่วยเรื่องการฝ่อบางของช่องคลอด โดยเฉพาะในรายที่มีอาการค่อนข้างมาก ก็จะช่วยรักษาอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญในการหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์ได้ดี เอสโตรเจนเฉพาะที่ช่วยเพิ่มน้ำหล่อลื่นในช่องคลอด เพิ่มปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงและเพิ่มความรู้สึกที่บริเวณผนังช่องคลอดได้ นอกจากฮอร์โมนเฉพาะที่แล้วก็เริ่มมียาฮอร์โมนชนิดรับประทานบางชนิดที่ได้รับการยืนยันว่าสามารถใช้เพื่อลดอาการเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ได้ แต่ปัญหาเรื่องเพศสัมพันธ์และความต้องการทางเพศลดลงเพียงเรื่องเดียวก็ยังไม่ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ในการให้ฮอร์โมนในวัยทอง

ผลเสีย

Endometrium hyperplasia or neoplasm

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลทำให้เยื่อุโพรงมดลูกเจริญขึ้นมา หากได้รับแต่เอสโตรเจนโดยไม่มีโปรเจสโตรเจนยับยั้ง (unopposed estrogen) โพรงมดลูกจะเจริญขึ้นจนเกิดการเจริญมากผิดปกติและมีโอกาสเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ในที่สุด โดยความเสี่ยงต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกนี้สัมพันธ์กับขนาดและระยะเวลาการได้รับเอสโตรเจนด้วย (unopposed estrogen) เช่นขนาดปกติที่ใช้ของ conjugated estrogen 0.625 mgต่อวัน ใช้นานติดต่อกันประมาณ 3 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มขึ้น 3 เท่า หากใช้ 10 ปีจะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 10 เท่า และความเสี่ยงนี้จะยังคงอยู่อีกหลายปีหลังจากหยุดยาแล้ว ดังนั้นในคนที่ยังมีมดลูกอยู่และต้องการใช้ฮอร์โมน จึงจำเป็นต้องให้ฮอร์โมนโปรเจสโตรเจนร่วมด้วยเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกดังกล่าว (1, 4, 14, 15)

การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดวงแหวนและเม็ดสอดช่องคลอดเพื่อรักษาอาการฝ่อบางของช่องคลอดนั้นดูดซึมเข้ากระแสเลือดน้อยมาก แต่ระดับในเลือดน้อยก็ยังพบว่าสามารถออกฤทธิ์ที่กระดูกและลดระดับไขมันในเลือดได้จึงยังแน่ใจไม่ได้ว่าระดับต่ำๆนี้จะไม่ทำให้เกิดเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ ถึงจะมีการศึกษายืนยันความปลอดภัยของการเจริญผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกที่ 1 ปี แต่การใช้ในระยะยาวก็ยังไม่มีผลรายงาน ดังนั้นจึงไม่สามารถรับประกันได้ว่าไม่อันตรายต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ดังนั้นหากพบเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดควรต้องตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยเช่นการทำ endometrial biopsy ตามข้อบ่งชี้ต่อไป(2)

" ไม่ควรใช้ฮอร์โมนในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมาก่อน"

Cardiovascular system

โรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในที่นี้หมายความรวมถึง โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งถือเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในกลุ่มผู้สูงอายุ อายุที่มากขึ้นเป็นความเสี่ยงที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ต่อการเกิดโรคเหล่านี้ หญิงวัยทองจึงเป็นกลุ่มเสี่ยง นอกจากอายุที่มากขึ้นแล้วยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ประวัติครอบครัว การสูบบุหรี่ ความอ้วน วิถีชีวิตที่ไม่ค่อยได้ออกแรง โรคเบาหวาน โรคไขมันในหลอดเลือดสูงและโรคเบาหวาน การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดความเสี่ยงและการควบคุมโรคประจำตัวดังกล่าวช่วยลดการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างได้ผล

เดิมทีเชื่อว่าการใช้ฮอร์โมนหลังหมดประจำเดือนสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดได้จากผลดีของฮอร์โมนต่อหลอดเลือดและไขมันในเส้นเลือด แต่การศึกษาดังกล่าวล้วนเป็นการศึกษาแบบสังเกตซึ่งง่ายต่อความไม่เป็นกลางในการศึกษา กลุ่มผู้ที่เลือกใช้ยาฮอร์โมนก็เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าอยู่แล้ว และอายุของผู้ร่วมการศึกษาค่อนข้างน้อย

ต่อมามีการศึกษาใหญ่ที่บ่งบอกว่าผลของฮอร์โมนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นไม่ใช่ผลดีแต่กลับเป็นผลเสียคือWHI study (10, 11) การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัย 16000 คน อายุ 50 ถึง 79 ปี เป็นการวิจัยแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่างการใช้ฮอร์โมน(แบบ combine คือ conjugated equine estrogen + MPA) และยาหลอก พบว่าหลังจากติดตามผลไป 5 ปี โรคหลอดเลือดหัวใจสูงขึ้นในกลุ่มที่ใช้ฮอร์โมน 29% และหลอดเลือดสมอง 41% นอกจากนี้ WHI ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีมดลูก เพื่อดูผลของการใช่เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวเทียบกับการใช้ยา

หลอก หลังจากการติดตามไป 7 ปี พบว่าเอสโตรเจนไม่มีผลต่อหัวใจแต่มีผลต่อหลอดเลือดคือ เพิ่มการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 39% และหลอดเลือดดำอุดตัน 33%

ในกลุ่มของผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหัวใจมาแล้ว มีการศึกษาว่าการใช้ฮอร์โมนจะมีผลเรื่อง secondary prevention หรือไม่ พบว่าจากการศึกษา HERS study (16, 17) ซึ่งเป็น randomized controlled trial มีผู้ร่วมการศึกษา 2763 คน อายุเฉลี่ย 66.7 ปี ในการศึกษาเหล่านี้ใช้ฮอร์โมน conjugated equine estrogen + MPA พบว่าการใช้ฮอร์โมนไม่ช่วยลดการเกิด cardiovascular event ไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนและยาหลอก แต่พบว่าการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดพบมากกว่าในช่วงปีแรกของการใช้ฮอร์โมนและลดลงในช่วงปีที่ 4 และ 5 ของการศึกษา

ข้อเสียของการศึกษาแบบ RCT ทั้งสองคืออายุของผู้เข้าร่วมวิจัย พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ที่ 63 และ 66 ปี เริ่มใช้ยาประมาณ 10 กว่าปีหลังประจำเดือนหมด ซึ่งมากกว่าอายุของผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาตามความเป็นจริง ในขณะที่กลุ่มการศึกษาแบบสังเกตจะมีอายุเฉลี่ยที่ประมาณ 55 ปี เริ่มใช้ยาฮอร์โมนภายในระยะเวลา 2-3 ปีหลังประจำเดือนหมดซึ่งใกล้เคียงกับชีวิตจริงในเวชปฏิบัติมากกว่า และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยแบบสังเกตและแบบ RCT ต่างกัน ซึ่งความแตกต่างนี้ส่งผลต่อความเสี่ยงพื้นฐานต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดได้จึงยังสรุปไม่ได้อย่างชัดเจนว่าฮอร์โมนมีผลเสียต่อโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

ต่อมามีการประเมินผลซ้ำของ WHI study (18) ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยลงและตัดมดลูกไปแล้ว ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิด conjugated equine estrogens 0.625 mg/d เทียบกับยาหลอก ใช้ยาต่อเนื่องกัน 6.8 ปี พบว่าในกลุ่มอายุ 50-59 ปี การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวจะมีโอกาสเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและการเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อหัวใจตายต่ำกว่าได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญและยังพบว่ามีการเกิดแคลเซียมเกาะที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ(ซึ่งจะนำไปสู่การเกิด plaque และเป็น CHD) น้อยกว่าอย่างชัดเจน

โดยสรุปจากข้อมูลที่มีในปัจจุบันนี้อ้างอิงตาม The North American Menopause Soceity (NAMS) แนะนำว่าในกลุ่มที่เริ่มได้รับฮอร์โมนหลังจากที่หมดประจำเดือนนานกว่า 10 ปี จะความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ ส่วนกลุ่มที่เริ่มใช้ฮอร์โมนหลังหมดประจำเดือนภายใน 10 ปีน่าจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่าคนที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน นอกจากนี้ระยะเวลาที่ใช้ฮอร์โมนยิ่งนานยิ่งมีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจลดลงและมีการสะสมของแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดลดลงซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด plaque ลดลงด้วย และในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจมากที่สุดคือผู้ที่เริ่มใช้ฮอร์โมนหลังหมดประจำเดือนหลังจาก 10 ปีและใช้ในระยะสั้นๆ แต่การใช้ฮอร์โมนในระยะยาวก็ยังไม่เป็นที่แนะนำมากนักเนื่องจากความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมที่จะเพิ่มขึ้น(4)

อย่างไรก็ตามการศึกษาแทบทั้งหมดใช้ฮอร์โมนชนิด conjugated equine estrogen + MPA ในการศึกษา ดังนั้นจึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าฮอร์โมนทุกตัวจะให้ผลเหมือนกัน อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำให้คิดว่าผลของฮอร์โมนชนิดต่างๆโดยรวมแล้วจะเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

สำหรับเรื่องโรคหลอดเลือดสมองมีผลจากหลายๆการศึกษาทั้ง WHI และ NHS (nurses health study) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองชนิดหลอดเลือดตีบแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบว่าฮอร์โมนเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมองแตก นอกจากนี้หลายๆการศึกษาก็ได้ผลที่ไม่ไปด้วยกันคือบางการศึกษาพบว่าไม่เกี่ยวกับการเพิ่มของโรคหลอดเลือดสมองตีบแต่บางการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ในบางกลุ่มอายุ และ WHI เองก็มีจำนวนประชากรไม่เพียงพอในการบอกนัยสำคัญ

ทางสถิติ โดยสรุปแล้วพบว่าฮอร์โมนไม่มีผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเดิม และไม่มีผลป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ที่ไม่มีโรคประจำตัวด้วย แต่อาจมีผลเพิ่มการเป็นโรคหลอดเลือดสมองในกลุ่มที่เริ่มใช้ยาเมื่ออายุมากกว่า 60 ปี และมีข้อควรระวังในกลุ่มอายุ 50 - 59 ปีที่ใช้ เอสโตรเจนตัวเดียวเนื่องจากพบว่าเกิดโรคหลอดเลือดสมองเป็นสองเท่าของกลุ่มอายุ 50-59 ปีโดยรวมอีกด้วย(4, 10, 11)

ยาอีกชนิดที่กำลังใช้กันอย่างแพร่หลายคือ selective estrogen receptor modulators (SERM) หรือ raloxifene พบว่าส่งผลดีต่อไขมันในเลือด ลดโคเรสเตอรอลและ LDL โคเลสเตอรอลได้เหมือนฮอร์โมนทั่วไป โดยที่ไม่เพิ่ม HDL cholesterol และไตรกลีเซอไรด์ จากผลดังกล่าว SERM น่าจะลดโรคหลอดเลือดหัวใจลงได้ จึงมีการศึกษา RUTH trial (19)ซึ่งเป็น randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน 7000 คน เทียบระหว่าง raloxifene และยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง และในคนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด 1000 คน พบว่า SERM ช่วยลดการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดลงได้ถึง 40%

มีการศึกษาในปี 2010 ถึงผลรวมของการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับ raloxifene เทียบกับยาหลอกพบว่าอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้ยาต่ำลง 10% และจะต่ำลงในกลุ่มที่สาเหตุของการเสียชีวิตไม่ใช่โรคหัวใจและมะเร็ง (20)

CA Breast

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูก จึงเป็นหนึ่งในปัญหาทางด้านสุขภาพที่ต้องคำนึงถึงในหญิงวัยหมดประจำเดือน ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านมเกี่ยวกับการสัมผัสต่อเอสโตรเจนยาวนานคือ อายุมาก มีประจำเดือนครั้งแรกเมื่ออายุน้อย หมดประจำเดือนช้า ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม และการมีโรคของเต้านมมาก่อน ส่วนการตัดรังไข่และการมีบุตรคลอดครบกำหนดก่อนอายุ 30 ปี ถือเป็นปัจจัยที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านม

การใช้ฮอร์โมนในวัยหมดประจำเดือนสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งเต้านม หากใช้นานเกิน 5 ปีจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการศึกษาหลายการศึกษาที่สนับสนุนผลดังกล่าว โดยพบว่าฮอร์โมนชนิด เอสโตรเจนร่วมกับ โปรเจสโตรเจน จะมีความเสี่ยงมากกว่าการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว สำหรับ WHI study ก็พบว่าเมื่อติดตามผู้ที่ใช้ เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอโรนไป 5 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมชนิดลุกลาม 26% แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (เนื่องจากตัดมดลูกไปแล้ว) เมื่อติดตามผลไป 7 ปี ไม่พบว่ามีการเป็นมะเร็งเต้านมแตกต่างไปจากกลุ่มที่ไม่ใช้ฮอร์โมน (10, 11, 21-23) หลังจากหยุดยาฮอร์โมนพบว่าความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมลดลงหลัง 3 ปี (4) ระยะเวลาที่เริ่มใช้ฮอร์โมนก็มีผลต่อความเสี่ยง พบว่าผู้ที่เริ่มใช้ฮอร์โมนหลังประจำเดือนหมดภายใน 5 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมมากว่ากลุ่มที่เริ่มใช้ฮอร์โมนหลังจาก 5 ปี

พบว่าเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวดูเหมือนว่าจะลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมได้ในทุกๆช่วงอายุแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (10) และความเสี่ยงก็ดูจะสูงขึ้นเมื่อเริ่มใช้ยานานขึ้นมากกว่า 10-15 ปี

ฮอร์โมนชนิดเอสโตรเจน+โปรเจสโตรเจน เพิ่มการ proliferation อาการเจ็บเต้านม และ mamographic density เชื่อว่าการใช้ฮอร์โมนทำให้การแปลผลแมมโมแกรมยากขึ้น และการเกิดมะเร็งเต้านมอาจเกิดจากการทำให้มะเร็งขนาดเล็กมากที่มีอยู่แล้วโตขึ้น

เรื่องโปรเจสโตรเจนและมะเร็งเต้านมมีอีกหลายเรื่องที่ยังไม่ชัดเจน เช่น regimen ของฮอร์โมนที่ต่างกันเป็นต้น มีการศึกษาแบบสังเกตุเรื่องผลของ regimen ของโปรเจสโตรเจนที่ต่างกันพบว่าแบบ continuous มีผลต่อความเสี่ยงของมะเร็งเต้านมมากกว่า sequential แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่มีระเบียบวิธีวิจัยที่ดีกว่าในการสนับสนุนว่าเป็นจริงหรือไม่ เรื่องผลของโปรเจสโตรเจนชนิดต่างๆมีการศึกษาแบบสังเกตพบว่า micronize progestin **อาจจะ**ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ซึ่งก็ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป(4)

สำหรับ SERM และมะเร็งเต้านมนั้น Tamoxifen เป็น estrogen antagonist ที่บริเวณเต้านม (แต่อาจกระตุ้นที่โพรงมดลูก) เป็นยารักษามะเร็งเต้านมชนิดที่มี estrogen receptor และยังสามารถใช้เป็นยาป้องกันมะเร็งเต้านมในรายที่มีความเสี่ยงสูงได้ด้วย ผลของ Tamoxifen สามารถลดความเสี่ยงการเป็นมะเร็งเต้านมได้ถึง 50% (24) ส่วน Raloxifene ก็เป็น SERM อีกตัวหนึ่ง ออกฤทธิ์กระตุ้น estrogen receptor ที่กระดูก แต่ยับยั้งที่มดลูกและเต้านม ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน มีการศึกษาเกี่ยวกับผลต่อเต้านมของ Raloxifene พบว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเต้านมได้ ในกลุ่มที่หมดประจำเดือนและมีโรคกระดูกพรุน พบว่าลดความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งเต้านมลงได้ถึง 76 % (25)

STAR trial เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Tamoxifen และ Raloxifene ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม มีผู้เข้าร่วมการศึกษาถึง 19,471 คน ใช้ยานานเฉลี่ย 43 -46 เดือน พบว่ายาทั้งสองชนิดสามารถลดความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเต้านมลงได้ถึง 50% ได้ผลเท่าๆกัน แต่พบว่าการใช้ Raloxifene เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกน้อยกว่า 36% และเป็นก้อนเลือดอุดตันน้อยกว่า 29% (26, 27) องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้รับรอง Raloxifene เป็นยาที่สามารถป้องกันการเป็นมะเร็งเต้านมในรายที่มีความเสี่ยงสูงได้ เมื่อปี 2007 ต่อมาในปี 2010 มีการติดตามผู้ที่เข้าร่วม STAR trial เพื่อดูผลระยะยาวพบว่า Tamoxifen ได้ผลดีกว่า Raloxifene ในแง่ของการป้องกันมะเร็งเต้านมแบบลุกลาม แต่มีผลเสียมากกว่าในเรื่องมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก การหนาตัวผิดปกติหรือเซลล์ผิดปกติของโพรงมดลูก ต้อหิน การเกิดก้อนเลือดอุดตัน สำหรับอัตราการเสียชีวิตโดยรวมไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม (28, 29) อย่างไรก็ตามความคุ้มค่าของการใช้ยาก็เป็นเรื่องที่ต้องคำนึงถึง

เนื่องจากมะเร็งเต้านมเป็นโรคที่พบบ่อย จึงมีการตรวจคัดกรองด้วย mammogram ควรทำในคนที่อายุมากกว่า 50 ปี นอกจากนั้นก็ควรแนะนำให้ผู้ป่วยตรวจเต้านมด้วยตนเองทุก 1 เดือน สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนหรืออาจให้ใช้ในปริมาณต่ำๆเท่านั้น การศึกษาที่มีในปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ฮอร์โมนในผู้ที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนยังคงขัดแย้งกันอยู่ บางการศึกษาพบว่าเอสโตรเจนลดการกลับเป็นซ้ำ ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นซ้ำได้(30) ในการใช้ฮอร์โมนที่มีปริมาณต่ำๆ ทั้งในชนิดรับประทาน แผ่นแปะผิวหนังหรือแบบวงแหวนสอดช่องคลอดยังเชื่อว่าไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม แต่ว่าในรายที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนหรือมีความเสี่ยงสูงและต้องการใช้ฮอร์โมนปริมาณต่ำๆ ก็สามารถใช้ได้แต่ว่าต้องยอมรับความเสี่ยงด้วยถึงแม้ว่าจะมีความเสี่ยงต่ำแต่ก็ยังไม่ทราบอย่างแน่ชัดจริงๆ เฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเพียงพอในเรื่องความปลอดภัย (2)

VTE และ Pulmonary embolism

การใช้ฮอร์โมนเพิ่มความเสี่ยงของหลอดเลือดดำอุดตันขึ้น 2-3 เท่า ใน WHI study (10, 11) พบว่ามีการเกิด deep vein thrombosis และ pulmonary embolism ในกลุ่มที่ได้รับยาฮอร์โมนมากขึ้นเป็นสองเท่าของกลุ่มที่ได้ยาหลอก และพบว่าความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันมักเพิ่มขึ้น

ในช่วง 1-2 ปีแรกของการใช้ยาฮอร์โมน ในกลุ่มที่เริ่มใช้ยาเมื่ออายุน้อยกว่า 60 จะมีความเสี่ยงต่ำกว่าในกลุ่มอายุมากกว่านี้ นอกจากนี้ยังพบว่า BMI มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันด้วย และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตันจะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่อใช้ฮอร์โมนร่วมด้วยในทุกๆ BMI และความเสี่ยงจะลดลงเมื่อหลุดใช้ฮอรโมนไม่นาน สำหรับยาฮอร์โมนชนิดแผ่นแปะและฮอร์โมนปริมาณต่ำๆ มีความเสี่ยงต่อการเกิดก้อนเลือดอุดตันน้อยจากการศึกษาแบบสังเกตแต่ก็ยังไม่มีการศึกษาแบบ RCT รับรองข้อมูลดังกล่าว (4)

ผลข้างเคียงอย่างหนึ่งของ SERM ทั้ง Tamoxifen และ Raloxifene คือการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดดำอุดตันเช่นกัน

ในผู้ป่วยที่ได้รับฮอร์โมนที่จะต้องผ่าตัดหรือต้องอยู่นิ่งๆนานๆ แนะนำให้หยุดยาก่อนที่จะทำการผ่าตัดด้วย

Cognitive aging and dementia

Dementia คือการลดลงของ cognitive function ที่เป็นไปอย่างต่อเนื่อง เกิดจากการถูกทำลายหรือ โรคของสมอง หรืออาจเกิดจากความเสื่อมตามอายุก็ได้

Alzheimer disease คือโรคความจำเสื่อมที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยอายุมาก เพศหญิงมีโอกาสเป็นมากกว่าเพศชาย เคยมีการศึกษาแบบสังเกตหลายการศึกษาพบว่าการใช้ฮอร์โมนอาจช่วยลดภาวะดังกล่าวได้ ต่อมามี WHIMS เป็นการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบระหว่างการได้รับฮอร์โมนเทียบกับยาหลอก พบว่าการใช้ฮอร์โมนไม่มีผลดีต่อเรื่องของความจำและยังเพิ่มความเสี่ยงของภาวะความจำเสื่อมทุกชนิดเป็นสองเท่าอีกด้วย และยังพบว่ากลุ่มที่รับฮอร์โมนจะได้คะแนนในการประเมิน mental status น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย เชื่อว่าสาเหตุอาจเกิดจากความสัมพันธ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จึงมีการเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองแบบไม่รุนแรง ทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการและตรวจไม่พบเป็นเหตุให้ความจำเสื่อมก็เป็นได้ (31, 32)

Premature menopause

การหมดประจำเดือนก่อนอายุตามปกติ (40 ปี) สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมที่ต่ำลง แต่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกพรุน โรคหลอดเลือดหัวใจ พาร์คินสันที่เพิ่มขึ้น และยังพบว่าหากไม่ได้รับฮอร์โมนจะมีความเสี่ยงเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยอายุน้อยกลุ่มนี้จะมีผลเสียและความเสี่ยงต่อโรคต่างๆจากการได้รับฮอรโมนน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุมากอย่างชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามข้อเท็จจริงก็ยังไม่ได้รับการพิสูจน์เปรียบเทียบกันอย่างชัดเจน มีเพียงการศึกษาแบบสังเกตเท่านั้น

ข้อจำกัด

เอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนมีหลายชนิดที่ใช้เป็นฮอร์โมนในหญิงวัยทองได้ แต่ว่าการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีระเบียบวิธีวิจัยดีและน่าเชื่อถือมักใช้ยาฮอร์โมนชนิด conjugated estrogen และ medroxyprogesterone acetate(MPA) ดังนั้นผลการวิจัยที่อ้างอิงกันในปัจจุบันจึงแสดงถึงผลของฮอร์โมนดังกล่าวเท่านั้น ไม่สามารถบอกได้ว่าฮอร์โมนตัวอื่นๆจะได้ผลอย่างไรและผลข้างเคียงเป็นอย่างไรได้อย่างชัดเจน

จากการศึกษาต่างๆดังที่กล่าวมาพบว่าการใช้ฮอร์โมนมีผลดีที่สุดในการรักษากลุ่มอาการวัยทองและยังให้ผลดีต่อกระดูก ลดภาวะกระดูกพรุน ลดอาการฝ่อบางของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ภายนอก และยังลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของลำไส้ได้อีกด้วย แต่นอกจากข้อดีก็ยังมีข้อเสียนอกจากอาการข้างเคียงจากยาเช่นเวียนศีรษะ ท้องอืด ฯลฯ คือการเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคของเต้านม มะเร็งเต้านมและการกลับเป็นซ้ำ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญมากผิดปกติ,เซลล์ผิดปกติจนกระทั่งเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง ทำให้อาการไมเกรนแย่ลง และเสี่ยงภาวะก้อนเลือดอุดตันมากขึ้น

อย่างไรก็ตามพบว่าหากอายุที่เริ่มใช้ฮอร์โมนน้อยก็จะเกิดความเสี่ยงต่อโรคต่างๆน้อยกว่าเริ่มใช้เมื่ออายุมาก จนอาจกล่าวได้ว่าหากมีความจำเป็นต้องใช้เมื่ออายุน้อย(พึ่งเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน) จะมีผลดีจากการใช้มากกว่าผลเสียทั้งเรื่องของความเสี่ยงการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และช่วยชลอการเกิดแคลเซียมเกาะผนังหลอดเลือดหัวใจได้ อย่างไรก็ตามการใช้ฮอร์โมนควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น และข้อสำคัญในการดูแลผู้ป่วยวัยทองคือการส่งเสริมและแนะนำให้มีพฤติกรรมที่ส่งเสริมสุขภาพ และดูแลคัดกรองโรคที่อาจเกิดขึ้นในวัยนี้ด้วย

Bibliography

1. Schiff JLSI. menopause. In: Berek JS, editor. Berek & Novak's Gynecology 14ed. 14 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1325-42.
2. Speroff LF, Marc A. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility, 7th Edition. 7th ed. Speroff LF, Marc A., editor: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. SOGC. canadian consensus conference on menopuase, 2006 update. In: Rowe T, editor. canadian consensus conference on menopuase, 2006 update. Ottawa, ON: Dollco printing; 2006.
4. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010 Mar;17(2):242-55.
5. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, Yip CH, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients--design and baseline data 'LIBERATE' trial. Breast. 2007 Dec;16 Suppl 2:S182-9.
6. Dimitrakakis C, Tsigginou A, Keramopoulos D, Antsaklis A. What have we really learned from 'LIBERATE' trial? Maturitas. 2010 May;66(1):99-100.
7. Collaborators MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. The Lancet. 2003 9 august 2003;362(9382):419-27.
8. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):CD002978.
9. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2009 2009(1).
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
12. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010 Jan-Feb;17(1): 25-54; quiz 5-6.
13. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2006(4):CD001500.
14. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):CD000402.
15. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.
16. Deborah Grady, David Herrington, Vera Bittner, Roger Blumenthal, Michael Davidson, Mark Hlatky, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA. 2002 July 3, 2002;288(1):49.

17. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. JAMA. 1998 August 19, 1998;280(7):605-13.
18. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women's Health Initiative. ARCH INTERN MED. 2006 FEB 13, 2006;166:357-65.
19. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2006 Jul 13;355(2):125-37.
20. Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. Am J Med. 2010 May;123(5):469 e1-7.
21. Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. Cancer. 2009 Mar 1;115(5):936-45.
22. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med. 2009 Feb 5;360(6):573-87.
23. WHO. carcinogenicity of combined hormanal contraceptives and combined menopausal treatment WHO statement 2005 september 2005.
24. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
25. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA. 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
26. Results of the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) Released: Osteoporosis Drug Raloxifene Shown to be as Effective as Tamoxifen in Preventing Invasive Breast Cancer [database on the Internet]2006 [cited 4/01/2011]. Available from: http://www.cancer.gov.
27. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006 Jun 21;295(23):2727-41.
28. Bevers TB. Breast cancer prevention: an update of the STAR trial. Curr Treat Options Oncol. 2010 Dec;11(3-4):66-9.
29. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Jun;3(6):696-706.
30. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2008 Apr 2;100(7):475-82.
31. Shumaker SA, Reboussin BA, Espeland MA, Rapp SR, McBee WL, Dailey M, et al. The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS): a trial of the effect of estrogen therapy in preventing and slowing the progression of dementia. Control Clin Trials. 1998 Dec;19(6):604-21.

32. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 May 28;289(20):2651-62.