

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
เรื่อง การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู
RTCOG Clinical Practice Guideline
Menopausal Hormone Therapy



เอกสารหมายเลข **GY 64-022**
จัดทำโดย **สมาคมวัยหมดระดูแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2562-2565**
คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2562-2564
(ดัดแปลงมาจาก คำแนะนำเวชปฏิบัติการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู
ของสมาคมวัยหมดระดูแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2563)
วันที่อนุมัติฉบับ **17 ธันวาคม 2564**

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับแพทย์และผู้รับบริการทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อสถานการณ์ การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้อาศัยหลักฐานทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบันเป็นส่วนประกอบ แนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ปฏิบัติหรือยกเลิกการปฏิบัติ วิธีการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์ใด ๆ การปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้รับบริการทางการแพทย์อาจมีการปรับเปลี่ยนตามบริบท ทรัพยากร ข้อจำกัดของสถานที่ให้บริการ สภาพของผู้รับบริการทางการแพทย์ รวมทั้งความต้องการของผู้รับบริการทางการแพทย์และผู้เกี่ยวข้องในการดูแลรักษา หรือผู้เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วย ดังนั้นการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้มิได้ถือเป็นการทำเวชปฏิบัติที่ไม่ถูกต้องแต่อย่างใด แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้ มิได้มีวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินการทางกฎหมาย

ความเป็นมาของปัญหา

การพัฒนาปรับปรุงแนวทางการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูได้จัดทำขึ้นโดย สมาคมวัยหมดระดูแห่งประเทศไทยเพื่อพัฒนาปรับปรุงให้ทันสมัยและเป็นแนวทางปฏิบัติ ลดข้อสงสัยหรือถกเถียง อันเนื่องมาจากความหลากหลายของแนวทางการดูแลรักษาป้องกันที่ได้ถูกตีพิมพ์เผยแพร่และแนะนำโดยยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน

ขั้นตอนและกระบวนการพัฒนาแนวทางการรักษาด้วยฮอร์โมนนี้ ได้ครอบคลุมขั้นตอนมาตรฐานเช่นเดียวกับการพัฒนาการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ (Clinical practice guideline)⁽¹⁻³⁾ โดยครอบคลุมสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง ใช้หลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาทบทวนแนวทางใหม่ขึ้น ให้คุณภาพ ครอบคลุมและครบถ้วนในหัวข้อที่ต้องการให้แนะนำเพื่อเป็นแนวทางในเวชปฏิบัติ มีความทันสมัย มีองค์กรกลางที่เป็นมาตรฐานเช่น สมาคม องค์กร หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องทั้งในภาครัฐและเอกชนที่ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน มีการทบทวนและปริทัศน์วรรณกรรมอย่างเป็นระบบและมีการประเมิน วิเคราะห์ วิพากษ์แนวทางหรือการตีพิมพ์ที่ผ่านมาเพื่อนำมาสังเคราะห์ พัฒนาแนวทางการรักษาป้องกันโดยอิงหลักฐานเชิงประจักษ์เป็นหลักสำคัญ

ระบบการอ้างอิงที่ใช้ในเอกสารแนวทางการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู จะยึดหลักตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบันทั้งข้อมูลจากประเทศไทยและต่างชาติ โดยมีข้อสรุประดับของคำแนะนำอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ตามคำจำกัดความของการอ้างอิงทั้งในส่วนของระดับของหลักฐานเชิงประจักษ์ และระดับของคำแนะนำ ดังต่อไปนี้^(2,4-5)

ระดับของหลักฐานเชิงประจักษ์: Level of evidence

Level of evidence I หมายถึง มีการศึกษารูปแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม หรืออย่างน้อยการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized, controlled trial)

Level of evidence II หมายถึง การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม (non-randomized, controlled trial) ที่มีคุณภาพรองลงมาโดยไม่มีการสุ่มกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม หรือ การศึกษาแบบใดแบบหนึ่งของ quasi-experimental study

Level of evidence III หมายถึง การศึกษารูปแบบพรรณนา (non-experimental descriptive studies, correlation studies) หรือการศึกษาแบบ case-control

Level of evidence IV หมายถึง ข้อสรุปจากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ (expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both)

ระดับของคำแนะนำ : Strength of recommendation

Grade A ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในการให้คำแนะนำตาม Level of evidence I

Grade B ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในการให้คำแนะนำตาม Level of evidence II

Grade C ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในการให้คำแนะนำตาม Level of evidence III

Grade GPP (good practical point) ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ในการให้คำแนะนำตาม Level of evidence IV

วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู

การครอบคลุม

แพทย์ที่ทำงานด้านนรีเวชกรรม

ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู

1. อาการของวัยหมดระดู (menopausal symptoms) ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงหรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต
 - 1.1 กลุ่มอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกกลางคืนในวัยหมดระดู (vasomotor symptoms, VMS) (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
 - 1.2 กลุ่มอาการของอวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะในวัยหมดระดู (genitourinary syndrome of menopause) (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
 - 1.3 อาการอื่นของวัยหมดระดู เช่น อารมณ์แปรปรวน อารมณ์เศร้า วิตกกังวล อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อหรือข้อ นอนไม่หลับ ฯลฯ อาจดีขึ้นได้จากการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
2. สตรีที่หมดระดูหรืออยู่ในภาวะขาดเอสโตรเจนก่อนอายุ 45 ปี ทั้งตามธรรมชาติและจากการผ่าตัดหรือสาเหตุอื่น ๆ (Level of Evidence II, Grade of Recommendation B)
3. เพื่อป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกและป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดู (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)

ข้อห้ามใช้ของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู

ข้อห้ามใช้โดยเด็ดขาด (Absolute Contraindication)

1. มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
2. มีภาวะเลือดออกจากโพรงมดลูกผิดปกติที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย (Level of Evidence IV, Grade of Recommendation D)
3. กำลังมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis, pulmonary embolism) (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
4. กำลังมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน หมายรวมถึง โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงอุดตันเฉียบพลัน (acute arterial occlusion) (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)

ข้อควรระวัง (Relative Contraindication)

1. มีประวัติเป็นมะเร็งที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจน (estrogen sensitive cancers) (Level of Evidence I-II, Grade of Recommendation B-C)
2. ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride level) ≥ 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (Level of Evidence III, Grade of Recommendation C)
3. สตรีที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ระดับปานกลางขึ้นไป หมายรวมถึงโรคเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ไม่ดีหรือมีภาวะ end-organ damage ได้แก่ ประวัติโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น (Level of Evidence I-II, Grade of Recommendation A-B)
4. โรคตับรุนแรงที่กำลังเป็นอยู่ (severe active liver disease) (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)
5. มีประวัติหรือความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Level of Evidence I, Grade of Recommendation A)

แนวทางการเลือกใช้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู

1. สตรีวัยหมดระดูที่ยังมีมดลูก แนะนำให้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่ประกอบด้วย เอสโตรเจนควบคู่กับโปรเจสโตเจน เพื่อป้องกันภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวผิดปกติ (Endometrial hyperplasia) และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial cancer) (Level of evidence I, Grade of recommendation A)

มีหลักฐานชัดเจนว่าสตรีที่มีมดลูกและได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูในรูปแบบ เอสโตรเจนเดี่ยว (estrogen alone) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มขึ้นกว่าสตรีที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁻¹¹⁾ โดยมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกอยู่ที่ประมาณ 2.3-10 เท่า^(12,13) และพบภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติประมาณร้อยละ 20 ใน 1 ปี และร้อยละ 62 หลังการใช้เอสโตรเจนเดี่ยวเป็นเวลา 3 ปี จากการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่มีผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นจำนวน 596 คน พบว่าสตรีที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนเดี่ยวในรูปแบบของ Conjugated Equine Estrogens (CEE) 0.625 มิลลิกรัมต่อวัน มีอุบัติการณ์การเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก⁽¹⁴⁾ โดยที่ภาวะผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกมีความสัมพันธ์กับขนาดและระยะเวลาการใช้เอสโตรเจน⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

ในทางกลับกัน การใช้โปรเจสโตเจนร่วมกับเอสโตรเจนทั้งในรูปแบบเอสโตรเจนต่อเนื่องร่วมกับโปรเจสโตเจนแบบเป็นรอบ (sequential regimen) หรือรูปแบบเอสโตรเจนและโปรเจสโตเจนควบคู่ต่อเนื่องกันเป็นประจำทุกวัน (continuous combined regimen) ช่วยลดความเสี่ยงต่อความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกจากการใช้ฮอร์โมนได้อย่างมีนัยสำคัญ^(11,20) โดยระยะเวลาและขนาดของโปรเจสโตเจนมีความสำคัญในการป้องกันพยาธิสภาพของเยื่อบุโพรงมดลูก

2. สตรีที่ไม่มีมดลูก แนะนำให้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (Level of evidence I, Grade of recommendation A)

สตรีที่ตัดมดลูกแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับโปรเจสโตเจนเพื่อป้องกันภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จึงแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเป็นเอสโตรเจนเดี่ยว เนื่องจากมีผลการศึกษาพบว่า การได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนเดี่ยว มีผลเสียต่อสุขภาพในระยะยาวน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสโตเจน หลักฐานสำคัญที่ยืนยันข้อมูลดังกล่าวมาจากการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่คือ The Women's Health Initiative (WHI) รวมถึงการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบ (Cochrane Reviews, 2017) ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ใช้เอสโตรเจนควบคู่กับโปรเจสโตเจนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ในทางกลับกันกลุ่ม

ที่ใช้เอสโตรเจนเดี่ยวช่วยลดความเสี่ยงของมะเร็งเต้านม^(20,21) นอกจากนั้นกลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนควบคู่กับโปรเจสโตเจนยังเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary event) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนเดี่ยวไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของโรคดังกล่าว⁽²¹⁾

3. รูปแบบการใช้ฮอร์โมน

3.1 ระยะเวลาการใช้โปรเจสโตเจนที่เหมาะสมของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูในรูปแบบ cyclic หรือ sequential regimen คือ ระยะเวลาอย่างน้อย 10-14 วัน ในแต่ละรอบเดือน ดังแสดงรูปภาพที่ 1 (Level of evidence II, Grade of recommendation B)

การใช้โปรเจสโตเจนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 10-14 วันต่อเดือน สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติและมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้อย่างมีนัยสำคัญ^(10,11,19,22-25) จากการศึกษาโดยการทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) สรุปว่า การใช้เอสโตรเจนในระดับต่ำร่วมกับโปรเจสโตเจนอย่างน้อย 10 วันต่อเดือนในรูปแบบเป็นรอบ สามารถป้องกันพยาธิสภาพของเยื่อบุโพรงมดลูกได้⁽²⁶⁾

การศึกษาจากผลไปหาเหตุ (case-control study) พบว่า สตรีที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูโดยใช้โปรเจสโตเจนร่วมด้วยเป็นระยะเวลา 10 วันขึ้นไปต่อรอบเดือน จะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน (RR 1.3; 95% CI 0.8-2.2)⁽²⁵⁾ และการวิจัยแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่พบว่า การใช้ CEE 0.625 มิลลิกรัมทุกวัน ร่วมกับ MPA 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 วันต่อเดือน นาน 3 ปี มีอุบัติการณ์การเกิดเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดปกติ (endometrial hyperplasia) ไม่แตกต่างจากยาหลอก⁽¹⁴⁾

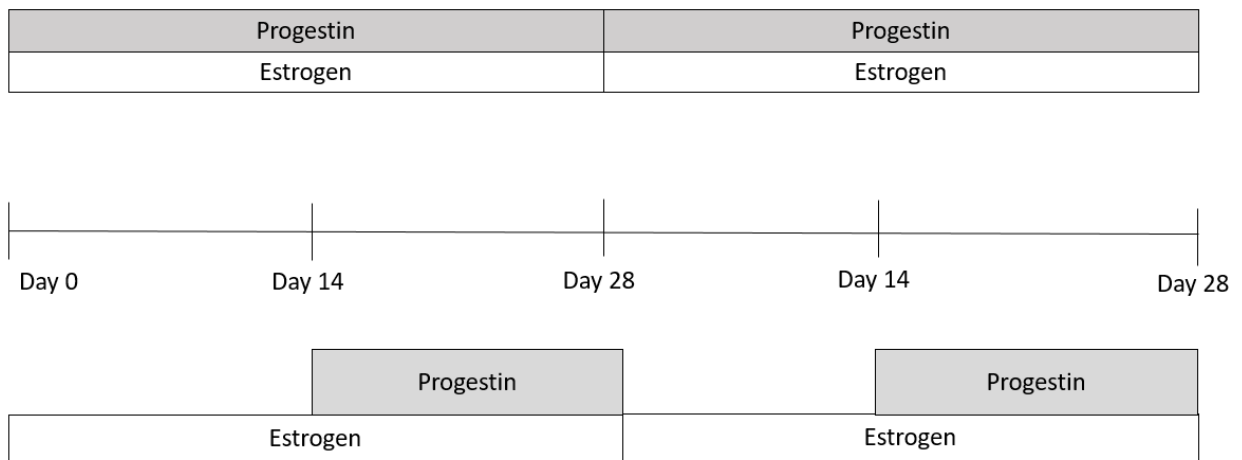
3.2 แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูในรูปแบบต่อเนื่อง (continuous-combined regimen) สำหรับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูในระยะยาว (Level of evidence III, Grade of recommendation C)

ในกรณีที่ใช้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูในรูปแบบของ sequential regimen มากกว่า 5 ปี พบหลักฐานสนับสนุนว่าอุบัติการณ์ความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มขึ้น โดยมีความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า^(7,24,25) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาจากผลไปหาเหตุพบว่า การใช้ฮอร์โมนในรูปแบบ sequential เป็นระยะเวลามากกว่า 5 ปี แม้ว่าจะเป็นกลุ่มที่ใช้โปรเจสโตเจนเป็นเวลา มากกว่า 10 วันต่อเดือนแล้วก็ตาม พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนอย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.5; 95% CI 1.1-5.5)⁽²⁵⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจากผลไปหาเหตุอีก รายงานหนึ่ง พบว่าการใช้ฮอร์โมนแบบ sequential regimen โดยได้โปรเจสโตเจนเป็นระยะเวลามากกว่า

10 วันต่อเดือน นาน 5 ปีนั้น ไม่เพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (adjusted OR 1.07; 95% CI 0.82-1.41, p=0.62)⁽²⁴⁾

การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบ continuous-combined regimen ป้องกันการเกิดพยาธิสภาพในเยื่อบุโพรงมดลูกได้เหมือนว่ารูปแบบ sequential regimen^(19,26,27) จึงแนะนำให้ใช้ sequential regimen ในกรณีที่อยู่ระหว่างรอยต่อของวัยหมดระดูและต้องการให้มีเลือดออกเป็นรอบ ส่วนในระยะยาวควรเปลี่ยนรูปแบบการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูมาเป็น continuous-combined regimen ซึ่งมีการวิจัยแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ พบว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบต่อเนื่องไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเมื่อเทียบกับยาหลอก (HR 0.81; 95% CI 0.48-1.36) และสามารถลดความเสี่ยงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามกลุ่มศึกษาไปเป็นเวลา 13 ปี^(20,28,29)

Continuous-combined regimen



Sequential-combined regimen

รูปที่ 1 แสดงรูปแบบการบริหารฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู

4. ขนาดของฮอร์โมน

4.1 แนะนำให้ใช้เอสโตรเจนในขนาดต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการวัยหมดระดูโดยพิจารณาเป็นรายบุคคล (Level of evidence I, Grade of recommendation A) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ชนิดและขนาดของเอสโตรเจน

ชนิดของเอสโตรเจน	ขนาดต่ำ (มิลลิกรัม)	ขนาดปานกลาง (มิลลิกรัม)	ขนาดสูง (มิลลิกรัม)
Conjugated Equine Estrogens (CEE)	0.3	0.625	1.25
Micronized 17 β -estradiol	1	2	4
Estradiol valerate	1	2	4
17 β -estradiol (transdermal route)	0.025	0.050	0.1

4.2 ขนาดของโปรเจสโตเจนที่เหมาะสมให้พิจารณาประกอบกับ ฤทธิ์ของโปรเจสโตเจน ขนาดของเอสโตรเจน และรูปแบบการบริหารฮอร์โมน (Level of evidence I, Grade of recommendation A) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ชนิดและขนาดของโปรเจสโตเจน (มิลลิกรัม) เมื่อใช้เอสโตรเจนขนาดปานกลาง

ชนิดของโปรเจสโตเจน	Sequential regimen	Continuous combined regimen
Norethisterone acetate (NETA)	1	0.5
Medroxyprogesterone acetate (MPA)	5	2.5
Micronized progesterone	200	100
Dydrogesterone	10	5

ฮอร์โมนที่มีใช้ในประเทศไทย สรุปลังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีใช้ในประเทศไทย

ชื่อทางการค้า	Estrogen	Progestogen
Estrogen preparation		
Estromon[®]	Conjugated estrogens 0.625 มก/เม็ด	-
Premarin[®]	Conjugated estrogens 0.3, 0.625 มก/เม็ด	-
Progynova[®]	Estradiol valerate 1, 2 มก/เม็ด	-
Divigel[®]	17 β -estradiol 1 มก/ซอง	-
Oestrogel[®] /Oestrodose[®] 0.06%	17 β -estradiol 1.5 มก/ไม้ 17 β -estradiol 0.75 มก/การ กด	-
Climara[®]	Estradiol 0.05 มก/แผ่น	-
Gynoflor[®]	Estriol 0.03 มก/เม็ด	-
Progestogen preparation		
Provera[®]	-	Medroxyprogesterone acetate 5, 10 มก/เม็ด
Duphaston[®]	-	Dydrogesterone 10 มก/เม็ด
Utrogestan[®]	-	Micronized progesterone 100, 200 มก/เม็ด
Combined Estrogen-progestogen preparation		
Sequential-combined regimen		
Cycloprogynova[®]	Estradiol valerate 2 มก/เม็ด	Norgestrel 0.5 มก/เม็ด

Femoston®	Estradiol hemihydrate 1 มก/เม็ด	Dydrogesterone 10 มก/เม็ด
Continuous-combined regimen		
Climen®	Estradiol valerate 2 มก/เม็ด	Cyproterone acetate 1 มก/เม็ด
Femoston conti®	Estradiol hemihydrate 1 มก/เม็ด	Dydrogesterone 5 มก/เม็ด
Angeliq®	Estradiol hemihydrate 1 มก/เม็ด	Drospirenone 2 มก/เม็ด
Activelle®	Estradiol hemihydrate 1 มก/เม็ด	Norethisterone acetate 0.5 มก/เม็ด

5. แนะนำวิธีการบริหารเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนัง (transdermal estrogen) เนื่องจากไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Level of evidence I, Grade of recommendation A) และอาจจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารเอสโตรเจนรูปแบบรับประทาน (Level of evidence II, Grade of recommendation B)

การบริหารเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังไม่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับ จึงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปัจจัยการแข็งตัวของเลือด โดยมีการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis)⁽³⁰⁾ รวบรวมการศึกษาแบบสังเกตทั้งหมด 15 การศึกษา และมีผลการศึกษาจากประชากรที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบรับประทานจำนวน 22,489 รายและประชากรที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบผ่านผิวหนังจำนวน 5,671 ราย ที่มีระยะเวลาติดตามผลการศึกษาแตกต่างกันตั้งแต่ 3-20 ปี โดยเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูระหว่างการบริหารเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังและรูปแบบรับประทานต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนรูปแบบรับประทานมีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังถึง 1.6 เท่า (RR 1.63, 95%CI 1.4-1.9) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และโรคหลอดเลือดหัวใจในทั้งสองกลุ่ม สอดคล้องกับการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณล่าสุด (meta-analysis)⁽³¹⁾ ซึ่งรวบรวมการศึกษาแบบ

สังเกต 18 การศึกษาและการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 4 การศึกษา เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบรับประทานและรูปแบบผ่านผิวหนัง และมีผลการศึกษาจากประชากรที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบผ่านผิวหนังจำนวน 113,059 รายและประชากรที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบรับประทานจำนวน 281,018 ราย พบความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรูปแบบรับประทานมากกว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรูปแบบผ่านผิวหนัง 1.66 เท่า (OR 1.66, 95%CI 1.39-1.98) (Level of evidence I, Grade of recommendation A)

ในแง่ของโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง มีรายงานผลการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังและรูปแบบรับประทานต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^(30,32) พบผลจากการศึกษาแบบ cohort study หลายการศึกษาในสตรีวัยหมดระดูที่ไม่มีโรคประจำตัว พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนชนิดฮอร์โมนรวม โดยการบริหารฮอร์โมนชนิดเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (myocardial infarction) น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่บริหารฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบรับประทาน ตัวอย่างเช่น การศึกษารูปแบบ nested case-control ที่ระยะเวลา 7 ปี ในสตรีชาวอังกฤษอายุ 52-74 ปีที่ไม่มีประวัติโรคหัวใจมาก่อนหน้านี้ พบว่าความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังอยู่ที่ OR 0.66; 95%CI 0.49-0.88 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบรับประทานมีความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ที่ OR 0.77; 95%CI 0.66-0.90

สำหรับข้อมูลการศึกษาการใช้ฮอร์โมนทดแทนต่อโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) พบว่าในกลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนรูปแบบรับประทาน มีแนวโน้มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนรูปแบบผ่านผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญ RR 1.24 (95%CI 1.03-1.48) (Level of evidence II, Grade of recommendation B)

6. แนะนำชนิดของโปรเจสตोजินเป็น micronized progesterone หรือกลุ่มอื่นที่นอกเหนือจากกลุ่มอนุพันธ์ของ norepregnane เนื่องจากไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Level of evidence II, Grade of recommendation B) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีส่วนประกอบของโปรเจสตोजินเป็นโปรเจสเตอโรนธรรมชาติไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (Level of evidence II, Grade of recommendation B)

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาแบบสังเกตทั้งหมด 7 การศึกษา เปรียบเทียบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนรูปแบบผ่านผิวหนังร่วมกับโปรเจสโตเจนชนิดต่าง ๆ พบว่ากลุ่มที่ได้รับโปรเจสโตเจนในกลุ่ม norpregnane ได้แก่ nomegestrol acetate, medroxyprogesterone acetate และ promegestone เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำถึง 2.42 เท่า (RR 2.42; 95%CI 1.84-3.18) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู โดยพบว่าความเสี่ยงจะพบมากที่สุดในสตรีที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีส่วนประกอบของ medroxyprogesterone acetate (RR 2.77, 95% CI 2.33-3.30) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับโปรเจสโตเจนกลุ่มอื่น ๆ และ progesterone ไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ⁽³³⁾

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาแบบสังเกตทั้งหมด 3 การศึกษาประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยหมดระดูที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีส่วนประกอบของโปรเจสโตเจนเป็นโปรเจสโตเจนธรรมชาติ (natural progesterone) เปรียบเทียบกับโปรเจสโตเจนสังเคราะห์ (synthetic progestin) โดยรวบรวมประชากรจำนวน 86,881 ราย อายุเฉลี่ย 59 ปีและมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 5 ปี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูที่มีส่วนประกอบเป็นโปรเจสโตเจนธรรมชาติ ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับโปรเจสโตเจนชนิดสังเคราะห์อื่น ๆ (RR 0.67; 95%CI 0.55-0.80)⁽³⁴⁾

7. แนะนำ tibolone ขนาด 2.5 mg ต่อวันเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู (Level of evidence I, Grade of recommendation A) หรือสตรีที่มีประวัติเย็บอุ้งโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (Level of evidence IV, Grade of recommendation D)

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาเปรียบเทียบผลของการใช้ tibolone ในสตรีวัยหมดระดูทั้งสิ้น 46 การศึกษาพบว่า tibolone ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดน้อยกว่าในกลุ่มที่ใช้การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบฮอร์โมนรวมอื่น ๆ (OR 0.32; 95%CI 0.24-0.41)⁽³⁵⁾ จากผลการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลของการใช้ tibolone กับยาหลอกในสตรีวัยหมดระดูจำนวน 4,538 ราย เป็นระยะเวลา 34 เดือน พบว่า tibolone ลดความเสี่ยงการเกิดกระดูกสันหลังหัก (OR 0.55; 95% CI, 0.41-0.74) และกระดูกที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังหัก (OR 0.74; 95% CI, 0.58-0.93) ลดความเสี่ยงการเกิดมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (OR 0.32; 95%CI 0.13-0.80) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (OR 0.31; 95%CI 0.10-0.96) โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและการเกิด

ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามพบว่า tibolone เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (OR 2.19; 95%CI 1.14-4.23) ถ้าเริ่มใช้ในสตรีวัยหมดระดูที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป⁽³⁶⁾

ในสตรีวัยหมดระดูที่มีประวัติเย็บอุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) แนะนำให้ใช้ tibolone เพื่อเป็นทางเลือกการรักษาอาการของวัยหมดระดู เนื่องจากมีรายงานการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบการกลับเป็นซ้ำของอาการน้อยกว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนเดี่ยวหรือชนิดฮอร์โมนรวม⁽³⁷⁻³⁸⁾

8. อาจพิจารณาการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรนในสตรีวัยหมดระดู เป็นทางเลือกในสตรีวัยหมดระดูที่มีความต้องการทางเพศลดลง (Hypoactive Sexual Desire Disorder หรือ Low Sexual Desire) (Level of evidence I, Grade of recommendation A)

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่รวบรวมการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรนในสตรีวัยหมดระดูกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก หรือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดเอสโตรเจนเดี่ยวในสตรีวัยหมดระดูจากการผ่าตัด (surgical menopause) หรือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดฮอร์โมนรวม ทั้งหมด 36 การศึกษา พบว่าสตรีกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรนมีอาการทางเพศ (sexual function) ดีขึ้น หมายรวมถึง ความต้องการทางเพศ (sexual desire) ความพึงพอใจ (pleasure) ระยะตื่นตัวทางเพศ (arousal) ระยะสุดยอดทางเพศ (orgasm) การตอบสนองทางเพศ (responsiveness) ความพึงพอใจในรูปร่างตัวเอง (self-image) และความกังวลใจเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเทสโทสเตอโรน⁽³⁹⁾

แนะนำการบริหารเทสโทสเตอโรนรูปแบบผ่านผิวหนัง เนื่องจากไม่มีผลต่อระดับไขมันในเลือด ซึ่งแตกต่างจากเทสโทสเตอโรนรูปแบบรับประทานที่ทำให้ระดับ LDL ในเลือดมีระดับเพิ่มสูงมากขึ้น ในขณะที่ระดับ total cholesterol, triglyceride และ HDL ในเลือดลดลง อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษายังเป็นการศึกษาระยะสั้นที่มีระยะเวลานานไม่เกิน 6 เดือน จึงไม่แนะนำให้ใช้เทสโทสเตอโรนติดต่อกันเกิน 6 เดือน⁽⁴⁰⁾

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำสำหรับขนาดของเทสโทสเตอโรนในสตรีวัยหมดระดูอย่างชัดเจน แต่การรักษาด้วยเทสโทสเตอโรนในขนาดที่ทำให้ระดับเทสโทสเตอโรนในเลือดใกล้เคียงกับค่าปกติของเทสโทสเตอโรนในสตรีวัยก่อนหมดระดู อาจมีผลดีต่อ sexual function และสามารถพิจารณาใช้ร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูรูปแบบปกติ ในสตรีที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูอยู่ก่อนแล้วหรือพิจารณาใช้เทสโทสเตอโรนรูปแบบเดี่ยวได้

สรุป

การรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดูควรพิจารณาว่ามีข้อบ่งชี้ ข้อห้ามใช้โดยเฉพาะข้อห้ามใช้โดยเด็ดขาดและข้อควรระวังหรือไม่ นอกจากนี้ควรเลือกชนิดของฮอร์โมน รูปแบบ วิธีการบริหารและขนาดให้เหมาะสมกับสตรีแต่ละราย โดยคำนึงถึงประโยชน์และความเสี่ยงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน

(อ่านรายละเอียดเพิ่มเติม ได้ที่ คำแนะนำเวชปฏิบัติการรักษาด้วยฮอร์โมนในวัยหมดระดู ของ สมาคมวัยหมดระดูแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2563)

.....

เอกสารอ้างอิง

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336:1170–3.
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170:348-51.
3. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
4. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
5. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
6. Group MS. Woodruff JD, Picker JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213-23.
7. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
8. Weiss NS, Szekely DR, Austin DF. Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 1976;294:1259-62.
9. Mack TM, Pike MC, Henderson BE, Pfeffer RI, Gerkins VR, Arthur M, et al. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 1976;294:1262-7.
10. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas* 2016;91:25-35.
11. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:Cd000402.

12. Paganini-Hill A, Ross R, Henderson B. Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 1989;59:445-7.
13. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
14. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
15. Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective 1- year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989;74:398-402.
16. Paterson M, Wade-Evans T, Sturdee D, Thom MH, Studd J. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1980;280:822-4.
17. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two- year substudy results. *Fertil Steril* 2003;80:1234-40.
18. Whitehead M, McQueen J, King R, Campbell S. Endometrial histology and biochemistry in climacteric women during oestrogen and oestrogen/progestogen therapy. *J Royal Soc Med* 1979;72:322-7.
19. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.
20. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women' s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
21. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:Cd004143.
22. 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;288:321-33.
23. Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, Kessler C, Levin G, Smith-Roth A, et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
 24. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Wan PC, Mack TM, et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1110-6.
 25. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458-61.
 26. Roberts H, Hickey M, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia: a Cochrane review summary. *Maturitas* 2014;77:4-6.
 27. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:139.e1-7.
 28. de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263-6.
 29. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
 30. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, et al. Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4012-20.
 31. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;168:83-95.
 32. Bezwada P, Shaikh A, Misra D. The Effect of Transdermal Estrogen Patch Use on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *J Womens Health (Larchmt)* 2017;26:1319-25.

33. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric* 2018;21:341-5.
34. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OL, Prokop LJ, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2016;5:121.
35. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:Cd008536.
36. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
37. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23:481-500.
38. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12.
39. Shifren JL, Davis SR. Androgens in postmenopausal women: a review. *Menopause* 2017;24:970-9.
40. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754-66.

.....