Reproductive Medicine
Training Course 2020
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

BESINS HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Besins Healthcare (Thailand) Co., Ltd.

Natural Sex Hormone etc: Optimized Type and Route of MHT Regimen in the Modern Era

November 13th, 2020

Moderator

รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Speaker

นพ.อัมรินทร์ สุวรรณ
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป

เกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐานของสตรีวัยทองในประชากรไทย จากการสำรวจสตรีวัยทองในกรุงเทพมหานครจำนวนเกือบ 2,400 ราย เมื่อประมาณ 30 ปีที่แล้ว พบว่าโดยเฉลี่ยผู้หญิงไทยหมดประจำเดือนเมื่ออายุประมาณ 50 ปี และประมาณ 55-60% ของสตรีวัยทองเหล่านี้ หมดประจำเดือนไปเฉย ๆ โดยไม่มีอาการขาดหรือพร่องฮอร์โมน อย่างไรก็ตาม ในจำนวนนี้ประมาณ 40-45% มีอาการขาดหรือพร่องฮอร์โมน เช่น มีอาการทาง vasomotor ไม่ว่าจะเป็น hot flashes หรือ night sweats โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบว่าถึงประมาณ 40-50% ของผู้หญิงไทยที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนมักมีอาการทาง psychosocial เช่น เวียนศีรษะ ใจสั่นและหงุดหงิด นอกจากนี้ ยังมีอาการที่พบได้บ่อยในระยะหลัง ๆ ในสตรีวัยทองที่เป็นคนไทยก็คือ genitourinary syndrome of menopause (GSM) เช่น urinary urgency & frequency และ decreased sexual activity โดยเฉพาะอย่างยิ่งพบว่าเกือบ 87% ของสตรีวัยทองมี sexual desire ลดลง ซึ่งมักส่งผลให้เกิดปัญหาความสัมพันธ์ในครอบครัวตามมา อีกทั้งยังพบว่าผู้หญิงไทยที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนถึงประมาณ 10-15% มีอาการของภาวะขาดหรือพร่องฮอร์โมนที่รุนแรงมากจนกระทบต่อกิจวัตรประจำวันต่าง ๆ จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน

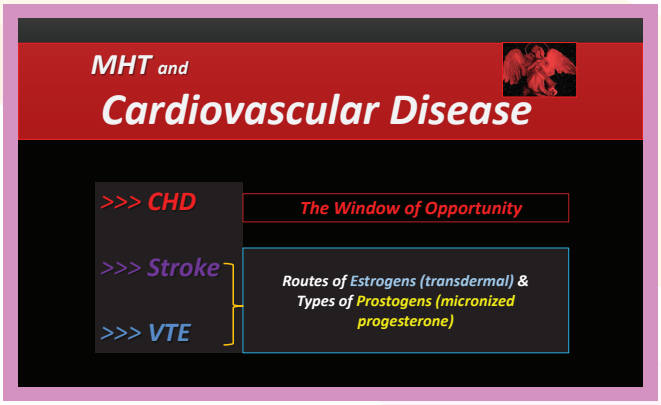
นพ.อัมรินทร์ สุวรรณ

แนวคิดเกี่ยวกับ menopausal hormone therapy (MHT) ที่โด่งดัง ซึ่ง Robert Wilson ได้เสนอไว้ในหนังสือชื่อ FEMININE FOREVER เมื่อกว่า 50 ปีที่แล้วก็คือผู้หญิงทุกคนจำเป็นต้องได้รับ hormone replacement หลังหมดประจำเดือน อย่างไรก็ตาม หลังจากที่มีการตีพิมพ์ผลของการศึกษาขนาดใหญ่แบบ randomized, placebo-controlled trial คือ Women's Health Initiative (WHI) ออกมา 2 papers ได้แก่ WHI Estrogen plus Progestin (E+P) trial ในปี ค.ศ.2002 และ WHI conjugated equine estrogens (CEE)-alone ในปี ค.ศ.2004 ส่งผลให้การใช้ MHT ลดลงอย่างมาก ซึ่งไม่ใช่ด้วยเหตุผลที่ว่า MHT มีประสิทธิภาพไม่ดี แต่เป็นเพราะเหตุผลในเรื่อง safety concern โดยเฉพาะความเสี่ยงของการเกิด breast cancer ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากการใช้ CEE ร่วมกับ medroxyprogesterone (MPA) และความเสี่ยงของการเกิด stroke ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากการใช้ CEE-alone (ในสตรีที่ตัดมดลูกไปแล้ว) ดังนั้น concept ของ MHT ในปัจจุบันจึงไม่ใช่ MHT for All อีกต่อไป แต่เป็นการใช้ MHT ตาม indications ที่ได้รับการรับรองเท่านั้น โดย 4 indications ของ MHT ที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration) หรือ FDA

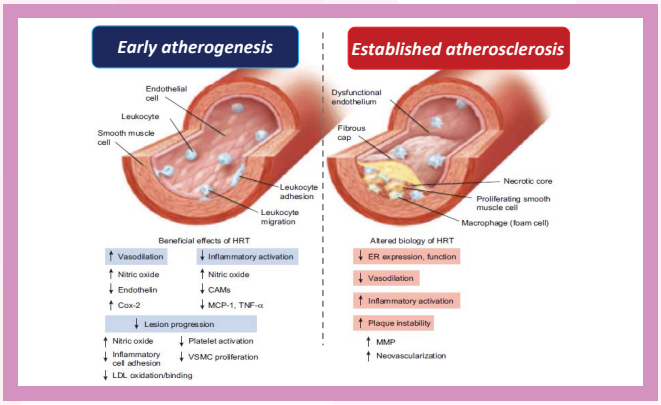
รับรองหรือแนะนำให้ใช้ ประกอบด้วยการใช้ MHT เป็น first-line therapy ในการรักษา vasomotor symptoms โดยเฉพาะ hot flashes, การใช้ MHT ในการป้องกัน bone loss ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน, ใช้ในสตรีที่หมดรังไข่ก่อนวัยอันควรหรือ premature hypoestrogenism และใช้สำหรับรักษา genitourinary symptoms of menopause โดยเฉพาะปัญหาช่องคลอดแห้ง

ส่วน contraindications ของ MHT โดยทั่วไปแล้วไม่ควรใช้ MHT ในสตรีที่มี conditions ต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือในสตรีที่ยังไม่แน่ใจว่าเป็น endometrial cancer หรือไม่, สตรีที่มี estrogen-sensitive cancers ได้แก่ breast และ endometrial cancers, สตรีที่มี active deep vein thrombosis หรือ pulmonary embolism, สตรีที่มี active arterial thrombo-embolic diseases เช่น stroke หรือ myocardial infarction (MI), สตรีที่มีความเสี่ยงในเรื่อง thrombophilic disorders และสตรีที่มีประวัติแพ้ MHT

นอกจากเรื่องการใช้ตาม indications ที่ได้รับการรับรองแล้ว concept ของ MHT ในปัจจุบันยังรวมถึงเรื่องของ window of opportunity ซึ่งภาพโดยรวมเกี่ยวกับผลของ MHT ที่มีต่อ cardiovascular disease นั้นมีทั้งที่เป็น arterial side และ venous side จึงมี concept ในการใช้ MHT ไม่เหมือนกัน เนื่องจาก cardiovascular disease ที่เป็น arterial side และ cardiovascular disease ที่เป็น venous side มี patho-physiology แตกต่างกัน โดยการเกิด coronary heart disease ที่เป็น arterial side นั้นมีที่มาจากเรื่องของ atherosclerotic plaques หรือเรื่องของ plaque instability ขณะที่การเกิด venous thromboembolism (VTE) ที่เป็น venous side นั้นมีที่มาจากเรื่องของ coagulation factors เป็นหลัก ส่วนการเกิด stroke มี pathophysiology ที่กำกึ่งระหว่างเรื่องของ atherosclerotic plaques และเรื่องของ thrombosis ดังนั้นจึงมี data เกี่ยวกับการใช้ MHT ที่แตกต่างกัน ดังนั้น ในการใช้ MHT เพื่อที่จะให้เกิดประโยชน์ต่อ arterial side ของ cardiovascular disease จะต้องใช้ MHT ภายใต้ concept ของ window of opportunity ที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เป็นตัวคนไข้เอง ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ products ของ MHT แต่หากเป็นการใช้ MHT โดยยึดเรื่อง safety ต่อการเกิด thrombosis เป็นหลัก จะต้องใช้ MHT ภายใต้ concept ที่ based on route of estrogens และ types of progestogens ที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เป็น products ของ MHT เป็นหลัก



เกี่ยวกับ concept ในเรื่อง window of opportunity ของการใช้ MHT สรุปได้ว่าถ้าให้ MHT ในคนที่มี healthy vascular หรือในคนที่อายุยังไม่มาก MHT น่าจะช่วยป้องกันในเรื่อง progression ของ atherosclerotic plaques ได้ เนื่องจาก estrogens จะไปยับยั้งการ expression ของ endothelial vascular cell adhesion molecules และ inflammatory cytokines ขณะเดียวกัน estrogens ยังมีผลในเรื่องอื่น ๆ เช่น เพิ่ม vasodilation และกระตุ้น nitric oxide synthase แต่ในทางตรงกันข้าม หากให้ estrogens ในคนที่มี established atherosclerosis โดยเฉพาะในคนที่มี fibrous cap เกิดขึ้นแล้ว estrogens จะไปกระตุ้นเอนไซม์ matrix metalloproteinases (MMPs) โดยเฉพาะ type IX ซึ่งมีผลต่อ plaque instability ทำให้มี plaque progression มากขึ้น ส่งผลให้ heart แย่ลงไปกว่าเดิม นอกจากนี้ estrogens ยังมี minor effects ต่อ cardiovascular protection ด้วยการเพิ่ม high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), ลด low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และลด total cholesterol



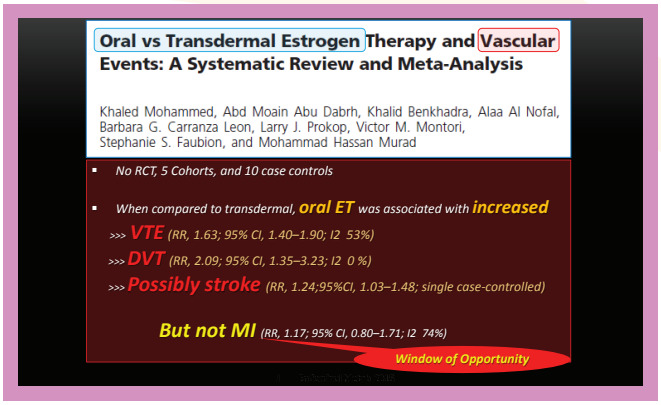
โดย Nurses' Health Study (NHS) ที่เป็นการให้ estrogens ในกลุ่มประชากรที่มีอายุน้อย ๆ คือประมาณ 30-55 ปี พบว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเกิด severe coronary heart disease ได้ ขณะที่ใน Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) ที่เป็นการให้ estrogens ในกลุ่มประชากรสตรีอายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี พบว่าลด risk of mortality, heart

failure หรือ myocardial infarction ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ใน Women's Health Initiative estrogen plus progestin trial (WHI-EPT) ที่เป็นการให้ estrogens ในกลุ่มประชากรที่มีอายุมาก ๆ คือมีอายุเฉลี่ย 63 ปี พบว่าเพิ่ม cardiovascular risks

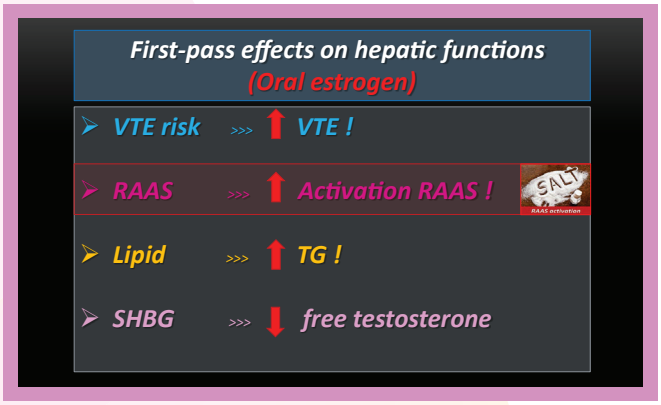
ดังนั้น concept ของ window of opportunity ของการเริ่มต้นใช้ MHT จึงได้แก่การให้ estrogens ในคนที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีหรือหมดประจำเดือนมาน้อยกว่า 10 ปี ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนจากการทำ subgroup analysis ของ WHI trials โดย Jacques Rossouw และคณะที่ตีพิมพ์ใน JAMA ปี ค.ศ.2007 พบว่าการให้ postmenopausal hormone therapy ในกลุ่มประชากรสตรีที่หมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี ไม่ได้เพิ่ม risk ของ coronary heart disease นอกจากนี้ ผลจากการทำ subgroup analysis ในกลุ่มประชากรสตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวนประมาณ 3-4 หมื่นราย โดย Boardman HMP และคณะที่ตีพิมพ์ใน Cochrane Database of Systematic Reviews พบว่าการเริ่มให้ hormone therapy ในสตรีที่หมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี มีอัตราตายและความเสี่ยงของการเกิด coronary heart disease ลดลง

สำหรับ duration of hormone therapy หรือจะใช้ hormone therapy นานเท่าใดนั้นขึ้นอยู่กับ indication ที่ใช้ คือเป็น optimized duration เช่น ถ้าใช้ MHT ในการ treat hot flashes อาจใช้ไปนาน 6 เดือนถึง 1 ปี แต่ถ้าใช้ treat osteoporosis อาจต้องใช้ไปนานอย่างน้อย 1-2 ปี และการหยุด MHT อาจไม่จำเป็นต้องหยุดคนไข้มีอายุมากกว่า 60 หรือมากกว่า 65 ปี ถ้าพิจารณาแล้วเห็นว่ามี benefits มากกว่า risks สามารถ continue MHT ต่อไปได้

นอกจาก concept ในเรื่อง window of opportunity ของการใช้ MHT แล้ว เรื่อง route ของการให้ estrogens ก็มีความสำคัญเนื่องจากมีผลต่อทั้ง pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของ MHT โดยเฉพาะอย่างยิ่ง oral estrogens มี first-pass hepatic effects จากการที่ oral estrogens ถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารไปผ่านกระบวนการ metabolism ที่ตับ ส่งผลในแง่ pharmacokinetics คือทำให้ระดับ estrogen ในกระแสเลือดลดลง แต่ที่ต้องการเน้นก็คือผลในแง่ pharmacodynamics ของ first-pass hepatic effects จากการให้ oral estrogens ที่มีต่อ hepatic functions ใน 4 ประเด็น ได้แก่ venous thrombosis, RAAS activation, hypertriglyceridemia และ sex hormone-binding globulin (SHBG) synthesis แต่การใช้ transdermal estrogen therapy ไม่มี first-pass hepatic effects โดยเฉพาะผลของการให้ oral estrogens เกี่ยวกับการเพิ่ม risk of thrombosis มีการศึกษาแบบ systematic review and meta-analysis ที่ตีพิมพ์ใน Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism ปี ค.ศ.2015 พบว่า oral estrogen therapy เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด VTE และ DVT อย่างชัดเจน



นอกจากนี้ oral estrogen therapy ยังไปกระตุ้น RAAS (renin–angiotensin–aldosterone system) ซึ่งเป็น hormone system ที่ทำหน้าที่ regulate blood pressure, fluid และ electrolyte balance จึงทำให้มี blood pressure เพิ่มขึ้นและทำให้มี salt water retention ส่งผลให้มีอาการบวม ขณะเดียวกัน oral estrogen therapy ยังเพิ่ม serum triglycerides อีกทั้ง oral estrogen therapy ยังไปกระตุ้นให้ตับสร้าง SHBG เพิ่มขึ้นไปจับกับ free androgen ส่งผลให้ free androgen ลดลง ดังนั้น ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีปัญหา low sexual desire อยู่แล้ว การใช้ oral estrogen therapy ก็จะยิ่งทำให้มีปัญหา low sexual desire แย่ลงไปอีก



ดังนั้น practical point ก็คือการใช้ transdermal estrogen therapy น่าจะมีประโยชน์และมีความปลอดภัยมากกว่าการใช้ oral estrogen therapy ในคนไข้ที่มี risk ของการเกิด VTE, มี hypertriglyceridemia, มี sexual desire loss และมี metabolic syndrome โดยเฉพาะ hypertension

Practical point:
When to use transdermal estrogen

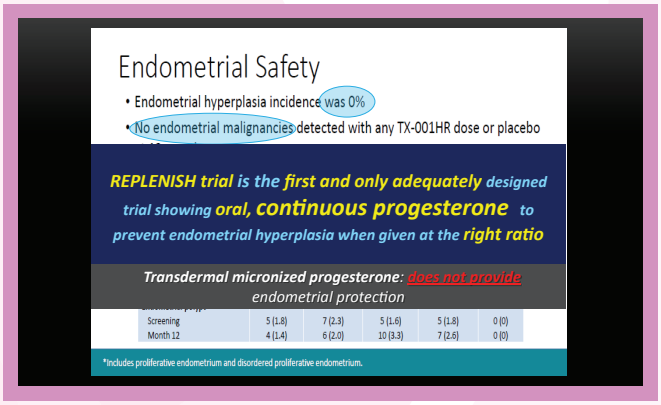
- ✓ VTE risk
- ✓ Hypertriglyceridemia
- ✓ Sexual desire loss
- ✓ Metabolic syndrome

ส่วนเรื่องบทบาทของ progestogen ใน MHT ปัจจุบันในทาง conventional medicine ย้ำว่าในสตรีที่ตัดมดลูกแล้วห้ามใช้ progestogen เพราะ progestogen อาจจะสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม โดยในสตรีที่ตัดมดลูกแล้วที่มี indication สำหรับการใช้ MHT ให้สามารถใช้ estrogen ได้เท่านั้น โดยในตำรา Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (Edition 9) ระบุว่า 4 กรณีต่อไปนี้ ได้แก่ มีประวัติของ endometriosis, มี residual endometrium, เป็น endometrial cancer และเป็น ovarian cancer with endometrioid tumors แนะนำให้ใช้ MHT ที่เป็น estrogen + progestin

สำหรับ progestins ที่มีให้เลือกใช้อยู่ในประเทศไทยมีอยู่หลาย MHT products เช่น cyproterone acetate (CPA), norethisterone acetate (NETA), norgestrel, drospirenone และ micronized progesterone โดยผู้บรรยายนิยมใช้ micronized progesterone บ่อยที่สุด เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนในเรื่องความปลอดภัยทั้งที่เป็นงานวิจัยและการศึกษาทางคลินิกว่า micronized progesterone อาจจะลดโอกาสการเกิด breast cancer และ venous thrombosis ได้ดีกว่า progestins ตัวอื่น ๆ โดยหนึ่งในการศึกษาที่สำคัญมีชื่อว่า E3N study ที่ทำในฝรั่งเศสในช่วงปี ค.ศ.1990-2002 เป็นการศึกษาแบบ observational study ในสตรีจำนวนประมาณ 80,000 คนอายุตั้งแต่ 40 ปีไปจนถึง 65 ปี พบว่าการให้ hormone therapy ด้วย regimen ที่ประกอบด้วย estrogen ร่วมกับ progesterone หรือ estrogen ร่วมกับ dydrogesterone ไม่มี risk ของการเกิด breast cancer ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ regimen ที่ประกอบด้วย estrogen ร่วมกับ progestagens ตัวอื่น ๆ โดยผลการศึกษาของ E3N study เป็นข้อมูลสำคัญที่มักถูกนำมาใช้อ้างอิงอยู่เสมอว่า dydrogesterone และ micronized progesterone น่าจะมีความปลอดภัยมากกว่า progestagens ตัวอื่น ๆ ในแง่ของ breast cancer risk ดังนั้น International Menopause Society (IMS) จึงมี recommendations ออกมาในปี ค.ศ.2016 ว่า breast cancer risk อาจจะลดลงด้วยการใช้ micronized progesterone หรือ dydrogesterone

ส่วนเรื่องความปลอดภัยในแง่ venous thrombosis ของการใช้ hormone therapy มีการศึกษาแบบ case-controlled observational study ที่ชื่อว่า ESTHER study โดย Canonico M และคณะที่ตีพิมพ์ใน Circulation ปี ค.ศ.2007 พบว่าคนที่ใช้ transdermal estrogen และคนที่ใช้ micronized progesterone มี profile ค่อนข้างดีแง่ของ thrombosis risk เมื่อเทียบกับ progestagens ตัวอื่น ๆ โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น norpregnane derivatives

ในส่วนเรื่องของ endometrial safety ที่มีบางคนกังวลว่าเนื่องจาก micronized progesterone มีความเป็นธรรมชาติมาก อาจจะมีประสิทธิภาพในการป้องกัน endometrium ได้ไม่ดีเท่ากับ synthetic progestins ตัวอื่น ๆ และจากข้อมูลของ European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) trial ที่พบว่าการใช้ micronized progesterone ป้องกันการเกิด endometrial cancer ได้ไม่ค่อยดีนัก อย่างไรก็ตาม ผลของการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญที่มีชื่อว่า REPLENISH trial ที่ออกมาในปี ค.ศ.2017 พบว่าการใช้ micronized progesterone ไม่ว่าจะเป็นขนาด 50 mg หรือ 100 mg ร่วมกับ estradiol เป็นเวลา 12 เดือน ไม่พบอุบัติการณ์ของ endometrial hyperplasia หรือ endometrial malignancies เลย ดังนั้น REPLENISH จึงเป็นการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ micronized progesterone ด้วย appropriate dose and regimen อย่างเพียงพอ ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของ endometrial hyperplasia หรือ endometrial malignancies แต่อย่างใด



โดยสรุป มี 4 indications สำหรับการใช้ MHT ได้แก่ รักษา vasomotor symptoms โดยเฉพาะ hot flashes, ป้องกัน bone loss ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน, ใช้ในสตรีที่หมดรังไข่ก่อนวัยอันควรหรือ premature ovarian insufficiency (POI) และใช้สำหรับรักษา genitourinary symptoms of menopause โดยเฉพาะปัญหาช่องคลอดแห้ง การใช้ micronized progesterone มีข้อมูลสนับสนุนว่าไม่ได้เพิ่ม risk ของการเกิด breast cancer และ venous thrombosis เมื่อเทียบกับ progestagens ตัวอื่น ๆ