

วัยหมดระดูหรือวัยทอง พบการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างเกิดขึ้น เนื่องจากการทำงานของรังไข่ที่ลดลงจนถึงไม่ทำงาน ปัจจุบันสตรีเอาใจใส่ดูแลสุขภาพมากขึ้น อาจปรึกษาหมอครอบครัวเกี่ยวกับอาการผิดปกติที่เกิดขึ้น หรือต้องการความรู้ด้านสุขภาพเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดในอนาคต ดังนั้นแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัวจึงต้องมีความรู้ สามารถให้คำแนะนำและให้การดูแลรักษาสตรีวัยทองได้อย่างถูกต้อง

วัยหมดระดูหรือวัยทองโดยธรรมชาติ (natural menopause) คือ ประจำเดือนขาดหายติดต่อกัน 1 ปี อายุเฉลี่ยประมาณ 45 - 50 ปี ถ้าหมดระดูก่อนอายุ 45 ปี เรียกว่า early menopause ในวัยนี้จะมีระดับ follicular stimulating hormone (FSH) > 30 IU/mL ระดับ estradiol 10 - 20 pg/mL<sup>1</sup> ในกรณีนี้สตรีได้รับการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้างออกก่อนที่จะหมดระดูโดยธรรมชาติเรียกว่า surgical menopause สตรีวัยหมดระดูบางคนอาจไม่มีอาการใด แต่บางคนอาจมีอาการได้ตั้งแต่วัยใกล้หมดระดู (perimenopause) หรือมีอาการในช่วง 1-2 ปีและอาจถึง 5 ปีภายหลังหมดระดูแล้ว<sup>2</sup> ส่วนใหญ่จะพบในช่วง perimenopause มากกว่า<sup>3</sup> ถ้าเกิดอาการหลังหมดระดูมานานแล้ว หรือมีอาการผิดปกติอื่นร่วมด้วยต้องค้นหาสาเหตุโรค เช่น ภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis), เนื้องอกที่ต่อมหมวกไต (pheochromocytoma), มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia), มะเร็งที่อวัยวะอื่น

### อาการผิดปกติในสตรีวัยหมดระดู

**1. อาการร้อนวูบวาบ (hot flush) หรือรวมเรียกว่า climacteric หรือ vasomotor symptom** ลักษณะของอาการนี้ มักจะเกิดขึ้นฉับพลัน ใบหน้า ลำคอ หน้าอก แดงร้อนวูบวาบ ร่วมกับมีอาการเหงื่อออกมาก ระยะเวลาที่เป็นมีตั้งแต่ไม่กี่วินาทีจนเป็นนาทีแล้วหายไปเอง ความถี่ในแต่ละวันแตกต่างกัน มักเป็นบ่อยในช่วงกลางคืน ในสตรีที่มีอาการน้อยอาจไม่รบกวน

ชีวิตประจำวันเท่ากับสตรีที่มีอาการมาก การพิจารณาการรักษา ควรพิจารณาถึงความรุนแรงของอาการด้วยว่า อาการเหล่านั้น ทำให้คุณภาพชีวิตลดลงหรือไม่

**2. อาการทางอวัยวะสืบพันธุ์และระบบทางเดินปัสสาวะ (genitourinary symptom)** สตรีวัยหมดระดูจะมีอาการช่องคลอดแห้ง รู้สึกน้ำหล่อลื่นในช่องคลอดลดลง เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะบ่อย และอาจมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะบ่อยๆ อาการเหล่านี้เกิดเนื่องจาก mucosa บางลง, collagen fiber และ adipose tissue ลดลง อันเป็นผลจากระดับ estrogen ลดลง ผลในระยะยาวทำให้สตรีหมดระดูมีอาการเนื่องจากอวัยวะในอุ้งเชิงกรานที่หย่อน เช่น stress incontinence, vaginal relaxation, cystocele, rectocele, uterine prolapsed

**3. ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis)** การวินิจฉัย คือ การตรวจความหนาแน่นของมวลกระดูก (bone mineral density, BMD) โดยเครื่อง dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA หรือ DXA) ตรวจ 3 ตำแหน่งคือ กระดูกสันหลัง (lumbar spine), สะโพกและข้อมือ การวินิจฉัยใช้ T Score คือ เทียบค่าความหนาแน่นมวลกระดูกที่วัดได้เทียบกับค่าปกติที่พบในสตรีวัยผู้ใหญ่ปกติ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุน คือ T Score น้อยกว่า - 2.5 SD ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>4</sup>

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนจากค่าความหนาแน่นของมวลกระดูกโดย DEXA<sup>4</sup>

การวินิจฉัย	ค่า T Score
ภาวะปกติ	0 ถึง - 1 SD
ภาวะกระดูกบาง	- 1 ถึง - 2.5 SD
ภาวะกระดูกพรุน	ต่ำกว่า - 2.5 SD

\*ภาควิชาสูติศาสตร์รีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะกระดูกพรุนอาจไม่มีอาการอะไร แต่ส่วนหนึ่งอาจมีอาการปวดหลังเรื้อรังเนื่องจากมี vertebral compression fracture อาการแสดงที่พบบ่อยคือ ความสูงลดลง หลังโก่งค่อมมากขึ้น กระดูกหักง่ายจากแรงกระแทกเพียงเล็กน้อย การตรวจ BMD แนะนำให้เริ่มตรวจเมื่ออายุ 65 ปี แต่ถ้ามีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกพรุนควรพิจารณาตรวจ BMD ก่อน ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ประวัติกระดูกหักง่ายมาก่อน, ประวัติกระดูกพรุนในครอบครัว, ต่อมสุรา, สูบบุหรี่, รูปร่างผอมบาง, หมอกระดูกเร็ว, ไม่ค่อยออกกำลังกาย, ได้รับ calcium ไม่เพียงพอ เช่น มีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารหรือลำไส้ ทำให้ดูดซึม calcium ได้ลดลง รับประทานอาหารเจหรือมังสวิรัต, ใชยาที่มีผลทำให้มวลกระดูกลดลง เช่น steroid, thyroid hormone, heparin การตรวจติดตาม BMD ทำทุก 5 ปีถ้าผลปกติ ทุก 2-5 ปีถ้ามีภาวะกระดูกบาง และทุก 2 ปีถ้ามีภาวะกระดูกพรุน การตรวจ BMD มีข้อจำกัดคือค่าใช้จ่ายสูง ไม่สามารถทำได้ทุกสถานพยาบาล ดังนั้นการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนจากตัวบ่งชี้ที่นิยมใช้ คือ

OSTA index (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians)<sup>7</sup> คำนวณตามสูตร คือ

OSTA index = 0.2x [น้ำหนัก (กิโลกรัม) - อายุ (ปี)]  
 ค่าที่ได้มากกว่า - 1 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ, ค่าที่ได้อยู่ระหว่าง - 1 ถึง - 4 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง, ค่าที่ได้น้อยกว่า - 4 อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง

ในกลุ่มที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจเพิ่มเติม ถ้าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุน ควรส่งตรวจ BMD และถ้าอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ควรส่งตรวจ BMD เลย เพื่อประเมินความหนาแน่นของกระดูก แล้วพิจารณาให้การรักษา

ยาที่ใช้รักษากระดูกพรุนนอกจากยาในกลุ่มฮอร์โมนทดแทนแล้วยังมียาในกลุ่ม bisphosphonate, calcitonin, parathyroid hormone และ strontrium ralenate จากการศึกษาดูผลการรักษาของยาเหล่านี้ในช่วงเวลา 2 ปี ดังแสดงในตารางที่ 2<sup>1</sup>

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงมวลกระดูกและกระดูกหักหลังรักษาด้วยยากกลุ่มต่างๆเป็นเวลา 2 ปี

สภาพกระดูก	Placebo	Estrogen/ Progestin	Bisphosphonate	Raloxifene	Tibolone	Calcitonin
Spinal BMD	- 5%	+ 6%	+ 5 - 6%	+ 2 - 3%	+ 5 - 6%	+ 2 - 3%
Femoral BMD	- 5%	+ 6%	+ 5 - 6%	+ 2 - 3%	+ 4 - 5%	?
Spinal fracture	-	- 50%	- 48%	- 47%	?	- 33%
Hip fracture	-	- 55%	- 51%	0	?	?

### รูปแบบของฮอร์โมนทดแทน

#### 1. ฮอร์โมนทดแทนแบบรับประทาน (enteral form)

แบ่งตามส่วนประกอบของฮอร์โมน ดังตารางที่ 3

- Estrogen only ใช้ในกรณีที่สตรีวัยทองนั้นไม่มีมดลูกแล้ว แต่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องใช้ฮอร์โมนรักษาอาการจากการขาด estrogen

- Combined estrogen and progestogen ใช้ในกรณีที่สตรีวัยทองนั้นยังมีมดลูกอยู่ progestogen จะป้องกันผลของ estrogen ต่อเยื่อบุมดลูก ฮอร์โมนทดแทนแบบนี้แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ รับประทานแล้วมีเลือดประจำเดือน (cyclic regimen) และแบบรับประทานแล้วไม่มีเลือดออกตามรอบเดือน (continuous regimen)

- Selective estrogen receptor modulator (SERM)  
ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Raloxifene (Celvista®) ออกฤทธิ์เป็น  
estrogen agonist ที่กระดูก แต่ออกฤทธิ์เป็น estrogen

antagonist ที่เยื่อบุมดลูกและเต้านม ยาในกลุ่มนี้พบว่าอาจทำ  
ให้อาการ climacteric มากขึ้นได้ โดยเฉพาะ 1 - 2 ปีแรก  
ของการรักษา

**ตารางที่ 3 ชนิดและรูปแบบของฮอร์โมนทดแทน**

ฮอร์โมนทดแทน	ส่วนประกอบของฮอร์โมน
<b>Cyclic regimens</b>	
Cycloprogynova	estradiol valerate 2 mg x 21 เม็ด add norgestrel 0.5 mg ใน 10 เม็ดหลังของแผง
Premelle cycle 5	conjugated equine estrogen 0.625 mg x 28 เม็ด add medroxy progesterone acetate 5 mg ใน 14 เม็ดหลังของแผง
Climen	estradiol valerate 2 mg x 21 เม็ด add cypoteron acetate 1 mg ใน 10 เม็ดหลังของแผง
Femoston 1/10	estradiol 1 mg x 28 เม็ด add hydrogesterone 10 mg ใน 14 เม็ดหลังของแผง
<b>Continuous combined regimens</b>	
Activelle	estradiol 1 mg and norethisterone acetate 0.5 mg x 28 เม็ด
Premelle 2.5,5	conjugated equine estrogen 0.625 mg and medroxy progesterone acetate 2.5 or 5 mg x 28 เม็ด
Femoston conti	estradiol 1 mg and dydrogesterone 5 mg x 28 เม็ด
<b>Parenteral preparation</b>	
Climara 50 (patch)	estradiol 3.9 mg
Oestrogel (gel)	estradiol 1 mg/ 2.5 g of gel
Premarin vaginal cream	conjugated equine estrogen 0.625 mg/ 1 g of cream
Vagifem vaginal tablet	estradiol 25 µg
<b>Preparation other than estrogen and progestin (nonconventional hormone)</b>	
Celvista	Raloxifene 60 mg
Livial	Tibolone 2.5 mg

**2. ฮอโมนทดแทนแบบไม่รับประทาน (parenteral form)** มีหลายรูปแบบ ได้แก่ ครีมหาทิวหนัง (Oestrogel), เจลทาผิวหนัง (Divigel), แผ่นแปะผิวหนัง (Climara), สเปรย์พ่นจมูก ซึ่งฮอโมนเหล่านี้ใช้รักษาอาการทาง systemic แต่ถ้าใช้ในสตรีที่มีมดลูกอยู่ ต้องให้ cyclic progestogen ด้วยเพื่อป้องกันฤทธิ์ของ unopposed estrogen การใช้ parenteral form นี้ จะใช้ในกรณีที่สตรีนั้นไม่มีระดับไขมันสูงมากผิดปกติ หรือมีการทำงานของตับที่เริ่มผิดปกติ เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยง 1<sup>st</sup> pass hepatic effect นอกจากนี้ยังมีฮอโมนที่ใช้เพื่อออกฤทธิ์เฉพาะที่ เช่น ครีมหทาในช่องคลอด (Premarin cream), ยาเม็ดเหน็บในช่องคลอด (Vagifem), วงแหวนใส่ในช่องคลอด (Estring) ยาเหล่านี้ใช้เพื่อรักษา genitourinary symptom

**ข้อแนะนำในการใช้ฮอโมนทดแทนวัยทอง**

การใช้ฮอโมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู [hormone replacement therapy (HRT) or hormone therapy (HT)] ควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้ และไม่มียข้อห้าม รวมทั้งประเมินผลดีและความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น โดยเฉพาะความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม ลิ่มเลือดอุดตัน

ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยฮอโมนทดแทนวัยหมดระดู<sup>7</sup>

- ใช้เพื่อรักษา climacteric symptom
- ใช้เพื่อรักษา genitourinary symptom
- ใช้เพื่อรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน

ข้อห้ามในการรักษาด้วยฮอโมนทดแทนวัยหมดระดู<sup>7</sup>

- เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดที่ยังไม่รู้สาเหตุ
- มะเร็งเต้านม
- เป็นหรือมีประวัติลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
- โรคตับรุนแรง (active liver disease)
- ภาวะ hypertriglyceridemia > 750 mg/dL
- มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

Guideline ของ International Menopause Society (IMS) 2007<sup>8</sup> เรื่องการใช้ฮอโมนทดแทนในช่วง peri/post menopause สรุปได้ดังนี้

- Hormone therapy มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาอาการร้อนวูบวาบและอาการทางระบบปัสสาวะ (vasomotor and urogenital symptoms)

- การให้ hormone therapy สำหรับสตรีแต่ละรายต้องปรับขนาด วิธีให้ยา ชนิดของยาที่เหมาะสมเป็นรายๆไป ฮอโมนแต่ละชนิด ไม่ว่าจะ เป็น estrogen หรือ progestogen วิธีบริหารยา รวมทั้งขนาดของยาอาจมีผลต่อ risk and benefit ไม่เหมือนกัน

- ใช้ขนาดยาที่ต่ำที่สุดที่ทำให้อาการดีขึ้นหรือหายไป ดังนั้นควรเริ่มให้ขนาดต่ำกว่าก่อน (low dose) ถ้าอาการไม่ดีขึ้นจึงค่อยๆเพิ่มเป็นขนาดมาตรฐาน (standard dose) โดยฮอโมนขนาดมาตรฐาน คือ สูตรฮอโมนที่มีเอสโตรเจนเทียบเท่า conjugated equine estrogen (CEE) วันละ 0.625 มิลลิกรัม ส่วนฮอโมนขนาดต่ำ (low dose) หมายถึงฮอโมนที่มี CEE วันละ 0.3 มิลลิกรัมหรือเอสโตรเจนอื่นในขนาดที่ตัดเทียบ

- ในภาวะที่รังไข่ไม่ทำงานก่อนอายุ 45 ปี ไม่ว่าจะจากการผ่าตัดหรือโดยธรรมชาติ ถ้าไม่มีข้อบ่งห้ามที่จะให้ฮอโมนทดแทน ก็จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าที่จะไม่ให้ฮอโมนทดแทน โดยให้ทานอย่างน้อยจนเข้าสู่อายุเฉลี่ยของวัยหมดระดูโดยธรรมชาติ คืออายุประมาณ 50 ปี

- ในกรณีให้ฮอโมนเพื่อรักษา urogenital symptom ควรให้ estrogen แบบเฉพาะที่ และให้ในขนาดต่ำที่สุดที่สามารถรักษาอาการได้ โดยถ้าให้ในระยะเวลานั้นๆ ไม่จำเป็นต้องให้ progestogen ร่วมด้วย แต่ถ้าต้องให้ทุกวันและให้ในระยะยาว ก็จำเป็นต้องให้ progestogen เพื่อป้องกันเยื่อบุมดลูกหนาตัวหรือมะเร็งเยื่อบุมดลูกด้วย

- ในสตรีหมดระดูที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ถ้ามีข้อบ่งชี้ในการให้ฮอโมนเช่น climacteric หรือ genitourinary symptom และไม่มีข้อบ่งห้าม การให้ฮอโมนก็จะมีผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นมากกว่าเกิดผลเสียอื่น

- ในสตรีที่อายุมากกว่า 60 ปี หรือให้ฮอโมนไปจนถึงอายุ 60 ปีแล้ว การจะให้ฮอโมนต่อควรพิจารณาทบทวนถึงประโยชน์กับผลเสียที่จะเกิดขึ้นว่าคุ้มค่าหรือไม่

- Transdermal estrogen, natural progestogen มีความเสี่ยงในการเกิด VTE ต่ำกว่าฮอร์โมน estrogen ในรูปกินและ progestogen ชนิดอื่น

- Hormone therapy อาจมีผลดีต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ (cardioprotective) ถ้าให้เมื่ออายุน้อย โดยเฉพาะในช่วงอายุ 40 - 60 ปี (window of opportunity)

- การให้ฮอร์โมนอาจมีผลดีต่อเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น ผิวหนัง ข้อต่อ และหมอนรองกระดูกสันหลัง

- ในสตรีที่ตัดมดลูกแล้ว และมีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยฮอร์โมน ควรได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างเดียว จาก WHI study ถ้าให้ไม่เกิน 7 ปีไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม ส่วนในผู้หญิงที่ยังมีมดลูกอยู่ควรได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตเจน และถ้าใช้ไม่เกิน 5 ปีพบว่ายังไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม

การดูแลสตรีวัยทองควรซักประวัติอาการผิดปกติที่มีความรุนแรง การรบกวนคุณภาพชีวิต ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุน มะเร็งเต้านม ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน แล้วนำทั้งหมดมาประเมินเพื่อให้การรักษาว่า จำเป็นต้องได้รับฮอร์โมนทดแทนหรือไม่ มีประโยชน์มากกว่าผลเสีย หรือ ความเสี่ยงมากขึ้นหรือไม่ ถ้าต้องให้ฮอร์โมนทดแทน ควรมีการตรวจติดตาม หยุดใช้เมื่อหมดข้อบ่งชี้ ถ้ามีแต่ปัญหาเรื่องกระดูกพรุนโดยไม่มี climacteric symptom ควรพิจารณาใช้ยาเพื่อผลของกระดูกอย่างเดียว และที่สำคัญในการดูแลสตรีวัยระยะดู คือ การแนะนำการดูแลสุขภาพ ส่งเสริมพฤติกรรมด้านสุขภาพ<sup>9</sup> เช่น การรับประทานอาหารเพื่อให้ได้สารอาหารวิตามินและเกลือแร่โดยเฉพาะ calcium ให้เพียงพอในแต่ละวัน การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ กิจกรรมสันทนาการเพื่อคลายเครียด การตรวจสุขภาพประจำปี การตรวจเพิ่มเติมในรายที่มีความเสี่ยง ในวัยสูงอายุมากขึ้นควรป้องกันความเสี่ยงในการหกล้ม ปรับเปลี่ยนสภาพสิ่งแวดล้อมในบ้าน รวมทั้งการดูแลเอาใจใส่ด้านจิตใจจากบุคคลในครอบครัว เหล่านี้ก็จะทำให้สตรีวัยหมดระดูมีสุขภาพกายและใจที่ดีขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Speroff L, Fritz MA. Menopause and the perimenopause Transition. In: Speroff L, Fritz MA, eds. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 621-88
2. Oldenhave A, Jazmann LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM. Impact of climacteric on well-being. Am J Obstet Gynecol 1993;168:772-80
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992;14:103-15
4. Kanis J, Melon III LJ, Christansen C, Johnston C, Khaltav N. Perspective: the diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41
5. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, *et al.* A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporosis Int 2001;12:689-777
6. Reed SD, Newton KM, Lacroix AZ. Indication for hormone therapy: the post-women's health initiative era. Endocrinol Metab Clin North Am 2004;33:691-715
7. Speroff L, Fritz MA. Postmenopause hormone therapy. In: Speroff L, Fritz MA, eds. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 621-88
8. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007;10:181-94
9. North American Menopause Society. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2007;7:5-13