Modern Menopause Management: Why Body-Identical Transdermal Estradiol Gel?

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.กิติยศ ยศสมบัติ
ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
รหัส 1001-1-000-004-11-2569
วันที่รับรอง 9/11/2569
วันที่หมดอายุ 10/11/2570

บทคัดย่อ

ภาวะวัยหมดระดู (Menopause) เป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติทางสรีรวิทยาที่สำคัญของสตรี โดยส่งผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณภาพชีวิต ทั้งในระยะสั้นจากกลุ่มอาการทางระบบประสาทส่วนกลางและหลอดเลือด (vasomotor symptoms: VMS) เช่น อาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกในเวลากลางคืน และปัญหาด้านอารมณ์ อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ (genitourinary syndrome of menopause: GSM) เช่น ช่องคลอดแห้ง ปัสสาวะแสบขัด และการเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์ เช่น นอนไม่หลับ อารมณ์แปรปรวน ไปจนถึงผลกระทบระยะยาว เช่น ภาวะกระดูกพรุนและโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด การดูแลสตรีวัยหมดระดูในยุคปัจจุบันจึงไม่ได้จำกัดเพียงการรักษาตามอาการ แต่เน้นการดูแลสุขภาพแบบองค์รวมและการป้องกันโรคเชิงรุก บทความนี้มุ่งทบทวนแนวทางการบริบาลสตรีวัยหมดระดูยุคใหม่ โดยเน้นการประเมินระยะการเปลี่ยนแปลงของระบบสืบพันธุ์ตามเกณฑ์ STRAW-10 ร่วมกับการพิจารณาข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้ และแนวทางการประเมินความเสี่ยงรายบุคคลก่อนเริ่มการบำบัดด้วยฮอร์โมนทดแทน (menopausal hormone therapy: MHT) ตลอดจนการเลือกใช้นวัตกรรมรูปแบบยาเตรียม body-identical transdermal estradiol gel ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีที่เหมือนกันกับฮอร์โมนที่ร่างกายสร้างขึ้นตามธรรมชาติ และมีรูปแบบการส่งผ่านฮอร์โมนผ่านทางผิวหนังที่ช่วยหลีกเลี่ยงกระบวนการ first-pass hepatic metabolism ที่ตับ ส่งผลให้ระดับฮอร์โมนในกระแสเลือดคงที่ และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำได้ดีกว่าชนิดรับประทาน นอกจากนี้เภสัชกรยังมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำเชิงปฏิบัติการใช้ยาอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ การส่งเสริมการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ และการวางระบบติดตามความปลอดภัยในการใช้ฮอร์โมนทดแทนในระยะยาวอย่างต่อเนื่องทุก 6 ถึง 12 เดือน เพื่อช่วยให้สตรีวัยหมดระดูสามารถผ่านช่วงเปลี่ยนผ่านของชีวิตได้อย่างราบรื่นและมีสุขภาวะที่ดีในระยะยาว

คำสำคัญ: วัยหมดระดู; ฮอร์โมนทดแทน; เอสโตรเจนชนิดทาผิวหนัง; body-identical transdermal estradiol gel

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เมื่อศึกษาบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของวัยหมดระดูได้
2. อธิบายแนวทางการดูแลรักษาปัญหาที่พบในวัยหมดระดูได้
3. อธิบายเภสัชวิทยาของฮอร์โมนที่ใช้ในวัยหมดระดู บ่งชี้ความแตกต่างระหว่างฮอร์โมนสังเคราะห์, bioidentical และ body-identical และความแตกต่างระหว่างรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่าง ๆ ได้
4. แนะนำการใช้ body-identical transdermal estradiol gel ได้อย่างเหมาะสม

บทนำ

วัยหมดระดู (menopause) เป็นช่วงเปลี่ยนผ่านตามธรรมชาติของสตรีที่เกิดจากการเสื่อมการทำงานของรังไข่และการลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในหลายระบบของร่างกาย อาการของวัยหมดระดูที่พบบ่อยแบ่งอย่างกว้างออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) vasomotor symptoms (VMS) เช่น อาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกกลางคืน 2) genitourinary syndrome of menopause (GSM) หรือเดิมเคยนิยมเรียกว่า vulvovaginal symptoms (VVS) เช่น ช่องคลอดแห้ง ปัสสาวะแสบขัด และ 3) การเปลี่ยนแปลงด้านอารมณ์ เช่น นอนไม่หลับ อารมณ์แปรปรวน อาการที่กล่าวมานี้อาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต การทำงาน และสุขภาวะโดยรวมของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ภาวะขาดเอสโตรเจนในระยะยาวยังสัมพันธ์กับการสูญเสียมวลกระดูก ความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเรื้อรังในอนาคต[1]

Menopausal hormone therapy (MHT) เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับการบรรเทาอาการรบกวนจากการเปลี่ยนแปลงในสตรีวัยหมดระดู ความก้าวหน้าขององค์ความรู้ด้านเภสัชวิทยาและข้อมูลด้านความปลอดภัยในช่วงหลายปีที่ผ่านมาส่งผลให้แนวคิดของการรักษาด้วยฮอร์โมนมีการเปลี่ยนแปลงจากการมุ่งเน้นเพียงการทดแทนฮอร์โมนที่ขาด ไปสู่การเลือกใช้ฮอร์โมนและวิธีการบริหารยา (route of administration) ที่ใกล้เคียงสรีรวิทยาตามธรรมชาติของร่างกายมากที่สุด พร้อมคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงเฉพาะบุคคลของผู้ป่วยควบคู่กันไป ปัจจุบัน “body-identical hormone therapy” ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นในฐานะแนวทางการรักษาที่สอดคล้องกับหลักการดังกล่าว โดยเฉพาะการใช้ transdermal 17β-estradiol gel ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง เนื่องจากเป็นเอสโตรเจนหลักที่พบในร่างกายของสตรีและบริหารผ่านผิวหนังซึ่งสามารถหลีกเลี่ยง first-pass hepatic metabolism และลดผลกระทบต่อระบบเมแทบอลิซึมบางประการได้[2] อย่างไรก็ตาม การใช้ body-identical transdermal estrogen gel ยังต้องการคำแนะนำวิธีการใช้อย่างถูกต้องซึ่งเป็นบทบาทสำคัญของเภสัชกร บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในวัยหมดระดู แนวทางการดูแลรักษาในปัจจุบัน หลักการของ

body-identical hormone therapy ตลอดจนข้อมูลด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และข้อควรคำนึงในการให้คำปรึกษาผู้ป่วยที่ได้รับ body-identical transdermal estradiol gel ในเวชปฏิบัติ

การเปลี่ยนแปลงของร่างกายในวัยหมดระดู

ระยะของการเจริญพันธุ์ตาม STRAW-10

วัยหมดระดู (menopause) เป็นภาวะทางสรีรวิทยาที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติจากการยุติการทำงานของรังไข่ ส่งผลให้การสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนลดลงอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งสตรีไม่มีประจำเดือน ค่ามัธยฐานของอายุที่เข้าสู่วัยหมดระดูอยู่ในช่วงระหว่าง 48-52 ปี โดยประชากรของประเทศที่พัฒนาแล้วมีแนวโน้มเข้าสู่วัยหมดระดูล่าช้ากว่าประชากรในประเทศกำลังพัฒนาเล็กน้อย ประมาณ 1-3 ปี[3] ตาม the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-10) classification แบ่งระยะที่เกี่ยวข้องกับการเจริญพันธุ์ของสตรีออกเป็น 7 ระยะ เริ่มต้นจากระยะ -5 ไปถึง +2 โดยกำหนดให้ภาวะวัยหมดระดูเป็นระยะ 0 ซึ่งเป็นวันเดียวกับที่สตรีมีระดูครั้งสุดท้ายของชีวิต (final menstrual period: FMP) และมีรายละเอียดของภาวะต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องดังรายละเอียดในตารางที่ 1 ทั้งนี้ในการวินิจฉัยภาวะวัยหมดระดูในเวชปฏิบัติ จะเป็นการวินิจฉัยย้อนหลังโดยพิจารณาจากการที่ขาดระดูติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือน[3]

ตารางที่ 1 the Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW-10) classification[3]

ระยะ		คำอธิบาย
-5 early reproductive		สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่เริ่มมีระดูปีแรก ๆ ซึ่งรอบระดูกำลังเข้าสู่ความสม่ำเสมอ
-4 peak reproductive		สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีระดูสม่ำเสมอ มีศักยภาพในการสืบพันธุ์สูงสุด ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุประมาณ 20-30 ปี
-3 late reproductive		สตรีวัยเจริญพันธุ์ที่เริ่มมีการทำงานของรังไข่ลดลง และอาจเริ่มมีระยะเวลาการมีระดูคลาดเคลื่อน แต่ไม่เกิน 7 วัน
Perimenopause	-2 early menopausal transition	ช่วงใกล้หมดระดูซึ่งระยะเวลาการมีระดูคลาดเคลื่อนตั้งแต่ 7 วันขึ้นไป ในสองรอบเดือนติดต่อกัน
	-1 late menopausal transition	ช่วงใกล้หมดระดูซึ่งมีระดูเว้นช่วงนานตั้งแต่ 60 วันขึ้นไป
	0 menopause	ภาวะหมดระดู โดยกำหนดเป็นวันเดียวกับการมีระดูครั้งสุดท้าย (final menstrual period: FMP)*
	+1 early postmenopause	ระยะ 3-4 ปีแรกหลัง FMP
+2 late postmenopause		ระยะหลัง FMP มากกว่า 3-4 ปี ตลอดไปจนหมดอายุขัย

* วินิจฉัยย้อนหลังเมื่อไม่มีประจำเดือนติดต่อกัน 12 เดือน

อาการของวัยหมดระดู

การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่เกิดจากความผิดปกติของฮอร์โมนในช่วงวัยหมดระดูอาจเริ่มพบได้ตั้งแต่ระยะ -2 (early menopausal transition) ตลอดไปครอบคลุมระยะ +1 (early postmenopause) และเรียกรวมระยะทั้งหมดนี้ว่า perimenopause ซึ่งเป็นช่วงที่มักพบอาการของวัยหมดระดู ทั้งนี้ทั้งนั้นอาการของวัยหมดระดูในสตรีแต่ละคนมีระยะเวลาและความรุนแรงแตกต่างกัน สตรีบางคนอาจมีอาการรบกวนเพียงเล็กน้อยและเป็นระยะเวลาไม่นาน ในขณะที่บางคนอาจมีอาการรุนแรงและเป็นต่อเนื่องยาวนานกว่า 5-10 ปี ซึ่งย่อมส่งผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ระยะเวลาของการพบอาการของวัยหมดระดูแต่ละอาการก็มีความแตกต่างกัน ดังรายละเอียดในตารางที่ 2[3]

ตารางที่ 2 ช่วงวัยและระยะเวลาของการพบอาการของวัยหมดระดู[3]

อาการ	อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มพบอาการ	ช่วงที่อาการรุนแรงมากที่สุด	ระยะเวลาเฉลี่ยของการพบอาการ
อาการร้อนวูบวาบ	47 ปี	-1 late transition	6-10 ปี
ช่องคลอดแห้ง	49 ปี	-2 early transition ถึง -1 late transition	ตลอดอายุขัย หากไม่ได้รับการรักษา
ความผิดปกติทางอารมณ์	49 ปี	-1 late transition	2-4 ปี
ความผิดปกติของการนอน	40-50 ปี	-1 late transition	ไม่แน่นอน

Vasomotor symptoms (VMS) ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) และเหงื่อออกกลางคืน (night sweats) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในสมองส่วน hypothalamus ภายหลังระดับเอสโตรเจนลดลง อาการร้อนวูบวาบเป็นผลจากการขยายตัวอย่างฉับพลันของหลอดเลือดฝอยบริเวณใบหน้าและลำคอเป็นเวลาประมาณ 1-5 นาที โดยอาจเกิดขึ้นหลายครั้งต่อวันและตามมาด้วยความรู้สึกไม่สบายตัว เหงื่อออก หรือสะบัดร้อนสะบัดหนาว ส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ประสิทธิภาพในการทำงาน และคุณภาพการนอนหลับ โดยประมาณร้อยละ 70–80 ของสตรีวัยหมดระดูจะมีอาการดังกล่าวในระดับใดระดับหนึ่ง และในบางรายอาจคงอยู่เป็นเวลาหลายปีหลังหมดระดู[3]

การลดลงของเอสโตรเจนส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ หลับไม่สนิท อ่อนเพลีย อารมณ์แปรปรวน วิตกกังวล หรือมีอาการคล้ายภาวะซึมเศร้าในบางราย แม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างเอสโตรเจนกับสุขภาพจิตจะมีความซับซ้อน แต่มีหลักฐานสนับสนุนว่าเอสโตรเจนมีบทบาทต่อการทำงานของสารสื่อประสาทหลายชนิด เช่น serotonin และ norepinephrine ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ และการนอนหลับส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเปลี่ยนผ่านสู่วัยหมดระดู[3]

นอกจากอาการในระยะสั้นแล้ว การขาดเอสโตรเจนยังส่งผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์เกิดเป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า genitourinary syndrome of menopause (GSM) ซึ่งประกอบด้วยอาการช่องคลอดแห้ง แสบ คัน เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ (dyspareunia) รวมถึงอาการทางระบบทางเดิน

ปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะแสบขัด หรือการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะบ่อยครั้ง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดจากการฝ่อลีบของเยื่อบุช่องคลอด การลดลงของความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่อ และการลดการไหลเวียนเลือดในบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งมักมีแนวโน้มรุนแรงขึ้นตามระยะเวลาที่ขาดเอสโตรเจน[3]

เอสโตรเจนมีบทบาทสำคัญในการรักษาสมดุลการสลายและการสร้างมวลกระดูก เมื่อระดับฮอร์โมนนี้ลดลงจะพบว่ามีการสร้าง receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL) เพิ่มขึ้น ส่งเสริมกระบวนการ osteoclastogenesis และเริ่มอัตราการสลายกระดูกให้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะในช่วง 5–10 ปีแรกหลังหมดระดู ส่งผลให้ความหนาแน่นมวลกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในอนาคต ความสูญเสียมวลกระดูกในระยะนี้อาจเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการ ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากทราบว่าตนเองมีภาวะกระดูกพรุนเมื่อเกิดกระดูกหักแล้ว[3]

การขาดเอสโตรเจนยังสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงด้านเมแทบอลิซึมและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น การเพิ่มขึ้นของไขมันในช่องท้อง ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด และการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต แม้ว่าปัจจัยดังกล่าวจะได้รับอิทธิพลจากอายุและปัจจัยร่วมอื่น ๆ ด้วย แต่การลดลงของเอสโตรเจนถือเป็นหนึ่งในกลไกสำคัญที่ส่งผลให้ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้นภายหลังวัยหมดระดู[3] นอกจากระบบอวัยวะสำคัญต่าง ๆ ดังกล่าวไปข้างต้นแล้ว ยังพบการกระจายตัวของ estrogen receptors ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ เช่น ผิวหนัง กล้ามเนื้อ สมอง ตับ ลำไส้ใหญ่ และเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งก็ล้วนได้รับผลกระทบจากภาวะวัยหมดระดูด้วยเช่นกัน ด้วยเหตุนี้ วัยหมดระดูจึงไม่ใช่เพียงการสิ้นสุดของการมีประจำเดือน แต่เป็นช่วงเปลี่ยนผ่านทางชีววิทยาที่ส่งผลต่อสุขภาพในหลายมิติ ทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และคุณภาพชีวิต

แนวทางการดูแลรักษาปัญหาที่พบในวัยหมดระดู

เป้าหมายของการรักษา

การดูแลสตรีวัยหมดระดูมีเป้าหมายสำคัญเพื่อ 1) บรรเทาอาการรบกวนที่เกิดจากภาวะขาดเอสโตรเจน 2) ป้องกันผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาว และ 3) ส่งเสริมคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทั้งนี้ต้องพิจารณาวางแผนการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (individualized treatment) โดยคำนึงถึงลักษณะอาการ ความรุนแรง อายุ ระยะเวลาหลังหมดระดู โรคร่วม ปัจจัยเสี่ยงทางสุขภาพ ความร่วมมือในการรักษา และความคาดหวังของผู้ป่วย[4]

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacologic treatments)

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการใช้ชีวิตประจำวัน (lifestyle modification) รวมถึงพฤติกรรมการดูแลสุขภาพเป็นพื้นฐานสำคัญของการจัดการกับอาการผิดปกติในวัยหมดระดู โดยทั่วไปแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ รับประทานอาหารที่มีคุณค่าทางโภชนาการ ควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ หลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ จำกัดการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ นอนหลับอย่างเพียงพอ จัดการความเครียด และหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นอาการร้อนวูบวาบ เช่น อากาศร้อน อาหารรสจัด หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน การดำเนินการตามแนวทางเหล่านี้อาจช่วยลดความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยบางรายได้ ผู้ป่วยควรเลือกใช้

เครื่องแต่งกายที่ระบายอากาศได้ดี มีหลายชั้นที่สามารถถอดออกหรือสวมใส่เพิ่มได้เมื่อรู้สึกร้อนหรือหนาว แม้ว่ามาตรการเหล่านี้อาจไม่สามารถกำจัดอาการได้ทั้งหมด แต่ถือเป็นองค์ประกอบสำคัญของการดูแลระยะยาวจึงแนะนำให้พิจารณาปฏิบัติในผู้ป่วยทุกราย[4]

เภสัชบำบัดในการรักษาอาการของภาวะวัยหมดระดู

แนวทางการเลือกใช้เภสัชบำบัดเพื่อรักษาอาการของภาวะวัยหมดระดูให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายต้องคำนึงถึงลักษณะอาการและความรุนแรงของอาการที่รบกวน สถานะการมีอยู่ของมดลูก และข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้ของ MHT ประกอบกัน โดยสรุปเป็นแผนผังการตัดสินใจตามรูปที่ 1

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ GSM เป็นหลัก คือมีอาการจำกัดอยู่เฉพาะอวัยวะสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ เช่น ช่องคลอดแห้ง เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ หรือปัสสาวะแสบขัด ควรพิจารณาใช้การรักษาเฉพาะที่สำหรับช่องคลอดเป็นหลัก ในกรณีที่อาการไม่รุนแรงอาจเริ่มจากการใช้ non-hormonal vaginal moisturizer ทาช่องคลอดเป็นประจำเพื่อให้ความชุ่มชื้นแก่ช่องคลอด ร่วมกับใช้เจลหล่อลื่น (lubricating gel) เมื่อมีเพศสัมพันธ์[5] ทั้งนี้หากไม่ตอบสนองเป็นที่น่าพอใจจากการใช้เจลหล่อลื่นหรือมีอาการรบกวนมาก อาจพิจารณาใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอด เนื่องจากสามารถเพิ่มความชุ่มชื้นของเยื่อบุช่องคลอดและบรรเทาอาการได้อย่างมีประสิทธิภาพดีกว่ายารับประทาน อีกทั้งมีการดูดซึมเข้าสู่ระบบร่างกายในระดับต่ำ และมีความปลอดภัยค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับยารับประทาน[5, 6]



รูปที่ 1 แนวทางการเลือกใช้เภสัชบำบัดเพื่อรักษาอาการของภาวะวัยหมดระดู

MHT ชนิดออกฤทธิ์เชิงระบบ เช่นยารับประทาน แผ่นปิดผิวหนัง หรือ transdermal 17β-estradiol gel ยังคงได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในปัจจุบันสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการวัยหมดระดูในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยเฉพาะกลุ่มอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกกลางคืน โดย MHT สามารถลดความถี่และความรุนแรงของอาการ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญ เพิ่มคุณภาพการนอน อารมณ์ และคุณภาพชีวิตโดยรวม นอกจากนี้ยังมีส่วนช่วยป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกและลดความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน[7]

การเลือกชนิดของฮอร์โมน ขนาดยา และช่องทางการบริหารควรคำนึงถึงประสิทธิผล ความปลอดภัย และความสะดวกในการใช้ของผู้ป่วยแต่ละราย4 การเลือกใช้ MHT ควรพิจารณาตามลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย หากผู้ป่วยยังมีมดลูกอยู่ จำเป็นต้องได้รับโปรเจสโตเจนร่วมกับเอสโตรเจนเพื่อลดความเสี่ยงของภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ (endometrial hyperplasia) และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) แต่สตรีที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกแล้วสามารถใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวได้[7]

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ฮอร์โมน หรือไม่ประสงค์รับการรักษาด้วยฮอร์โมน อาจพิจารณาทางเลือกอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมน (non-hormonal therapy) เช่น selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), gabapentin หรือยากลุ่ม neurokinin-3 receptor antagonist ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่าสามารถช่วยลดอาการร้อนวูบวาบได้ในระดับหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ประสิทธิผลโดยรวมยังคงต่ำกว่าการรักษาด้วยฮอร์โมน[7]

เภสัชวิทยาของฮอร์โมนที่ใช้ในวัยหมดระดู

เอสโตรเจนหลักที่สร้างจากรังไข่ของสตรีวัยเจริญพันธุ์ คือ 17β-estradiol (E2) ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงที่สุดในกลุ่มเอสโตรเจน โดยสามารถจับกับ estrogen receptor ทั้งชนิด α และ β ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่งผลต่อการควบคุมการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ทั้งระบบสืบพันธุ์ กระดูก หลอดเลือด ระบบประสาท และผิวหนัง เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู ระดับ E2 จะลดลงอย่างมาก ส่งผลให้เกิดอาการและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดเอสโตรเจน การใช้ MHT มีวัตถุประสงค์เพื่อทดแทนภาวะขาด E2 ที่เกิดขึ้นภายหลังการเสื่อมการทำงานของรังไข่8 อย่างไรก็ตาม ฮอร์โมนที่ใช้ใน MHT ในปัจจุบันมีความหลากหลายทั้งในด้านโครงสร้างทางเคมี แหล่งที่มา และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา

ในอดีตมีความนิยมใช้ conjugated equine estrogens (CEE) รวมถึงโปรเจสตินสังเคราะห์บางชนิดที่มีโครงสร้างแตกต่างจากโปรเจสเตอโรนตามธรรมชาติ (non-bioidentical hormones) แม้ว่าฮอร์โมนเหล่านี้จะมีข้อมูลประสิทธิผลค่อนข้างน่าพอใจ แต่เนื่องจากมีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างจากฮอร์โมนธรรมชาติของมนุษย์ ส่งผลให้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา ผลต่อเมแทบอลิซึม และผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย แตกต่างจากฮอร์โมนที่มีโครงสร้างเหมือนธรรมชาติ ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกและการศึกษาเชิงระบาดวิทยาพบว่าการใช้ non-bioidentical hormones ด้วยวัตถุประสงค์เป็น MHT

เพิ่มความเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และได้รับความนิยมลดลง[4, 9]

จากข้อจำกัดด้านความปลอดภัยตามที่กล่าวข้างต้น แนวทางการใช้ MHT ในระยะต่อมาจึงมุ่งเน้นการใช้ฮอร์โมนที่มีโครงสร้างโมเลกุลเหมือนกับฮอร์โมนที่สร้างขึ้นตามธรรมชาติในร่างกายมนุษย์ เช่น estradiol และ progesterone และเรียกว่า “bioidentical hormone” อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการใช้คำว่า bioidentical กับผลิตภัณฑ์ยาที่มีการเตรียมขึ้นเฉพาะราย (compounded preparations) ซึ่งไม่ได้รับการรับรองมาตรฐานกระบวนการผลิต และอาจก่อให้เกิดความสับสน รวมไปถึงความเสี่ยงจากการได้รับตัวยาสำคัญไม่ตรงตามที่ฉลากระบุ หรือโอกาสปนเปื้อนและปนปลอมที่นำไปสู่ความไม่ปลอดภัยได้ ด้วยเหตุนี้องค์กรวิชาชีพด้านวัยหมดระดูหลายองค์กรจึงรณรงค์ให้ใช้คำว่า “body-identical hormones” เพื่อสื่อถึงการใช้ฮอร์โมนที่มีโครงสร้างโมเลกุลเหมือนกับฮอร์โมนที่สร้างขึ้นตามธรรมชาติในร่างกายมนุษย์และผลิตภายใต้มาตรฐานอุตสาหกรรมยา มีการควบคุมคุณภาพ ความคงตัว และความสม่ำเสมอของขนาดยาอย่างชัดเจน ดังตารางที่ 3[10-13]

ตารางที่ 3 ความแตกต่างของฮอร์โมนที่ใช้ใน MHT[10-13]

ประเภทของ MHT	Synthetic hormones	"bio-identical" hormones	"body-identical" hormones
องค์ประกอบ	ฮอร์โมนสังเคราะห์	ฮอร์โมนแบบเดียวกับที่พบในร่างกาย	ฮอร์โมนแบบเดียวกับที่พบในร่างกาย
การควบคุมคุณภาพการผลิต	ผลิตตามมาตรฐานอุตสาหกรรมยาและเวชภัณฑ์	เตรียมขึ้นในสถานพยาบาลหรือหน่วยบริการสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ไม่ได้อยู่ภายใต้การควบคุมคุณภาพตามมาตรฐานสากล	ผลิตตามมาตรฐานอุตสาหกรรมยาและเวชภัณฑ์
ตัวอย่างผลิตภัณฑ์	• Conjugated equine estrogens (Premarin®, Estromon®) • Medroxy progesterone acetate (Provera®)	• Bi-est cream: 80% estriol, 20% estradiol • Tri-est cream: estriol, estradiol, estrone • Compounded progesterone gel: vaginal/ topical micronized progesterone gel	• Transdermal estradiol gel (Oestrogel®, Oestrodose®) • Transdermal estradiol patch (Climara®) • Oral estradiol tablet (Progynova®) • Micronized progesterone (Utrogestan®)

ข้อพิจารณาด้านช่องทางการบริหารยาและรูปแบบเภสัชภัณฑ์

ช่องทางการบริหารยา (route of administration) เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิผล ความปลอดภัย และความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วยที่ได้รับ MHT เนื่องจากช่องทางการบริหารยาส่งผลโดยตรงต่อการดูดซึม การกระจายตัวของฮอร์โมนในร่างกาย ตลอดจนผลกระทบต่อระบบเมแทบอลิซึมและการสร้างโปรตีนต่าง ๆ ที่ตับ ปัจจุบัน เอสโตรเจนสำหรับ MHT มีหลายรูปแบบ ได้แก่ ยารับประทาน, transdermal estrogen และ vaginal estrogen โดยแต่ละรูปแบบมีข้อดี ข้อจำกัด และข้อบ่งใช้ที่แตกต่างกัน[4]

Vaginal estrogen

การใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอด (vaginal estrogen) เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสูงและเหมาะสำหรับการรักษาอาการเฉพาะที่ของระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ เช่น ช่องคลอดแห้ง เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณเยื่อบุช่องคลอดและเนื้อเยื่อใกล้เคียง โดยมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดในระดับต่ำ อย่างไรก็ตาม รูปแบบดังกล่าวไม่ได้ออกแบบมาเพื่อรักษาอาการ VMS เช่น อาการร้อนวูบวาบหรือเหงื่อออกกลางคืน จึงไม่สามารถใช้ทดแทนการรักษาด้วย systemic estrogen ในผู้ป่วยที่มีอาการของระบบอวัยวะอื่นนอกเหนือจาก GSM ได้[5, 7]

Oral estradiol

ยารับประทาน estradiol เป็นรูปแบบที่มีการใช้งานมายาวนานและเป็นที่คุ้นเคยของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม หลังการดูดซึมจากทางเดินอาหาร เอสโตรเจนจะถูกส่งผ่านเข้าสู่ตับ และเกิดกระบวนการ first-pass hepatic metabolism ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด กระบวนการดังกล่าวนี้ส่งผลให้มีการกระตุ้นการสร้างโปรตีนหลายชนิดจากตับ เช่น sex hormone-binding globulin (SHBG), coagulation factors และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับระบบ renin-angiotensin-aldosterone ซึ่งอาจมีผลต่อพารามิเตอร์ทางเมแทบอลิซึมและเพิ่มความเสี่ยงของระบบหัวใจหลอดเลือดในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงสัดส่วนของ estrone ต่อ estradiol (E1/E2 ratio) จะพบว่ายารับประทานจะมีค่าสัดส่วนนี้ประมาณ 5 เท่า ในสตรีวัยก่อนหมดระดู E2 เป็นเอสโตรเจนหลักที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงที่สุด ขณะที่ E1 เป็นเมแทบอไลต์ที่มีฤทธิ์อ่อนกว่า ภายใต้สภาวะปกติ สัดส่วน estrone ต่อ estradiol ในกระแสเลือดจะอยู่ในระดับใกล้เคียงกัน การที่ E1/E2 ratio ในผู้ที่ใช้ oral MHT สูงกว่า 1 แสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ยาที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปที่ไม่เอื้อประโยชน์ต่อการรักษา[14]

Transdermal estradiol

Estradiol ในรูปแบบผ่านผิวหนัง เช่น แผ่นแปะ หรือเจล สามารถดูดซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตโดยตรง ทำให้หลีกเลี่ยงกระบวนการ first-pass hepatic metabolism ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด ส่งผลให้ระดับ estradiol ในกระแสเลือดมีลักษณะใกล้เคียงสรีรวิทยามากขึ้น และมี E1/E2 ratio ประมาณ 1 เท่า ซึ่งใกล้เคียงกับในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนแสดงให้เห็นว่า transdermal estradiol เอื้อประโยชน์จากการใช้มากกว่ายารับประทาน[14]

การหลีกเลี่ยง first-pass hepatic metabolism ยังช่วยลดผลกระทบต่อการสร้างโปรตีนจากตับ ทำให้ความเสี่ยงต่อเมแทบอลิซึม และความเสี่ยงของระบบหัวใจและหลอดเลือดลดลง15 จากเหตุผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยข้างต้นนี้ transdermal estradiol จึงควรถูกเลือกใช้เป็น MHT ลำดับแรกก่อนยารับประทาน ทั้งนี้ควรพิจารณาถึงคุณสมบัติที่เกิดจากความแตกต่างด้านรูปแบบเภสัชภัณฑ์ร่วมด้วย โดยแผ่นแปะให้การปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลาหลายวัน แต่ผู้ป่วยบางรายอาจมีปัญหาเรื่องการระคายเคืองผิวหนังหรือการหลุดลอกของแผ่นแปะ อีกทั้งปรับขนาดยาให้เหมาะสมได้ยาก ขณะที่ estradiol gel เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยมเพิ่มขึ้น เนื่องจากสามารถปรับขนาดยาได้ง่าย ดูดซึมได้ดี และไม่จำเป็นต้องติดอุปกรณ์บนผิวหนังตลอดเวลา ส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนมากยอมรับการรักษาได้ดีและมีความพึงพอใจต่อการใช้งานในระยะยาว

ประสิทธิผลทางคลินิกและความปลอดภัยของ body-identical transdermal estrogen gel

Body-identical transdermal estrogen gel สามารถให้ระดับฮอร์โมนที่ใกล้เคียงสภาวะทางสรีรวิทยาของร่างกาย มีประสิทธิผลในการลดความถี่และความรุนแรงของอาการ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยสัมพันธ์กับระดับ estradiol ในกระแสเลือดที่สามารถคงอยู่ในช่วงที่เพียงพอต่อการบรรเทาอาการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของอาการภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา และได้รับประโยชน์สูงสุดภายหลังการรักษาอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้ การรักษาด้วย body-identical transdermal estrogen gel ยังมีส่วนช่วยให้มีคุณภาพการนอนหลับที่ดีขึ้น ตื่นกลางดึกน้อยลง ระยะเวลาในการนอนหลับเพิ่มขึ้น และคุณภาพการพักผ่อนโดยรวมดีขึ้น ซึ่งอาจเป็นผลของฮอร์โมนต่อการทำงานของสมองที่เกี่ยวข้องกับวงจรการนอนหลับโดยตรง ร่วมกับผลทางอ้อมจากการที่มีอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกกลางคืนที่ลดลง[7]

การที่ body-identical transdermal estrogen gel มีการออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย จึงย่อมมีประโยชน์ต่อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ โดยเพิ่มความหนาและความชุ่มชื้นของเยื่อบุช่องคลอด เพิ่มการไหลเวียนเลือด และช่วยฟื้นฟูสภาพเนื้อเยื่อที่ได้รับผลกระทบจากภาวะขาดเอสโตรเจน แม้ว่าการรักษาเฉพาะที่ทางช่องคลอดจะยังคงเป็นทางเลือกหลักในผู้ป่วยที่มีอาการเฉพาะ GSM แต่การรักษาด้วย body-identical transdermal estrogen gel สามารถช่วยบรรเทาอาการ GSM ได้ในผู้ป่วยจำนวนมาก โดยเฉพาะผู้ที่มีอาการร่วมกันทั้ง GSM และ VMS[7] นอกจากนี้ การรักษาด้วย body-identical transdermal estrogen gel ตั้งแต่ช่วงต้นของวัยหมดระดูสามารถชะลอการสูญเสียมวลกระดูกและลดความเสี่ยงของกระดูกหักได้เช่นเดียวกับยารับประทาน[7]

การเกิด first-pass hepatic metabolism ไม่เพียงแต่ทำให้การเอื้อประโยชน์จากรูปแบบรับประทานลดลง แต่ยังส่งผลต่อการสร้างโปรตีนหลายชนิดจากตับ โดยเฉพาะ SHBG ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่จับกับฮอร์โมนเพศในกระแสเลือด การเพิ่มขึ้นของ SHBG จากการใช้เอสโตรเจนชนิดรับประทานอาจส่งผลให้ระดับฮอร์โมนอิสระ (free hormone) เปลี่ยนแปลงไป และมีผลต่อการตอบสนองของเนื้อเยื่อ

ต่าง ๆ ต่อฮอร์โมนเพศ นอกจากนี้ การเพิ่มขึ้นของ SHBG ยังสัมพันธ์กับการลดลงของ free testosterone ซึ่งอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงด้านความต้องการทางเพศในสตรีบางราย

การรบกวนเมแทบอลิซึมของไขมันและระบบการแข็งตัวของเลือดที่พบใน body-identical transdermal estrogen gel มีแนวโน้มน้อยกว่าฮอร์โมนรูปแบบรับประทาน โดยเฉพาะผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides; TG) โดยเอสโตรเจนชนิดรับประทานสามารถเพิ่มการสร้าง very-low-density lipoprotein (VLDL) จากตับ ส่งผลให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงอยู่เดิมหรือมีปัจจัยเสี่ยงทางเมแทบอลิซึมหลายประการ รายละเอียดดังตารางที่ 4[15] การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบซึ่งรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิกจำนวน 51 ฉบับพบว่าการใช้ body-identical transdermal estradiol มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism: VTE) ต่ำกว่าฮอร์โมนรับประทาน[14]

ตารางที่ 4 ผลต่อเมแทบอลิซึมของไขมันและระบบการแข็งตัวของเลือด[15]

พารามิเตอร์ของเมแทบอลิซึมของไขมันและระบบการแข็งตัวของเลือด	Oral estrogen	Transdermal estrogen
Total cholesterol	↓	↓
HDL-C	↑	↑
LDL-C	↓	↓
Triglycerides (TG)	↑	Neutral or ↓
Activated protein C (APC) activity	↓	Neutral
C-reactive protein (CRP)	↑	Neutral
Antithrombin III (AT III)	↓	Neutral
Fibrinogen	↓	↓
Factor VII activity	Neutral	↓
von Willebrand factor	↑	Neutral or ↓
Prothrombin fragments 1 and 2	↑	Neutral or ↓

หลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันสะท้อนให้เห็นว่า body-identical transdermal estradiol gel เป็นทางเลือกที่มีประสิทธิผล ยืดหยุ่นและสามารถตอบโจทย์ผู้ป่วยแต่ละราย อีกทั้งมีความเสี่ยงต่ำกว่าฮอร์โมนชนิดรับประทาน เหมาะสมสำหรับการใช้เป็นทางเลือกแรกและใช้ต่อเนื่องเท่าที่มีความจำเป็นภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด[7]

บทบาทของเภสัชกรในการให้คำปรึกษาผู้ใช้ body-identical transdermal estrogen gel

ก่อนเริ่มใช้ body-identical transdermal estrogen gel

เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการสนับสนุนความสำเร็จของการรักษาด้วย body-identical transdermal estrogen gel โดยเริ่มตั้งแต่การมีส่วนคัดกรองความเสี่ยง พิจารณาควบคู่กับความจำเป็นในการใช้ MHT และวางแผนการรักษาที่เหมาะสมกับความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ ควรคำนึงถึง “window of opportunity” ซึ่งหมายถึงช่วงจังหวะที่การใช้ MHT จะมีแนวโน้มเกิดประโยชน์สูงสุด รวมถึงไม่เพิ่มความเสี่ยงด้านหัวใจและหลอดเลือด โดยควรเริ่มใช้ MHT ตั้งแต่เริ่มมีอาการของภาวะหมดระดู หรือภายใน 10 ปี แรกนับจากการมีประจำเดือนครั้งสุดท้าย หรือเมื่ออายุยังไม่เกิน 60 ปี[16] ทั้งนี้เนื่องจากการเริ่มใช้ MHT ตั้งแต่ตอนที่อายุยังไม่มากซึ่งหลอดเลือดยังมีพยาธิสภาพน้อย จะเกิดประโยชน์จากฮอร์โมนเอสโตรเจนมากกว่าการเริ่มใช้ MHT ในตอนที่หลอดเลือดมีพยาธิสภาพแล้ว

ก่อนเริ่มการรักษาด้วย body-identical transdermal estrogen gel ผู้ป่วยควรได้รับคำอธิบายข้อบ่งใช้ และประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการใช้ เช่น บรรเทาอาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกกลางคืน ปรับปรุงคุณภาพการนอนหลับ และช่วยลดผลกระทบจากภาวะขาดฮอร์โมนในระยะยาว ทั้งนี้ ผู้ป่วยควรทราบว่าการตอบสนองต่อการรักษาอาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยทั่วไปอาการจะเริ่มดีขึ้นภายในช่วง 2–4 สัปดาห์แรก และอาจต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์จึงจะเห็นประโยชน์สูงสุดจากการรักษา[7]

Body-identical transdermal estrogen gel ที่ใช้แพร่หลายในประเทศไทยมีรูปแบบเป็นเจลใส บรรจุในบรรจุภัณฑ์ที่เป็นหลอดและมีอุปกรณ์สำหรับตวงวัดปริมาณยาซึ่งมีลักษณะคล้ายไม้บรรทัด และมีขีดระบุปริมาณอยู่ โดยหนึ่งไม้บรรทัดมีปริมาณเนื้อยา 2.5 กรัม และเป็นตัวยาสำคัญ 1.5 มิลลิกรัม ข้อบ่งใช้และข้อห้ามใช้ตามเอกสารกำกับยา มีรายละเอียดดังตารางที่ 5[17]

ตารางที่ 5 ข้อบ่งใช้และข้อห้ามใช้ของ body-identical transdermal estrogen gel[17]

ข้อบ่งใช้	การบำบัดเพื่อทดแทนฮอร์โมนสำหรับ 1) อาการของภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในสตรีหมดระดู หรือผู้ที่ไม่มีรังไข่ ได้แก่ vasomotor symptoms (VMS), genitourinary syndrome of menopause (GSM), neuropsychiatric symptoms และ 2) ป้องกันภาวะกระดูกพรุนในสตรีหมดระดูที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหัก (กรณีที่ไม่สามารถใช้ยาป้องกันภาวะกระดูกพรุนชนิดอื่นได้)
ข้อห้ามใช้	ผู้ที่แพ้ตัวยาสำคัญ หรือส่วนประกอบของตำรับ ผู้ที่มีประวัติหรือสงสัยว่าเป็นหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก หรือมะเร็งอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับ estrogen ผู้ที่มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดที่ยังไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุ ผู้ที่มีเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่มีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (VTE, stroke, ASCVD) ผู้ที่มีโรคตับเฉียบพลัน หรือการทำงานของตับผิดปกติระดับ decompensated ผู้ป่วย porphyria

	สตรีมีครรภ์ หรือสงสัยตั้งครรภ์ / สตรีให้นมบุตร

คำแนะนำวิธีการใช้ body-identical transdermal estrogen gel17

- บีบยาลงบนไม้บรรทัดตามปริมาณที่แนะนำ โดยทั่วไปใช้ขนาด ½ - 1 ไม้บรรทัด และขนาดสูงสุดไม่เกินวันละ 2 ไม้บรรทัด
- ทายาบนผิวหนังที่สะอาด แห้ง และไม่มีบาดแผล บริเวณที่นิยมใช้ในการทา body-identical transdermal estrogen gel ได้แก่ ต้นแขน ไหล่ ต้นแขนด้านนอก หรือต้นขา ใช้มือเกลี่ยเจลยาให้เป็นบริเวณกว้าง โดยไม่ต้องนวดหรือถู ทั้งนี้ควรหลีกเลี่ยงการทายาบริเวณเต้านม อวัยวะสืบพันธุ์ หรือบริเวณที่มีการระคายเคืองของผิวหนัง
- ทายาวันละครั้งในเวลาใกล้เคียงกันทุกวัน เพื่อให้ระดับฮอร์โมนในร่างกายมีความสม่ำเสมอ หากลืมทายาและนึกได้ไม่เกิน 12 ชั่วโมงจากกำหนดที่ต้องทายา ให้ทายาทันทีที่นึกได้ แต่ถ้านึกได้เมื่อใกล้กำหนดทายาครั้งถัดไป ให้ข้ามการทายาครั้งที่ลืม และทายาครั้งต่อไปตามปกติ โดยไม่ต้องเพิ่มขนาดยา
- หลังทายาควรปล่อยให้เจลแห้งตามธรรมชาติประมาณ 2–3 นาที ก่อนสวมเสื้อผ้าหรือสัมผัสบริเวณดังกล่าว หากความเหนียวของยาที่เกลี่ยแล้วยังคงอยู่นานกว่า 3 นาที แสดงว่าพื้นที่ของผิวหนังที่ทาในรอบนั้นไม่เพียงพอ ให้เกลี่ยยากว้างขึ้นในการทาครั้งต่อไป
- ล้างไม้บรรทัดด้วยน้ำเย็น แล้วเช็ดให้แห้ง ปิดฝายาให้สนิท เก็บยาให้มิดชิด
- ผู้ป่วยควรล้างมือทุกครั้งหลังทายา และหลีกเลี่ยงการสัมผัสผิวหนังกับผู้อื่นในบริเวณที่เพิ่งทายาจนกว่าเจลจะแห้งสนิทเพื่อป้องกันการถ่ายโอนยา (secondary transfer) ไปยังบุคคลอื่น หากมีการสัมผัสโดยไม่ได้ตั้งใจ ควรล้างบริเวณดังกล่าวด้วยสบู่และน้ำโดยเร็วที่สุดนอกจากนี้
- รออย่างน้อย 1 ชั่วโมง หากจะอาบน้ำ ว่ายน้ำ ออกกำลังกายที่ทำให้เหงื่อออกมาก หรือทำกิจกรรมที่ต้องสัมผัสกับผู้อื่น

อาการไม่พึงประสงค์และแนวปฏิบัติเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น

Body-identical transdermal estrogen gel เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยสูง อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้ในช่วงเริ่มต้นของการรักษา เช่น คัดตึงเต้านม ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องอืด หรือมีเลือดออกกะปริดกะปรอย มักไม่รุนแรง เป็นอาการชั่วคราวและมีแนวโน้มลดลงเมื่อร่างกายปรับตัวต่อฮอร์โมนได้ อย่างไรก็ตาม ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการที่อาจบ่งบอกถึงภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ซึ่งแม้จะพบไม่บ่อย แต่จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยเร็ว เช่น เลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติหลังเริ่มการรักษา อาการเจ็บหน้าอก หายใจเหนื่อยเฉียบพลัน ขาบวมข้างเดียว หรืออาการทางระบบประสาทเฉียบพลัน เช่น แขนขาอ่อนแรงหรือพูดไม่ชัด[2, 17]

ในสตรีที่ยังมีมดลูก ควรเน้นย้ำให้ผู้ป่วยตระหนักว่าการใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับโปรเจสโตเจนร่วมตามแผนการรักษาที่กำหนดโดยอาจเป็นการใช้คู่กันทุกวัน หรือใช้โปรเจสโตเจนเพียง 10-14 วัน ในแต่ละรอบเดือน ขึ้นอยู่กับความประสงค์ของผู้ป่วยว่าต้องการมีเลือดคล้ายระดูหรือไม่7 ในปัจจุบัน แนวคิดของ body-identical MHT ไม่ได้จำกัดเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว แต่ยังรวมถึงการเลือกใช้โปรเจสโตเจนที่มีโครงสร้าง

เหมือนฮอร์โมนธรรมชาติของร่างกายด้วย ปัจจุบัน micronized progesterone จัดเป็น body-identical progesterone ที่ได้รับการศึกษาทางคลินิกอย่างกว้างขวาง และได้รับการแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติหลายฉบับให้เป็นหนึ่งในทางเลือกของการรักษาด้วย MHT โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ body-identical estradiol transdermal gel ซึ่งถือเป็นแนวทางการรักษาที่มีความใกล้เคียงกับสรีรวิทยาตามธรรมชาติของร่างกายมากที่สุดแนวทางหนึ่งในปัจจุบัน[2, 4, 7]

การติดตามผลการรักษาและแนวทางการใช้ยาในระยะยาว

เภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการติดตามการใช้ body-identical transdermal estrogen gel ในระยะยาว เพื่อให้มั่นใจว่าผู้ใช้ยานี้ยังคงได้รับประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นโดยนัดติดตามทุก 2-4 สัปดาห์ ในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังเริ่มใช้ยา เพื่อประเมินความถูกต้องในการบริหารยา การตอบสนองด้านประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระยะแรก เช่น อาการเจ็บคัดเต้านม อาการบวมน้ำ หรือการมีเลือดออกกะปริดกะปรอยทางช่องคลอด ซึ่งมักพบได้บ่อยในช่วง 3-6 เดือนแรกและมักดีขึ้นได้เอง[1, 2, 4, 5, 7, 8]

หลักจากช่วง 3 เดือนแรกไปแล้ว ควรมีการประเมินซ้ำอย่างน้อยปีละ 1-2 ครั้ง เพื่อทบทวนความจำเป็นในการใช้ยา ติดตามค่าความดันโลหิต และเฝ้าระวังความเสี่ยงด้านสุขภาพที่อาจเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ เช่น ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดและย้ำเตือนผู้ป่วยให้เข้ารับการคัดกรองมะเร็งเต้านมและตรวจสุขภาพทางนรีเวชเป็นประจำทุกปี[1, 2, 4, 5, 7, 8]

ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนเกี่ยวกับเกณฑ์ระยะเวลาการใช้ MHT ว่าควรหยุดใช้เมื่อใด การตัดสินใจใช้ต่อหรือหยุดใช้ MHT จึงควรพิจารณาความสมเหตุผลเป็นรายบุคคล หากผู้ป่วยยังคงมีอาการที่รุนแรง รบกวนคุณภาพชีวิตและอัตราส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยง (risk-benefit ratio) ยังคงเหมาะสมก็สามารถใช้ body-identical transdermal estrogen gel ต่อเนื่องได้แม้จะมีอายุเกิน 60 ปี ทั้งนี้เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการแล้ว หรือเมื่อความเสี่ยงต่อสุขภาพมีมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ เภสัชกรควรให้คำปรึกษาเพื่อวางแผนหยุดยา โดยแนะนำให้ปรับลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ (dose tapering) ในช่วงเวลาหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน เช่น การลดปริมาณเจลที่ทาในแต่ละวัน หรือลดความถี่ในการทาลง เพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของอาการ VMS ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้หากหยุดยาทันที[1, 2, 4, 5, 7, 8]

บทสรุป

ภาวะวัยหมดระดูส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของสตรีในหลายมิติ การบำบัดด้วยฮอร์โมนทดแทนเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงโดยแนวทางมาตรฐานในปัจจุบันมุ่งเน้นการใช้ฮอร์โมนทดแทนชนิด body-identical โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 17β-estradiol ในรูปแบบเจลทาผิวหนัง (transdermal gel) ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยที่เหนือกว่าฮอร์โมนรูปแบบรับประทาน เนื่องจากสามารถหลีกเลี่ยง first-pass hepatic metabolism และลดความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตันได้ดีกว่า เภสัชกรมีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการให้คำปรึกษาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้องและปลอดภัย ตั้งแต่การเลือกใช้ยา การให้คำแนะนำวิธีการใช้ การติดตามผลข้างเคียง ไปจนถึงการวางแผนการใช้ยาในระยะยาวร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อให้สตรีวัยหมดระดูสามารถมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้อย่างยั่งยืน

เอกสารอ้างอิง

1. Gatenby C, Simpson P. Menopause: physiology, definitions, and symptoms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2024;38(1):101855. doi: 10.1016/j.beem.2023.101855.
2. Biḿkowska M, Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Zgliczyḿski W. Position paper of the expert panel of the Polish Society of Menopause and Andropause on the use of Oestrogel(®) in menopausal hormone therapy. Prz Menopauzalny. 2025;24(2):131-6. doi: 10.5114/pm.2025.152241.
3. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15004. Epub 20150423. doi: 10.1038/nrdp.2015.4.
4. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause - MHT and beyond. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(8):490-502. doi: 10.1038/s41574-022-00685-4.
5. Danan ER, Sowerby C, Ullman KE, Ensrud K, Forte ML, Zerzan N, et al. Hormonal treatments and vaginal moisturizers for genitourinary syndrome of menopause : a systematic review. Ann Intern Med. 2024;177(10):1400-14. doi: 10.7326/annals-24-00610.
6. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. Menopause. 2018;25(6):596-608. doi: 10.1097/gme.0000000000001121.
7. Chaikittisilpa S, Orprayoon N, Vallibhakara O, Vallibhakara SA, Tanmahasamut P, Somboonporn W, et al. Summary of the 2023 Thai Menopause Society clinical practice guideline on menopausal hormone therapy. J Menopausal Med. 2024;30(1):24-36. doi: 10.6118/jmm.24006.
8. Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;81:3-7. Epub doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
9. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(2):217-25. doi: 10.1177/1076029616683802.
10. Kauffman RP, MacLaughlin EJ, Courtney LA, Vineyard DD. Fear, misinformation, and pharmaceutical messianism in the promotion of compounded bioidentical hormone therapy. Front Reprod Health. 2024;6:1378644. doi: 10.3389/frph.2024.1378644.

11. Pinkerton JV. What are the concerns about custom-compounded "bioidentical" hormone therapy? Menopause. 2014;21(12):1298-300. doi: 10.1097/gme.0000000000000376.
12. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. Menopause Int. 2011;17(1):16-8. doi: 10.1258/mi.2011.011009.
13. McBane SE, Borgelt LM, Barnes KN, Westberg SM, Lodise NM, Stassinos M. Use of compounded bioidentical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. 2014;34(4):410-23. doi: 10.1002/phar.1394.
14. Goldštajn M, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2023;307(6):1727-45. doi: 10.1007/s00404-022-06647-5.
15. Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. Drug Des Devel Ther. 2009;2:193-202. doi: 10.2147/dddt.s4146.
16. Meeta M, Digumarti L, Agarwal N, Vaze N, Shah R, Malik S. Clinical practice guidelines on menopause: an executive summary and recommendations: Indian Menopause Society 2019-2020. J Midlife Health. 2020;11(2):55-95. doi: 10.4103/jmh.JMH_137_20.
17. Besins Healthcare. Summary of Product Characteristics: Oestrogel (estradiol) 0.06% w/w transdermal gel. Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Thailand; 2024.