



การประชุมวิชาการสู่ติศาสตร์-นรีเวชวิทยากลางปี 2558

ราชวิทยาลัยสุตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

www.wonderwoman@rtcog.or.th

วันพุธที่ 22 - วันศุกร์ที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2558

ณ ห้องสยามมกุฎราชกุมาร อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี

ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ กรุงเทพมหานคร



รายนามคณะผู้บริหาร
ราชวิทยาลัยสุรินทร์แพทย์แห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2556-2558

ประธาน	ศ.คลินิก พญ.วิบูลพรรณ	ฐิตะดิลก
ผู้รั้งตำแหน่งประธาน	ศ.นพ.ภิเศก	ลุมพิกานนท์
รองประธาน	รศ.นพ.สุรศักดิ์	อังสุวัฒนา
เลขาธิการ	ศ.นพ.ประทักษ์	โอประเสริฐสวัสดิ์
รองเลขาธิการ	รศ.นพ.ถวัลย์วงศ์	รัตนสิริ
เหรัญญิก	ศ.พญ.สฤกษ์พรรณ	วิไลลักษณ์
กรรมการกลาง	รศ.นพ.กำธร	พฤษพานานนท์
	ศ.นพ.จตุพล	ศรีสมบุรณ์
	พ.อ.พญ.จุฑาหวดี	วุฒิมังค์
	ศ.นพ.นเรศร	สุขเจริญ
	รศ.นพ.มงคล	เบญจาภิบาล
	รศ.นพ.วิทยา	ธิฐาพันธ์
	ศ.นพ.สุรศักดิ์	ฐานีพานิชกุล
	พญ.สุวรรณา	อัสวพิริยานนท์
	รศ.นพ.สุวิทย์	บุญยะเวชชีวิน
	ศ.นพ.แสงชัย	พฤทธิพันธ์ุ์
	ศ.นพ.อภิชาติ	จิตต์เจริญ
	ศ.พญ.อุ๋นใจ	กอนันต์กุล



รายนามคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
วาระปี พ.ศ. 2556-2558

ประธาน	รศ.นพ.มงคล	เบญจจาภิบาล
รองประธาน	พญ.ศิริวรรณ	ตั้งจิตกมล
เลขานุการ	ผศ.พญ.ธันยารัตน์	วงศ์วานนุรักษ์
รองเลขานุการ	รศ.พญ.อริตา	จันทเสนานนท์
เหรัญญิก	ศ.พญ.สุกพรรณ	วิไลลักษณ์
ฝ่ายวิชาการ	รศ.พญ.จิตติมา	มโนนัย บาร์ทเล็ทท์
	ผศ.นพ.ฉลอง	ชีวเกรียงไกร
	ผศ.พญ.ชื่นกมล	ชรากร
	รศ.พญ.ธารารัตน์	หาญประเสริฐพงษ์
	รศ.ดร.นพ.บุญศรี	จันทร์รัชชกุล
	ผศ.พญ.พีไฉวรรณ	กลีบแก้ว
	พ.ท.พญ.ปองรัก	บุญญานุรักษ์
	พ.ต.นพ.ศักดิ์ชัย	พานิชวงษ์
	พญ.ศิริพร	ฐิติสกุลวงษ์
	พญ.พรทิพย์	สิริยาภิวัฒน์
ฝ่ายทำวารสาร	ศ.นพ.วรพงศ์	ภู่งศ์
ฝ่ายโสตทัศนูปกรณ์	ผศ.นพ.ชยวัฒน์	ผาติหัตถกร
ฝ่ายบริหารงานทั่วไป	ผศ.นพ.มานพชัย	ธรรมคันโธ
และนิทรรศการทางการแพทย์		



คำกล่าวเปิดประชุมของ
ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงวิบูลพรรณ ฐิตะดิลก
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน ท่านคณาจารย์ อดีตผู้บริหาร ผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะอนุกรรมการ
จัดประชุมวิชาการ และผู้เข้าประชุมทุกท่าน

ขอต้อนรับท่านผู้มีเกียรติทั้งหลายที่มาร่วมประชุมในวันนี้

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 ของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย ได้เวียนมา
บรรจบครบอีกระหน่ง ภายใต้การบริหารจัดการของคณะผู้บริหารราชวิทยาลัยฯ และคณะอนุกรรมการจัด
ประชุมวิชาการ วาระปี พ.ศ. 2556-2558

การประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 ครั้งนี้ จัดขึ้นภายใต้หัวข้อ “www.wonderwoman@rtcog.or.th”
ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับกระแสโลกาภิวัตน์ ในยุคของข้อมูลข่าวสารที่มากมาย ล้นหลาม เหลือกินเหลือใช้ ถ้า
บริโภคไม่ดีก็จะส่งผลร้ายต่อผู้รับ ซึ่งในที่นี้หมายรวมถึงคนไข้และแพทย์ หน้าที่ของแพทย์คือต้องรู้เท่าทัน
วิเคราะห์ให้ดี นอกจากจะต้องใช้หลักฐานเชิงประจักษ์แล้ว ยังต้อง tuning กับคนไข้ให้ดี เพื่อเลือกวิธีการรักษา
ที่เหมาะสม ทันสมัย ด้วยความเห็นชอบของคนไข้ เพื่อให้ผลลัพธ์ของการรักษาที่ออกมาดี คนไข้ปลอดภัย
และคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ได้รวบรวมหัวข้อการประชุมที่หลากหลาย ประกอบด้วย 8 special
lectures และ 9 scientific lecture ที่นับว่าเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เข้าร่วมประชุมเป็นอย่างมาก ซึ่งความรู้ต่างๆ
ที่จะได้รับการประชุมวิชาการครั้งนี้ สามารถนำไปต่อยอดหรือปรับปรุงแบบเพื่อใช้ในเวชปฏิบัติจริงได้
อย่างถูกต้อง เหมาะสมกับบริบทของสถานพยาบาลของท่าน นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมประชุมยังจะได้มีโอกาสเปิด
โลกทัศน์แห่งการเรียนรู้ ตลอดจนแลกเปลี่ยนประสบการณ์วิชาชีพกับผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ และเหล่า
สมาชิกด้วยกัน เพื่อมุ่งไปสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ และการดูแลรักษาคนไข้ที่ได้มาตรฐาน โดยต้องไม่ลืมมิติ
ทางคุณธรรม และจริยธรรมที่ดีด้วย จึงจะครบกระบวนการการดูแลรักษาคนไข้ได้อย่างถูกต้องครบถ้วน

ขอขอบคุณ บริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ที่ให้การสนับสนุนในการจัดประชุมครั้งนี้ และ
ขอขอบคุณคณะอนุกรรมการจัดประชุมวิชาการ ที่ได้ทุ่มเททำงานอย่างเต็มที่ ทำให้การประชุมครั้งนี้สำเร็จ
ลุล่วงไปด้วยดี

บัดนี้ได้เวลาอันควรแล้ว ขอเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 ณ บัดนี้



คำกล่าวรายงานของ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล เบญจาทิบาล
ประธานคณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ
เนื่องใน พิธีเปิดการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ.2558
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรียน คณะผู้บริหารราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย คณะกรรมการจัดประชุมวิชาการ และ
ท่านผู้มีเกียรติทั้งหลาย

ปัจจุบัน กระแสโลกาภิวัตน์และการรับข้อมูลข่าวสารทางเทคโนโลยีได้แพร่สะพัดไปในทุกวงการรวมทั้งวงการแพทย์ ความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเป็นไปอย่างรวดเร็ว กว้างขวาง และส่งผลต่อการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยในปัจจุบัน ข้อมูลทางการแพทย์ตลอดจนแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะผู้ให้บริการทางการแพทย์เท่านั้น ผู้รับบริการหรือผู้ป่วยตลอดจนญาติมักจะสืบค้นข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยของผู้ป่วยก่อนจะมาพบแพทย์ ดังนั้น การให้ข้อมูลของแพทย์แก่ผู้ป่วยในปัจจุบันจึงต้องมีความถูกต้องแม่นยำ และสามารถอ้างอิงได้จากหลักฐานเชิงประจักษ์ซึ่งสืบค้นได้จากข้อมูลข่าวสารทางเทคโนโลยี เพื่อให้สอดคล้องกับความเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยจึงได้จัดงานประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 โดยใช้ Theme ที่ว่า www.wonderwoman@rtcog.or.th

หัวข้อการประชุมวิชาการกลางปีนี้ จึงเน้นเรื่องการปรับตัวของแพทย์ต่อกระแสโลกาภิวัตน์และการรับข้อมูลข่าวสารทางเทคโนโลยีของผู้รับบริการทางการแพทย์หรือผู้ป่วย ได้แก่ women's health and social media นอกจากนี้ ยังมีหัวข้อที่น่าสนใจทางสูติกรรม อาทิเช่น practical point in OB ultrasound, HIV in pregnancy, essential vaccines in pregnancy และ multifetal pregnancy สำหรับหัวข้อทางนรีเวชกรรม ประกอบด้วย pelvic organ prolapse for general GYN, progesterone in gynecologic problems และ update on menopause management นอกจากนี้ ยังมีหัวข้อที่ทั้งสูติแพทย์ และนรีแพทย์ต้องสนใจ คือ : เมื่อหมอสูติ-นรีแพทย์ถูกฟ้อง ผู้เข้าร่วมการประชุมจะได้รับองค์ความรู้ใหม่ๆ และประสบการณ์จากวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิและมีความเชี่ยวชาญในเรื่องดังกล่าวข้างต้น ตลอดจนสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปปรับประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์แก่ตัวแพทย์เองและผู้ป่วย

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว กระผมขอเรียนเชิญท่านประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย กล่าวเปิดการประชุม

สารบัญ

โปรแกรมการประชุม	1
Practical Point in OB Ultrasonography: What is the Essence? พญ.วราลักษณ์ ยมะสมิต	7
ตัวบทกฎหมายที่อาจเกี่ยวข้อง อ.นพ.มานิช โชคแจ่มใส	32
การผ่าตัดรักษาผู้ป่วยที่มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานยื่นย้อย (Surgical Treatment for Pelvic Organ Prolapse) ผศ.นพ.ชัยเลิศ พงษ์นริศร	36
การรักษาแบบอนุรักษ์สำหรับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนในสตรี (Conservative Management for Female Pelvic Organ Prolapse) อ.พญ.รุจิรา วัฒนาอิงเจริญชัย	52
Progestogen in Gynecology “Basic Concepts” รศ.นพ.วิชาญ โชคธนะศิริ	64
Contraceptives and HIV พ.ญ.สุวรรณา อัครพิริยานนท์	77
HPV in Pregnancy รศ.นพ.สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา	89
การใช้ HPV Testing อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก (The Use of Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening) ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์	110
วัคซีนสำหรับหญิงตั้งครรภ์ ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร	122
Vaccine During Pregnancy พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ	133

Unique complication in Twin pregnancy: Pathophysiology and Diagnosis	141
ผศ.พญ.ต้องตา นันทโกมล	
Update in Menopause Management: Vasomotor Symptoms and Mood Labile	160
ศ.นพ.นิมิต เตชไกรชนะ	
Tips And Tricks in menopausal management	181
ศ.พญ.สายพิน พงษ์ธา	
ปัญหาการฟ้องร้องแพทย์	198
ศ.นพ.สุรศักดิ์ ฐานีพานิชกุล	
การเผชิญกับปัญหาการฟ้องร้องทางการแพทย์	204
นอ.ผศ.พิเศษ น.พ. อาภัสร์ เพชรผุด	
รายนามบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์	212

การประชุมวิชาการสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยากลางปี พ.ศ. 2558

ระหว่างวันที่ 22 - 24 เมษายน พ.ศ. 2558

ณ ห้องสยามมกุฎราชกุมาร อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ซอยศูนย์วิจัย กรุงเทพฯ

THEME : www.wonderwoman@rtcog.or.th

วันพุธที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2558

- 07.30 - 08.15 น. ลงทะเบียน รับกระเป๋า และเอกสารการประชุม
- 08.15- 08.30 น. พิธีเปิดการประชุม
โดย ศ.คลินิก พญ.วิบูลพรรณ ชูตะติก
ประธานราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย
- 08.30 - 09.30 น. Scientific Lecture I
เรื่อง “Practical point in OB Ultrasonography: What is the Essence?”
วิทยากร พ.อ.พญ.พีระพรรณ พันธุ์ภักดีคุณ
พญ.วรลักษณ์ ยมะสมิต
ผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.พญ.ธารารัตน์ หาญประเสริฐพงษ์
- 09.30 - 10.30 น. Scientific Lecture II
เรื่อง “Wonder_woman@health and social media”
วิทยากร อ.นพ.มานิช โชคแจ่มใส
ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติหัตถกร
- 10.30 - 11.00 น. Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์
- 11.00 - 12.00 น. Special Lecture I
บริษัท เอ็มเอสดี ประเทศไทย จำกัด
เรื่อง “HPV Vaccine: Moving Beyond Cervical Cancer”
วิทยากร พ.ต.ท.นพ.นิพนธ์ เขมะเพชร
วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.นพ.คมสันต์ สุวรรณฤกษ์
- 12.00 - 12.30 น. รับประทานอาหารกลางวัน

12.30 - 13.30 န.

Special Lecture II

บริษัท เอ็มเอสดี ประเทศไทย จำกัด

เรื่อง “Unique contraception with a cutting-edge innovation”

วิทยากร รศ.นพ.อรรณพ ใจสำราญ

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.สุรศักดิ์ อังสุวัฒนา

13.30 - 14.30 န.

Special Lecture III

บริษัท เอ.เมนารินี (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง “True or False in O&G Scar Management”

วิทยากร ศ.นพ.ประวิตร อัสวานนท์

ศ.คลินิก นพ.อภิรักษ์ ช่วงสรวนิช

ผู้ดำเนินการอภิปราย ศ.นพ.เฝ้า ตันนิรันดร์

14.30 - 15.00 น.

Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์

15.00 – 16.00 น.

Scientific Lecture III

เรื่อง “Pelvic Organ Prolapse for General GYN: From Basic to Advance”

วิทยากร ผศ.นพ.ชัยเลิศ พงษ์นริศร

อ.พญ.รุจิรา วัฒนายิ่งเจริญชัย

ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.นพ.ฉลอง ชีวเกรียงไกร

วันพฤหัสบดีที่ 23 เมษายน พ.ศ. 2558

08.30 - 09.30 น.

Scientific Lecture IV

เรื่อง “Progestogen in Gynecologic problems: What are all about?”

วิทยากร

รศ.นพ.กิติรัตน์ เตชะไตรศักดิ์

รศ.นพ.วิชาญ โชคนะศิริ

ผู้ดำเนินการอภิปราย

อ.พญ.พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์

09.30 - 10.30 н.

Scientific Lecture V

เรื่อง “Wonder woman@HIV in Pregnancy”

วิทยากร

พญ.สุวรรณา อัครพิริยานนท์

รศ.นพ.สรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา

ผู้ดำเนินการอภิปราย

ผศ.นพ.มานพชัย ธรรมคันโธ

10.30 - 11.00 н.

Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์

11.00 – 12.00 ч.

Special Lecture IV

บริษัท เฟอร์ริง ฟาร์มาเซวทิคัลส์ จำกัด

เรื่อง *“Prevention, Recognition and Management of Postpartum Hemorrhage : A study of intractable case”*

วิทยากร

ศ.นพ.เฝ้าตันนินทร

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.ดวงสิทธิ์ วัฒนกนารา

12.00 - 12.30 н.

รับประทานอาหารกลางวัน

12.30 - 13.30 н.

Special Lecture V

บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง “AS04 HPV vaccine: From Clinical Trials to Real Vaccination Implementation”

วิทยากร

รศ.นพ.อรรณพ ใจสำราญ

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย ศ.พญ.สฤกพรรณ วิไลลักษณ์

13.30 - 14.30 န.

Special Lecture VI

บริษัท โรชไดแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด

เรื่อง “*New Paradigm for Cervical Cancer Screening*”

วิทยากร

ศ.นพ.จตุพล ศรีสุมบุญ

วิทยากรและผู้ดำเนินการอภิปราย รศ.นพ.มงคล เบญจาภิบาล

14.30 - 15.00 น. *Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์*

15.00 - 16.00 น. Scientific Lecture VI

เรื่อง “Essential Vaccines in Pregnancy”

วิทยากร

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ

ผู้ดำเนินการอภิปราย

นพ.รุ่งเรือง กิจผาติ

(ผอ.สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรคติดต่อ)

16.00 - 18.00 น. Maternal and Fetal Medicine Conference ครั้งที่ 13

นำเสนอรายงานผู้ป่วยโดย

แพทย์ประจำอนุสาขาสหศาสตร์มารดา

และทารกในครรภ์

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

- กองสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วันศุกร์ที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2558

08.30 - 9.30 น.

Scientific Lecture VII

เรื่อง *"Multifetal pregnancy : Complications and Management"*

วิทยากร รศ.นพ.ดวงสิทธิ์ วัฒนการ

ผศ.พญ.ต้องตา นันทโกมล

ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.พญ.พีไลวรรณ กลีบแก้ว

09.30 - 10.30 น.

Scientific Lecture VIII

เรื่อง *"Update on Menopause Management: Quick Tips & Tricks"*

วิทยากร ศ.นพ.นิมิต เตชไกรชนะ

ศ.พญ.สายพิน พงษ์ธา

ผู้ดำเนินการอภิปราย พ.ท.พญ.ปองรัก บุญญานุรักษ์

10.30 - 11.00 น.

Coffee break และเยี่ยมชมบูธนิทรรศการทางการแพทย์

11.00 - 12.00 น.

Special Lecture VII

บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด

เรื่อง *"Dydrogesterone : an evidence based approach to enhance the successful pregnancy"*

วิทยากร ศ.นพ.เยื้อน ตันนิรันดร์

ผู้ดำเนินการอภิปราย ผศ.นพ.มานพชัย ธรรมคันโธ

12.00 - 12.30 น.

รับประทานอาหารกลางวัน

12.30 - 13.30 น.

Special Lecture VIII

บริษัท อาร์บี (เรกคิทท์ เบนคี่เซอร์) จำกัด

เรื่อง *"Common GI problems and management: GERD, Dyspepsia and Constipation"*

วิทยากร รศ.นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์

13.30 - 14.30 น.

Scientific Lecture IX

เรื่อง *"Wonder_issue@OB-GYN Doctor Lawsuit: How to cope with it?"*

วิทยากร ศ.นพ.สุรศักดิ์ ฐานิพานิชกุล

ผศ.น.อ.นพ.อาทิตย์ เพชรผุด

ผู้ดำเนินการอภิปราย ศ.นพ.วรพงศ์ ภูพงค์

14.30 น. พัก 15 นาที เพื่อจัดห้องประชุม

14.30 - 16.30 น. Interhospital Conference

จัดโดย คณะอนุกรรมการการศึกษาต่อยอด/ต่อเนื่อง

นำเสนอรายงานผู้ป่วย โดย แพทย์ประจำบ้าน สาขาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



Practical Point in OB Ultrasonography:

What is the Essence?

Waralak Yamasmit, MD

Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine Vajira Hospital

Navamindradhiraj University



AIUM PRACTICE GUIDELINE

Classification of Fetal Sonographic Examinations

- A. First-Trimester Examination
- B. Standard Second- or Third-Trimester Examination
- C. Limited Examination
- D. Specialized Examinations



American Institute of Ultrasound in Medicine

Guideline developed in conjunction with

- ☐ American College of Radiology (ACR)
- ☐ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
- ☐ Society of Radiologists in Ultrasound (SRU)



Standard Fetal Examination

Imaging parameters:

- Fetal cardiac activity, number, and presentation
- Estimate of amniotic fluid volume
- Placental location and appearance
- Gestational age assessment
- Fetal weight estimation



Standard Fetal Examination

Imaging parameters:

- Maternal anatomy
 - Uterus
 - Adnexal structures
 - Cervix (transperineal or TVS if necessary)
- Fetal anatomy survey



Mid-Trimester Ultrasound Examination

"Do not pay attention only to the fetus."

- Look around first
 - Site of pregnancy
 - Pelvic mass: myoma, adnexal mass



Chorioamniotic Separation





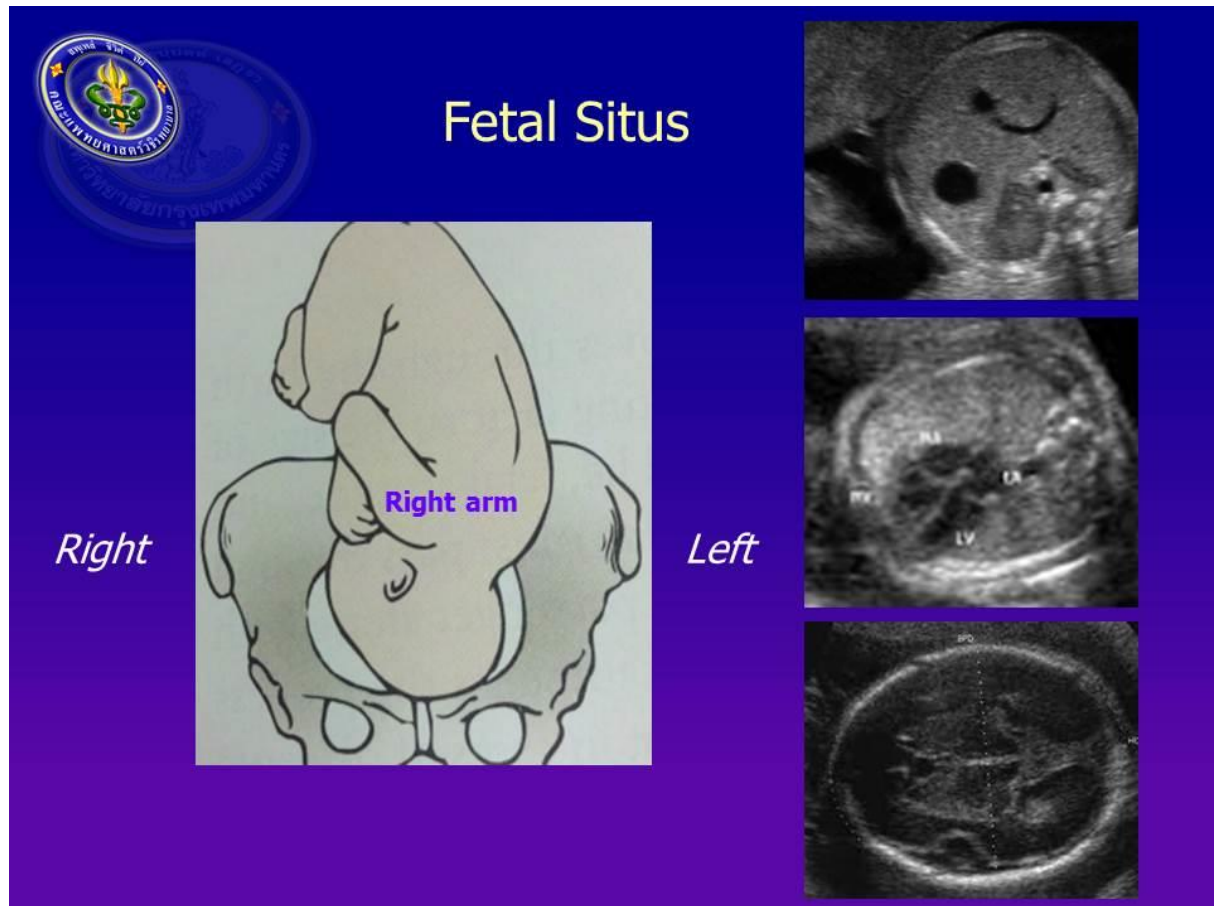
Mid-Trimester Ultrasound Examination

- Estimate of amniotic fluid volume
 - Oligohydramnios: leakage if amniotic fluid
 - Hydramnios
 - Mild: DVP 8-11 cm (cause identified 5%)
 - Moderate: DVP 12-15 cm (cause identified >90%)
 - Severe: DVP $\geq$ 16 cm (cause identified >90%)



Mid-Trimester Ultrasound Examination

- Fetal number
- Fetal cardiac activity
- Fetal presentation
- Fetal position
- Side of anatomic (right or left) site



Mid-Trimester Ultrasound Examination

- Fetal biometry and Weight estimation
 - First trimester: CRL
 - Second trimester: BPD, HC, AC, FL

Do not include the measurement of structurally abnormal fetal body part in the calculation of estimated gestational age.



Guidelines for Redating Based on Ultrasonography

GA (wk)	Parameters	Discrepancy that supports REDATING
$\leq 8\ 6/7$	CRL	More than 5 d
9 0/7 to 13 6/7	CRL	More than 7 d
14 0/7 to 15 6/7	BPD, HC, AC, FL	More than 7 d
16 0/7 to 21 6/7	BPD, HC, AC, FL	More than 10 d
22 0/6 to 27 6/7	BPD, HC, AC, FL	More than 14 d
$\geq 28\ 0/7$	BPD, HC, AC, FL	More than 21 d

ACOG Committee Opinion No.611. Obstet Gynecol 2014; 124: 863-6.



Mid-Trimester Ultrasound Examination

- Fetal anatomy survey





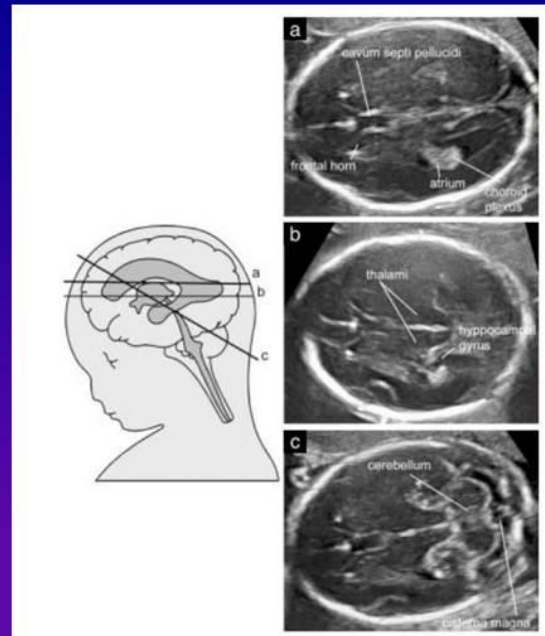
Fetal Anatomy Survey: Brain

Three planes of view

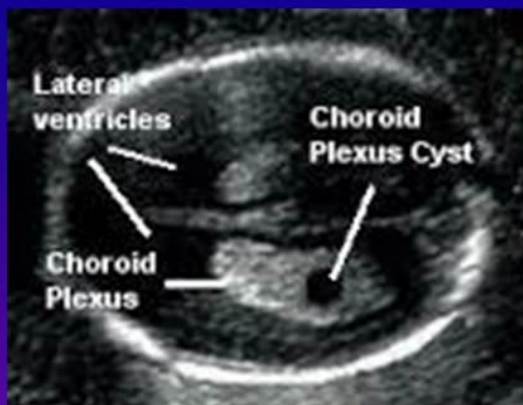
A. Transventricular

B. Transthalamic

C. Transcerebellum



Fetal Anatomy Survey: Brain





Fetal Anatomy Survey: Brain

Pseudo-hydrocephalus: Hypomineralization of the calvarium results in clear visualization of intracranial anatomy



Fetal Anatomy Survey: Brain

Dandy-Walker Malformation



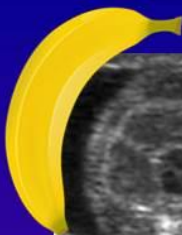


Fetal Anatomy Survey: Brain



Fetal Anatomy Survey: Brain

Arnold-Chiari Malformation



- Banana sign: anterior curving of the cerebellum due to small posterior fossa
- Obliteration of the cisterna magna

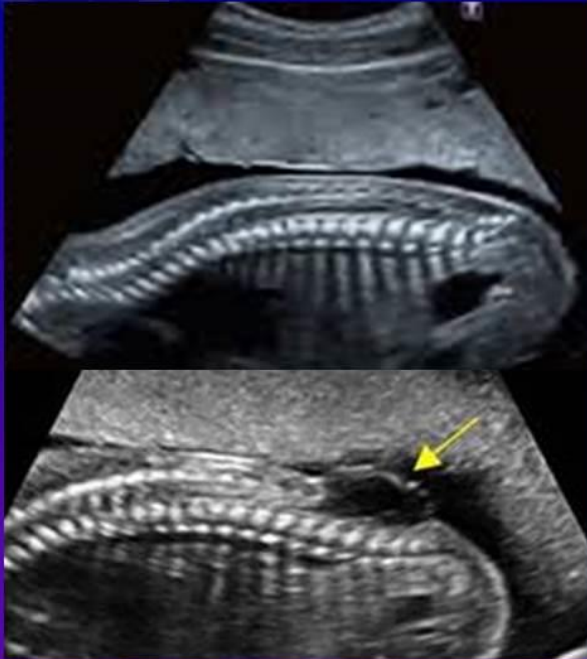


- Lemon sign: Bilaterally flattened of the frontal bones (1% found in normal fetuses)





Fetal Anatomy Survey: Spine



Lamina

Vertebral body



Fetal Anatomy Survey: Spine

Spina bifida

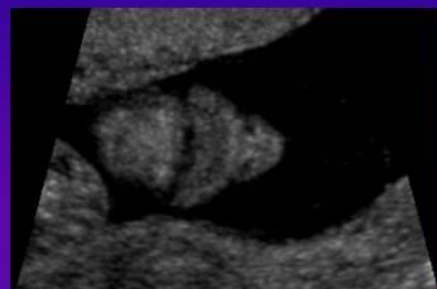




Fetal Anatomy Survey: Spine



Fetal Anatomy Survey: Face





Fetal Anatomy Survey: Neck



Fetal Anatomy Survey: Neck

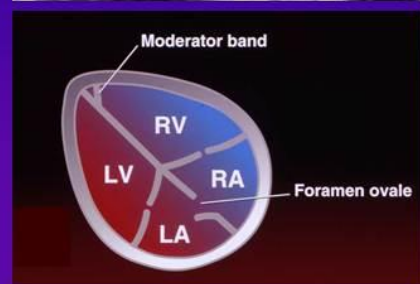
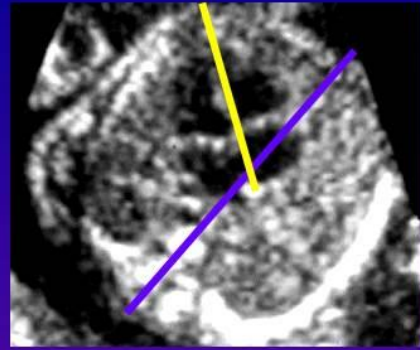




Fetal Anatomy Survey: Thorax

Assessment of four-chamber view (4 CV)

- Site & Size
- Axis
- Surrounding structures
- Rhythm
- Chamber size/proportion
- Septums
- Valves and Motion
- Morphologic marker of chamber



Fetal Anatomy Survey: Thorax

Sensitivity for detecting major congenital heart disease (CHD)

- Four-chamber view alone: 33-63%
- Outflow tracts: 83-85%

Frates MC. AJR 1999; 173: 1363-70.



Fetal Anatomy Survey: Thorax

Major CHD with normal 4 CV

- Tetralogy of Fallot
- Transposition of the great arteries
- Double outlet right ventricle
- Truncus arteriosus
- Coarctation of aorta

❑ Berg C, Gembruch U, Geipel A. Ultrasound Med 2009; 30: 230-51.

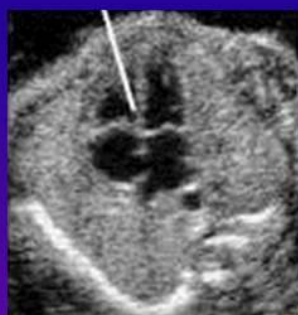
❑ Barboza Jm, Dajani NK, Glenn LG, Angtuaco TL. Radiographics 2002; 22: 1125-37.



Fetal Anatomy Survey: Thorax

Four-Chamber View and Outflow Tracts

4 CV



LVOT



RVOT





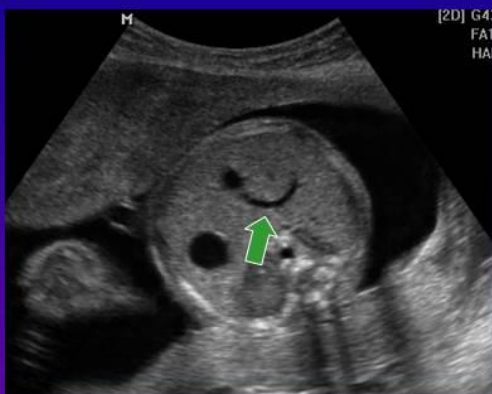
Fetal Anatomy Survey: Abdomen

- Presence/Absence of stomach and site
- Abdominal cord insertion



Fetal Anatomy Survey: Abdomen

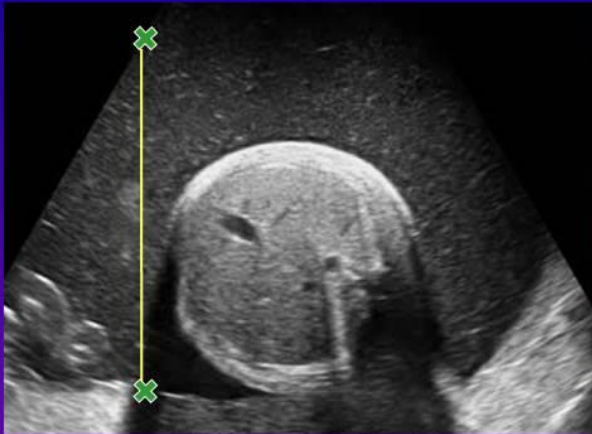
Persistent Right Umbilical Vein (PRUV)





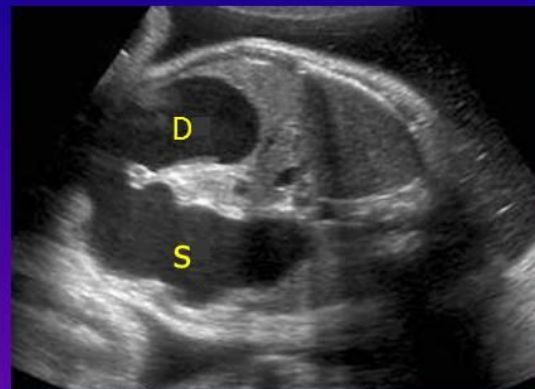
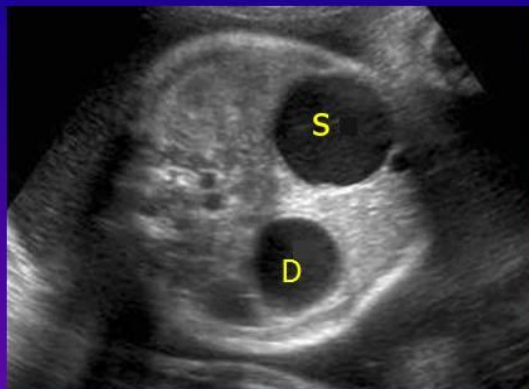
Fetal Anatomy Survey: Abdomen

Non-visualized stomach



Fetal Anatomy Survey: Abdomen

Intra-abdomen cystic lesion: A number of etiologies



Double Bubble sign



Fetal Anatomy Survey: Abdomen

Abdominal wall defect



Fetal Anatomy Survey: Abdomen

Pseudo-ascites: Fetal abdominal wall musculature





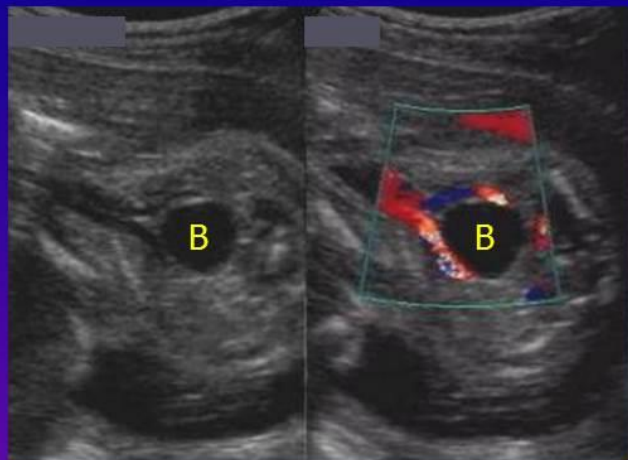
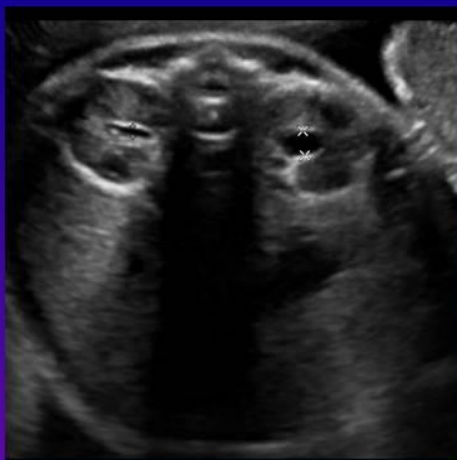
Fetal Anatomy Survey: Abdomen

Ascites



Fetal Anatomy Survey: GU tract

Kidneys and Bladder



The ureter is not identifiable in normal fetuses.

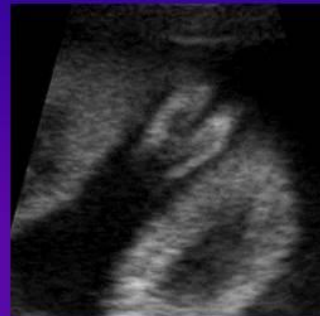


Fetal Anatomy Survey: GU tract

Gender



Do not assign female gender...
because of an inability to see a penis.



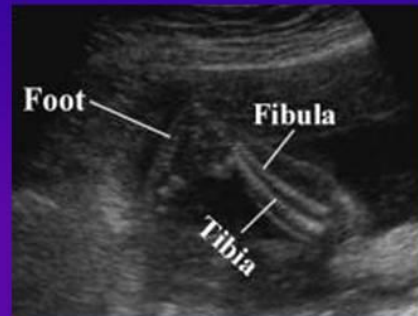
Fetal Anatomy Survey: Extremities

Femur





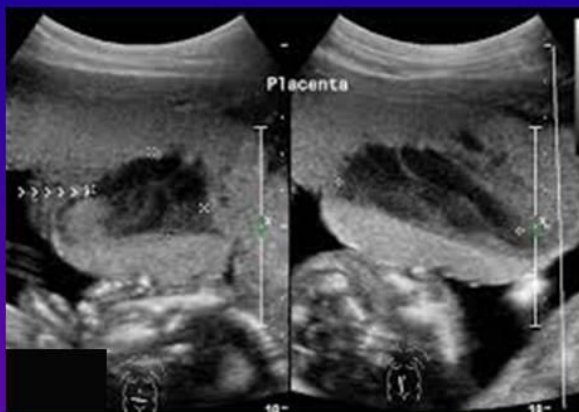
Fetal Anatomy Survey: **Extremities**



Mid-Trimester Ultrasound Examination

Placental location and Appearance

Placental lake

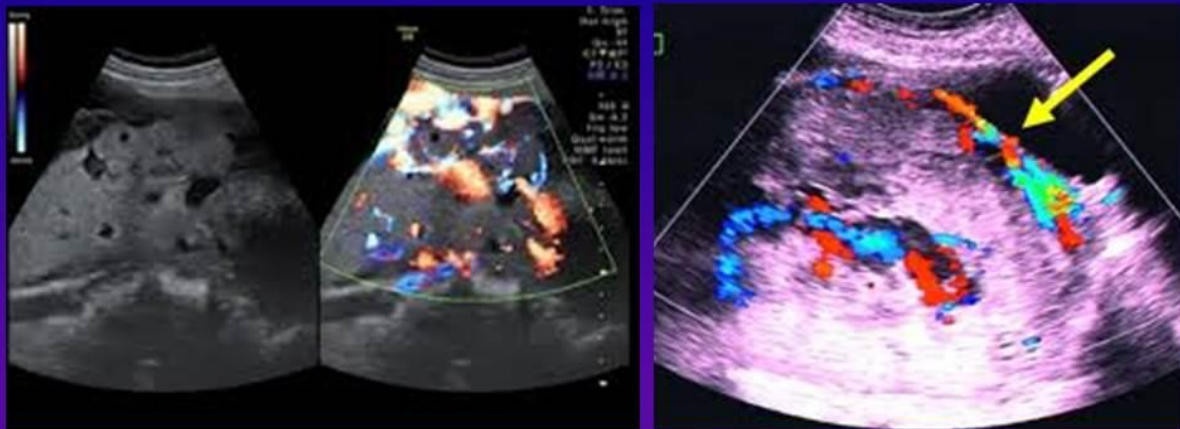




Mid-Trimester Ultrasound Examination

Placental location and Appearance

Placenta accreta



Mid-Trimester Ultrasound Examination

Umbilical cord

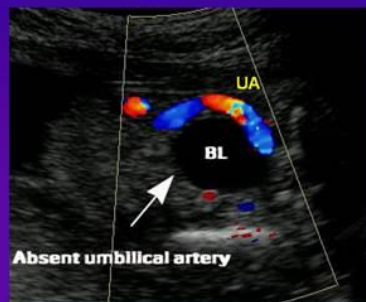
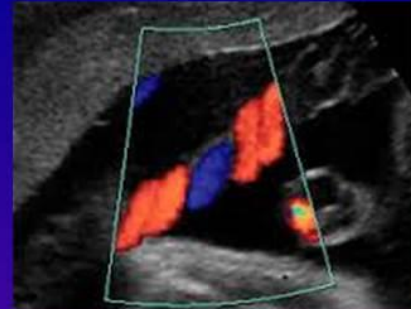
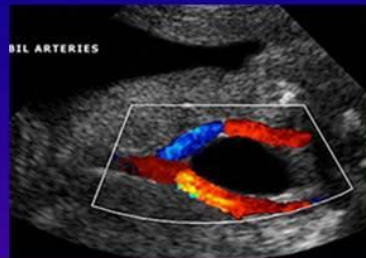
Single umbilical artery





Mid-Trimester Ultrasound Examination Umbilical cord

Single umbilical artery



Limitation in Obtaining Good Images

- Maternal body habitus: lower-frequency transducer
- Abdominal scar
- Amniotic fluid volume
- Placental location





Limitation in Obtaining Good Images

- Fetal position
- Ultrasound machine
- Time
- Operator



How to Correct Improper Fetal Position

- Fetal approach by another site
- Turn mom
- Walk
- Wait
- Revisit





How to Document

- Permanent record of the ultrasound examination and its interpretation
- Patient and facility identification
- Examination date
- Images of all appropriate areas, both normal and abnormal
- Side (right or left) of the anatomic site



- ☐ When an abnormality is strongly suspected but it may be equivocal or may not fit into a specific category
 - Do a follow-up examination
 - Seek consultation
- ☐ If time does not allow a follow-up examination
 - A definitive answer is not possible
 - Decision will base on less-than-perfect information

ตัวบทกฎหมายที่อาจเกี่ยวข้อง

อ.นพ.มานิช โชคแจ่มใส

ภาควิชานิติเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ดูหมิ่น

ผู้ใดดูหมิ่นผู้อื่นซึ่งหน้า หรือโดยการโฆษณา ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกิน 1 เดือน หรือปรับไม่เกิน 1,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

(มาตรา 393 ประมวลกฎหมายอาญา)

หมิ่นประมาท

ผู้ใดใส่ความผู้อื่นต่อบุคคลที่สาม โดยประการที่น่าจะทำให้ผู้อื่นนั้นเสียชื่อเสียง ถูกดูหมิ่น หรือถูกเกลียดชัง ผู้นั้นกระทำความผิดฐานหมิ่นประมาท ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกิน 1 ปี หรือปรับไม่เกิน 20,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ [หมิ่นประมาทโดยการโฆษณา => เพิ่มโทษ]

(มาตรา 326, [328] ประมวลกฎหมายอาญา)

ไม่ผิดฐานหมิ่นประมาท

ผู้ใดแสดงความคิดเห็นหรือข้อความใดโดยสุจริต... (3) ดิชมด้วยความเป็นธรรมซึ่งบุคคลหรือสิ่งใด อันเป็นวิสัยของประชาชนย่อมกระทำ... ผู้นั้นไม่มีความผิดฐานหมิ่นประมาท

(บางส่วนของ มาตรา 329 ประมวลกฎหมายอาญา)

พูดเรื่องจริงเป็นหมิ่นประมาทไหม

ในกรณีหมิ่นประมาท ถ้าผู้ถูกกล่าวหาว่ากระทำความผิด พิสูจน์ได้ว่าข้อที่หาว่าเป็นหมิ่นประมาทนั้นเป็นความจริง ผู้นั้นไม่ต้องรับโทษ แต่ห้ามไม่ให้พิสูจน์ ถ้าข้อที่หาว่าเป็นหมิ่นประมาทนั้นเป็นการใส่ความในเรื่องส่วนตัว และการพิสูจน์จะไม่ใช่ประโยชน์แก่ประชาชน

(มาตรา 330 ประมวลกฎหมายอาญา)

โพสต์ แชร์ ส่งต่อข้อมูลอันเป็นเท็จ/ลามก

ผู้ใดนำเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ [เผยแพร่หรือส่งต่อ] ซึ่งข้อมูลคอมพิวเตอร์ปลอมไม่ว่าทั้งหมดหรือบางส่วน หรือข้อมูลอันเป็นเท็จ โดยประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้อื่นหรือประชาชน ความมั่นคงของประเทศ หรือก่อให้เกิดความตื่นตระหนกแก่ประชาชน หรือข้อมูลที่มีลักษณะอันลามก ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกิน 5 ปี หรือปรับไม่เกิน 100,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

(สรุปความจาก มาตรา 14 พรบ.ว่าด้วยการกระทำความผิดเกี่ยวกับคอมพิวเตอร์)

เปิดเผยความลับผู้ป่วย (กฎหมายบ้านเมือง)

ผู้ใดล่วงรู้หรือได้มาซึ่งความลับของผู้อื่นโดยเหตุที่ประกอบอาชีพเป็น (ผู้รับการศึกษาอบรมในอาชีพ) แพทย์... แล้วเปิดเผยความลับนั้นในประการที่น่าจะเกิดความเสียหายแก่ผู้หนึ่งผู้ใด ต้องระวางโทษจำคุกไม่เกิน 6 เดือน หรือปรับไม่เกิน 1,000 บาท หรือทั้งจำทั้งปรับ

(สรุปความจาก มาตรา 323 ประมวลกฎหมายอาญา)

เปิดเผยความลับผู้ป่วย (จริยธรรมวิชาชีพ ซึ่งบางอาชีพอาจไม่มีการกำหนดไว้)

ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมต้องไม่เปิดเผยความลับของผู้ป่วย หรือผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้วซึ่งตนทราบมาเนื่องจากการประกอบวิชาชีพ เว้นแต่ได้รับความยินยอมโดยชอบด้วยกฎหมาย หรือต้องปฏิบัติตามกฎหมายหรือตามหน้าที่

(ข้อ 27 ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม ออกตาม พรบ.วิชาชีพเวชกรรม)

โฆษณาการประกอบวิชาชีพ (จริยธรรมวิชาชีพ ซึ่งบางอาชีพอาจไม่มีการกำหนดไว้)

ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมต้องไม่โฆษณา ใช้ จ้าง หรือยินยอมให้ผู้อื่นโฆษณาการประกอบวิชาชีพเวชกรรม ความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมของตน [ของผู้อื่น]

(ข้อ 8 [9] ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม ออกตาม พรบ.วิชาชีพเวชกรรม)

โฆษณาสินค้าผลิตภัณฑ์สุขภาพ (จริยธรรมวิชาชีพ ซึ่งบางอาชีพอาจไม่มีการกำหนดไว้)

ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้ใด ถ้าต้องการแสดงตนเพื่อโฆษณาสินค้าผลิตภัณฑ์สุขภาพใดๆ ต่อสาธารณชน จะต้องไม่ใช่คำว่า นายแพทย์ แพทย์หญิง คำอื่นใด หรือกระทำการไม่ว่าวิธีใดๆ ... ให้บุคคลทั่วไปเข้าใจว่าเป็นแพทย์...

(ข้อ 45 ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม ออกตาม พรบ.วิชาชีพเวชกรรม)

Professionalism in the Use of Social Media [AMA 2010]

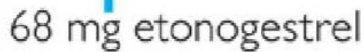
The Internet has created the ability for medical students and physicians to communicate and share information quickly and to reach millions of people easily. Participating in social networking and other similar Internet opportunities can support physicians' personal expression, enable individual physicians to have a professional presence online, foster collegiality and camaraderie within the profession, provide opportunity to widely disseminate public health messages and other health communication. Social networks, blogs, and other forms of communication online also create new challenges to the patient-physician relationship. Physicians should weigh a number of considerations when maintaining a presence online:

- (a) Physicians should be cognizant of standards of patient **privacy and confidentiality** that must be maintained in all environments, including online, and must refrain from posting **identifiable patient information** online.
- (b) When using the Internet for social networking, physicians should use privacy settings to safeguard personal information and content to the extent possible, but should realize that **privacy settings are not absolute** and that once on the Internet, content is likely there permanently. Thus, physicians should routinely **monitor their own Internet presence** to ensure that the personal and professional information on their own sites and, to the extent possible, content posted about them by others, is accurate and appropriate.
- (c) If they interact with patients on the Internet, physicians must maintain **appropriate boundaries of the patient-physician relationship** in accordance with professional ethical guidelines just as they would in any other context.
- (d) To maintain appropriate professional boundaries physicians should consider **separating personal and professional content** online.
- (e) When physicians **see content posted by colleagues** that appears unprofessional they have a responsibility to bring that content to the attention of the **individual**, so that he or she can remove it and/or take other appropriate actions. If the behavior significantly violates professional norms and the individual does not take appropriate action to resolve the situation, the physician should report the matter to **appropriate authorities**.
- (f) Physicians must recognize that actions online and content posted may **negatively affect their reputations** among patients and colleagues, may have consequences for their medical careers (particularly for physicians-in-training and medical students), and can undermine **public trust** in the medical profession.
-



Ann Intern Med. 2013;158:620-627.**Table. Online Physician Activities: Benefits, Pitfalls, and Recommended Safeguards**

Activity	Potential Benefits	Potential Pitfalls	Recommended Safeguards
Communications with patients using e-mail, text, and instant messaging	Greater accessibility Immediate answers to nonurgent issues	Confidentiality concerns Replacement of face-to-face or telephone interaction Ambiguity or misinterpretation of digital interactions	Establish guidelines for types of issues appropriate for digital communication Reserve digital communication only for patients who maintain face-to-face follow-up
Use of social media sites to gather information about patients	Observe and counsel patients on risk-taking or health-averse behaviors Intervene in an emergency	Sensitivity to source of information Threaten trust in patient-physician relationship	Consider intent of search and application of findings Consider implications for ongoing care
Use of online educational resources and related information with patients	Encourage patient empowerment through self-education Supplement resource-poor environments	Non-peer-reviewed materials may provide inaccurate information Scam "patient" sites that misrepresent therapies and outcomes	Vet information to ensure accuracy of content Refer patients only to reputable sites and sources
Physician-produced blogs, microblogs, and physician posting of comments by others	Advocacy and public health enhancement Introduction of physician "voice" into such conversations	Negative online content, such as "venting" or ranting, that disparages patients and colleagues	"Pause before posting" Consider the content and the message it sends about a physician as an individual and the profession
Physician posting of physician personal information on public social media sites	Networking and communications	Blurring of professional and personal boundaries Impact on representation of the individual and the profession	Maintain separate personas, personal and professional, for online social behavior Scrutinize material available for public consumption
Physician use of digital venues (e.g., text and Web) for communicating with colleagues about patient care	Ease of communication with colleagues	Confidentiality concerns Unsecured networks and accessibility of protected health information	Implement health information technology solutions for secure messaging and information sharing Follow institutional practice and policy for remote and mobile access of protected health information



การผ่าตัดรักษาผู้ป่วยที่มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานยื่นย้อย

Surgical Treatment for Pelvic Organ Prolapse

ผศ.นพ.ชัยเลิศ พงษ์นริศร

หน่วยนรีเวชทางเดินปัสสาวะและผ่าตัดซ่อมเสริมอุ้งเชิงกราน

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ตลอดวัยของสตรีมีการเปลี่ยนแปลงของการพยุงพื้นอุ้งเชิงกราน (pelvic floor support) จากการคลอดบุตร การเพิ่มขึ้นของอายุ การอ่อนแอของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันตั้งแต่กำเนิด การออกกำลังกายอย่างหนัก ท้องผูก และการขาดฮอร์โมนจากวัยทอง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจก่อให้เกิดอาการในผู้ป่วย เช่น ความรู้สึกถ่วง ๆ ไม่สบายในอุ้งเชิงกราน มีก้อนยื่นออกมาจากปากช่องคลอด อาการผิดปกติของระบบปัสสาวะหรือลำไส้ ภาวะนี้ถูกเรียกรวม ๆ ว่า ความผิดปกติทางหน้าที่ของพื้นอุ้งเชิงกราน (pelvic floor dysfunction) สูตินรีแพทย์ควรตระหนักถึงอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน สามารถทำการตรวจและให้การวินิจฉัยได้ถูกต้อง ตลอดจนการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ประเภทใหญ่ ๆ คือ การสังเกตอาการ การรักษาแบบอนุรักษ์ และการผ่าตัด ในบทความต่อไปนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการผ่าตัดเป็นหลักซึ่งมีหลากหลายวิธี เพื่อเป็นแนวทางให้สูตินรีแพทย์สามารถให้คำปรึกษาแนะนำ และผ่าตัดซ่อมเสริม ตลอดจนส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญได้ถูกต้อง

นิยาม

ในปี ค.ศ. 2009 รายงานที่เกิดจากการเห็นพ้องกันของ International Urogynecology Association (IUGA) และ International Continence Society (ICS)⁽¹⁾ ให้คำจำกัดความของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนว่า หมายถึง การเคลื่อนต่ำลงมาจากตำแหน่งปกติของผนังช่องคลอดด้านหน้า ผนังช่องคลอดด้านหลังช่องคลอดส่วนยอด (apex) รวมถึงแผลหลังการผ่าตัดมดลูกที่ยอดโค้งช่องคลอด (vaginal vault scar) โดยการเคลื่อนต่ำนี้อาจเกิดที่ตำแหน่งหนึ่งตำแหน่งใดหรือเกิดร่วมกันหลายตำแหน่งก็ได้ นอกจากนี้ยังคงไว้ซึ่งคำที่สูตินรีแพทย์ส่วนใหญ่คุ้นเคยไว้ ได้แก่ cystocele, rectocele, vaginal vault prolapse และ enterocele เพราะที่ใช้กันมานานและยังมีประโยชน์ในทางคลินิกอยู่บ้าง แม้ว่าความหมายอาจจะไม่ถูกต้องตรงกับสาเหตุของปัญหานัก

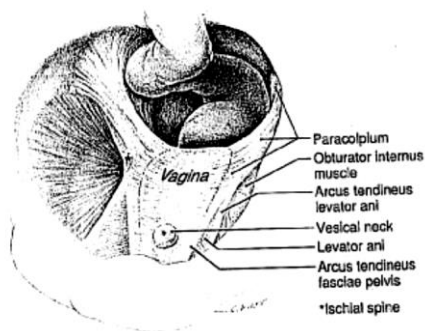
ระบาดวิทยา

อวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนเป็นภาวะที่พบบ่อย สามารถพบได้ในสตรีทุกอายุ ข้อมูลจากการศึกษา Women's Health Initiative (WHI)⁽²⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 50-79 ปี มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนโดยรวม

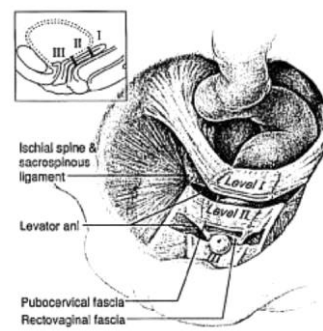
ร้อยละ 41 แบ่งออกเป็น cystocele ร้อยละ 34 rectocele ร้อยละ 19 และมดลูกหย่อนร้อยละ 14 พบว่าประมาณ 1 ใน 5 ของผู้ป่วยมีการยื่นย้อย (prolapse) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แห่ง การศึกษาในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าอยู่ระหว่าง 20-59 ปี พบว่าอัตราการมีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนโดยรวมร้อยละ 31 อย่างไรก็ตามการยื่นย้อยลงมาถึงปากช่องคลอดมีเพียงแค่ร้อยละ 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด⁽³⁾ ข้อมูลทางด้านระบาดวิทยาพบว่าตลอดช่วงอายุของสตรีจนถึง 80-85 ปี มีร้อยละ 11-19 ที่เคยได้รับการผ่าตัดแก้ไขอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนหรืออาการปัสสาวะเล็ด และในจำนวนนี้ร้อยละ 30 จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดซ้ำเพื่อแก้ไขภาวะยื่นย้อย^(4,5) ทำนายว่าในอนาคตจะมีผู้ป่วยที่ต้องการการรักษาเกี่ยวกับพื้นอุ้งเชิงกรานผิดปกติเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 45⁽⁶⁾

กายวิภาคที่เกี่ยวข้อง

เยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกราน (Endopelvic fascia) เป็นตาข่ายของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ล้อมรอบอวัยวะภายในอุ้งเชิงกรานและเชื่อมอย่างหลวม ๆ เข้ากับกล้ามเนื้อที่พุงและกระดูกเชิงกราน การที่พื้นอุ้งเชิงกรานทำงานผิดปกติทำให้เกิดการยื่นย้อยได้ ซึ่งอาจเกิดขึ้นทางด้านหน้า ด้านหลัง ช่องคลอดส่วนยอดและมดลูก DeLancey⁽⁷⁾ ได้เสนอว่าเยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกราน ที่พุงช่องคลอดนั้นมี 3 ระดับ (level) (รูปที่ 1 ก และ ข) ได้แก่ ระดับที่ 1 ประกอบด้วย uterosacral-cardinal ligament complex ทำหน้าที่พยุงมดลูกและช่องคลอดส่วนบน ซึ่งใช้ในการผ่าตัดซ่อมแซมความบกพร่องของการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอด (apical prolapse) ระดับที่ 2 ประกอบด้วย pubocervical และ rectovaginal fascia ซึ่งห่อหุ้มและทำหน้าที่พยุงช่องคลอด กระเพาะปัสสาวะและไส้ตรง โดยด้านหนึ่งยึดกับ pericervical ring และด้านข้างแต่ละข้างยึดกับ arcus tendineus fascia pelvis (ATFP) หรือ White line ตลอดความยาวของช่องคลอดส่วนกลาง ระดับที่ 3 ประกอบด้วยฝีเย็บ (perineal body) perineal membrane และกล้ามเนื้อ perineum ทั้ง superficial และ deep ช่วยพยุงช่องคลอดส่วนล่าง ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนมักมีความบกพร่องเกิดร่วมกันหลายตำแหน่ง



รูปที่ 1ก



รูปที่ 1ข

รูปที่ 1 แสดงกายวิภาคของกล้ามเนื้อและเยื่อพังผืดของพื้นอุ้งเชิงกรานมุมมองจากด้านบน หลังจากตัดตัวมดลูกเหนือปากมดลูก และกระเพาะปัสสาวะยกเว้นคอของกระเพาะปัสสาวะออกไป ภาพ ก แสดงให้เห็นว่า paracolpium หรือ uterosacral-cardinal ligament complex ยึดแขวนช่องคลอดส่วนยอดไว้กับผนังอุ้งเชิงกราน เป็นการพยุงระดับ 1 ภาพ ข แสดงให้เห็นการพยุงของทั้งระดับ 1 และ 2 สังเกตว่าที่ระดับ 2 ช่องคลอดจะยึดติดกับ arcus tendineus fascia pelvis (ATFP) ทั้งสองข้าง (ดัดแปลงมาจาก DeLancey 1993⁽⁷⁾)

พยาธิสรีรวิทยา

ปกติกล้ามเนื้อของพื้นอุ้งเชิงกราน levator ani จะหดตัวในระยะพัก ทำหน้าที่ปิดช่อง urogenital hiatus และรองรับให้อวัยวะภายในของอุ้งเชิงกรานคงตัวอยู่ได้ หากแรงดึงปกติของกล้ามเนื้อ levator ani นี้ลดลงจากความเสียหายโดยตรงต่อกล้ามเนื้อ หรือโดยอ้อมจากการบาดเจ็บของเส้นประสาทอันเนื่องจากการคลอด จะทำให้ช่อง urogenital hiatus เปิดกว้างและเกิดการหย่อนลงมาของ levator plate และเป็นสาเหตุของการยื่นย้อยของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานตามมา⁽⁸⁾ ในการศึกษาภาพถ่าย MRI ของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมแสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนมีความบกพร่องทางกายวิภาคของกล้ามเนื้อ levator ani มากกว่ากลุ่มควบคุม ทำให้เกิดการปิดช่องคลอดด้วยแรงที่น้อยกว่า แม้ว่ากล้ามเนื้อจะหดรัดแรงที่สุดแล้วก็ตาม^(9,10) ปัสสาวะเล็ดอาจเกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงการพองช่องคลอด เมื่อความบกพร่องอยู่ที่ผนังช่องคลอดด้านหน้า อวัยวะที่หย่อนลงมาคือ กระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะ ส่งผลรบกวนต่อกลไกการกลั้นปัสสาวะได้ ภาวะ hypermobility ของท่อปัสสาวะนั้นสามารถวินิจฉัยได้ง่ายทางคลินิกโดยสังเกตพบได้เมื่อให้ผู้ป่วยออกแรงเบ่ง ในรายที่เป็นมาก ท่อปัสสาวะอาจอพบได้ อาจทำให้ปัสสาวะไหลผ่านลำบาก ต้องดันก้อนที่ยื่นย้อยเข้าไปก่อน จึงปัสสาวะออกได้

สาเหตุ

สาเหตุที่แท้จริงยังไม่เป็นที่เข้าใจนัก แต่ปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ได้แก่ การคลอดบุตรทางช่องคลอด สูญอายุ มีดัชนีมวลกายมาก^(2,6,8) โดยการคลอดบุตรทางช่องคลอดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยที่สุดที่สัมพันธ์กับอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน ซึ่งอาจเกิดจากการบาดเจ็บของเส้นประสาท pudendal เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และกล้ามเนื้ออันเกิดจากการคลอด⁽¹¹⁾ ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เคยผ่าตัดอุ้งเชิงกรานมาก่อน การเพิ่มขึ้นของแรงดันในช่องท้อง⁽¹²⁾ เช่น อ้วน ท้องผูกเรื้อรังร่วมกับการออกแรงเบ่งอย่างมาก ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงของ collagen metabolism และทำให้เกิดภาวะนี้ได้^(13,14) ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypermobility ของข้อต่อ และผู้ป่วยที่เป็น Ehlers-Danlos หรือ Marfan syndrome ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อย มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และมีความชุกของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนสูง^(15,16) แม้ว่าวัยหมดระดู จะได้รับการกล่าวถึงว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน แต่หลายการศึกษาไม่สามารถแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะนี้กับสถานะภาพทางฮอร์โมน ภาวะนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในสตรีที่ไม่เคยมีบุตร เช่น ในรายที่เกิดหลังผ่าตัดมดลูก ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความโน้มเอียง (predisposition) ทางด้านพันธุกรรม และครอบครัวยังไม่เป็นที่เข้าใจนัก

ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนอาจมีอาการที่จำเพาะกับอวัยวะที่ยื่นย้อยลงมา เช่น มีก้อนนูนออกมา (bulge) หรือรู้สึกตึง ๆ ที่ปากช่องคลอด หรืออาการร่วมเกี่ยวกับการขับถ่ายปัสสาวะและอุจจาระ หรือทางด้านเพศสัมพันธ์⁽¹⁷⁾ อาการบางอย่าง เช่น ปวดหลังหรือปวดในอุ้งเชิงกรานอาจเกี่ยวกับอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนได้บ่อย ๆ แต่ข้อมูลจากการศึกษาไม่สนับสนุน^(18,19) พบว่าความรุนแรงของอาการไม่สัมพันธ์กับ

ระยะของโรค⁽²⁰⁾ แต่สัมพันธ์กับท่าของผู้ป่วยและแรงโน้มถ่วง พบว่าไม่ค่อยมีอาการตอนนอนหรือในตอนเช้า แต่จะเป็นมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไปเรื่อย ๆ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจำนวนมากไม่มีอาการ โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องรักษาในกลุ่มนี้

อาการมีก้อนนูนออกมาที่ปากช่องคลอดมีความไวร้อยละ 69 และความจำเพาะร้อยละ 97 ในการตรวจร่างกายพบว่าการยื่นย้อยลงมาต่ำกว่าเยื่อพรหมจารี 0.5 ซม.⁽²¹⁾ ในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนด้านหน้าและส่วนยอดอาจมีอาการของทางเดินปัสสาวะ พบอาการปัสสาวะเล็ดขณะออกแรง (stress urinary incontinence) ได้บ่อยในโรคระยะที่ I และ II^(20,22) แต่เมื่อการยื่นย้อยเป็นมากขึ้น ผู้ป่วยอาจรู้สึกว่าการปัสสาวะเล็ดขณะออกแรงบรรเทาลง แต่กลับมีอาการปัสสาวะลำบากเพิ่มขึ้น เพราะการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนด้านหน้าและส่วนยอดมาก ๆ อาจทำให้เกิดการกดทับของท่อปัสสาวะ ทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ และเกิดอาการขึ้น เช่น ลำปัสสาวะไหลช้าลง หรือปัสสาวะคั่ง⁽¹⁷⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจใช้นิ้วตาม (splinting) ช่องคลอดด้านหน้าเพื่อให้ปัสสาวะได้ รายงานพบว่าผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้าระยะที่ II และ III-IV จำเป็นต้องใช้นิ้วตามช่องคลอดเพื่อถ่ายปัสสาวะร้อยละ 5-12 และร้อยละ 23-36 ตามลำดับ⁽²³⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปัสสาวะรดที่นอน (enuresis) หรือปัสสาวะเล็ดขณะมีเพศสัมพันธ์^(24,25) นอกจากนี้ยังพบอาการของภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกิน (overactive bladder) เช่น ปัสสาวะบ่อย ปวดปัสสาวะรีบ (urgency) ปัสสาวะเล็ดกลั้นไม่อยู่ (urgency urinary incontinence) ในผู้ป่วยที่มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนสูงมากกว่าประชากรทั่วไป 2-5 เท่า^(26,27) ซึ่งควรได้รับการสืบค้นตามข้อบ่งชี้

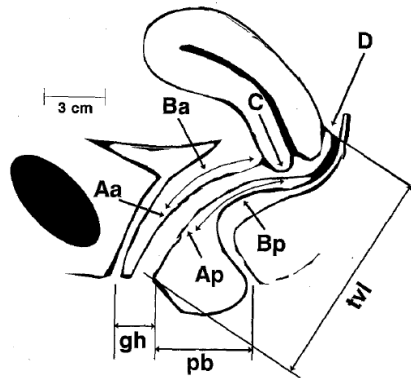
อาการด้านการถ่ายอุจจาระที่พบบ่อยที่สุดคืออาการท้องผูก^(20,28) อาการอื่น ๆ เช่น ปวดถ่ายอุจจาระเร่งรีบ (fecal urgency) กลั้นอุจจาระไม่ได้ ถ่ายอุจจาระไม่หมด ใช้แรงเบ่งมาก (straining) หรือ ต้องใช้นิ้วตามช่องคลอดด้านหลังหรือฝีเย็บเพื่อให้ถ่ายอุจจาระได้หมด บางรายอาจมีอุจจาระเล็ดขณะมีเพศสัมพันธ์^(17,25)

ปัญหาทางเพศสัมพันธ์นั้นรายงานยังแปรผันขึ้นกับว่าภาวะยื่นย้อยนั้นส่งผลเสียต่อการถึงจุดสุดยอดทางเพศหรือความพึงพอใจทางเพศมากน้อยเพียงใด^(25,29) โดยทั่วไปอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนไม่มีผลทำให้ความต้องการทางเพศของผู้ป่วยลดลง หรือทำให้เจ็บเวลาร่วมเพศ แต่มีผู้ป่วยบางรายที่หลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์เพราะความกลัวหรืออาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งรายที่มีปัสสาวะหรืออุจจาระเล็ดขณะมีเพศสัมพันธ์^(30,31)

การวินิจฉัยและแบ่งระดับความรุนแรงของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน

การตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนนั้น ควรทำการตรวจช่องคลอดทั้งสามส่วน (compartment) ได้แก่ ส่วนด้านหน้า (anterior) ส่วนยอด (apical) และส่วนด้านหลัง (posterior) เพื่อหาความบกพร่อง โดยใช้ระบบ Pelvic Organ Prolapse Quantification system (POP-Q)⁽³²⁾ ซึ่งได้รับการยอมรับจาก International Continence Society (ICS) American Urogynecologic Society (AUGS) และ Society of Gynecologic Surgeons (SGS) ให้ใช้เป็นมาตรฐานในการตรวจ และแบ่งระดับความรุนแรงของอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน เพื่อใช้เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาระหว่างสถาบันต่าง ๆ ได้ ปัจจุบันเป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุด ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

1. กำหนดตำแหน่งอ้างอิงที่สำคัญในการวัด 6 ตำแหน่ง (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งที่สำคัญในการตรวจด้วยระบบ Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) ทั้ง 6 จุด (Aa, Ba, C, D, Ap และ Bp), genital hiatus (gh), perineal body (pb) และ total vaginal length (tvl) (ดัดแปลงมาจาก Bump และคณะ 1996⁽³²⁾)

2. กำหนดระยะความรุนแรงของการหย่อน โดยถือเอาจุดที่เคลื่อนลงมาต่ำที่สุดเทียบกับระดับของเยื่อพรหมจารี โดยตรวจแยกทั้ง 3 ส่วน (compartment) ได้แก่ ผนังช่องคลอดด้านหน้า ช่องคลอดส่วนยอด (apex) และผนังช่องคลอดด้านหลัง แล้วกำหนดระยะความรุนแรง ดังนี้

Stage 0: no prolapse

Stage I: the most distal prolapse is more than 1 cm above the level of the hymen

Stage II: the most distal prolapse is between 1 cm above and 1 cm below the hymen, that is, at the hymen

Stage III: the most distal prolapse is more than 1 cm below the hymen but no further than 2 cm less than the total vaginal length.

Stage IV: complete eversion of the total length of the lower genital tract

การผ่าตัดแก้ไขอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อน แบ่งตามส่วนของช่องคลอดที่มีความบกพร่อง

1. ช่องคลอดส่วนด้านหน้า (anterior compartment)

จากการสำรวจพบว่าการผ่าตัดแก้ไขที่นิยมทำกันมากที่สุด คือ รีแพร์ช่องคลอดด้านหน้า (anterior colporrhaphy) ด้วยการใช้เนื้อเยื่อที่มีอยู่ธรรมชาติหรือใช้สิ่งปลูกถ่ายสังเคราะห์ (synthetic graft) เสริม^(33,34) การผ่าตัดแบบดั้งเดิมนั้น ทำโดยการเย็บ pubocervical fascia ที่อ่อนแอเข้าหากันในแนวกลาง พบว่าอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำสูงถึงร้อยละ 43-70^(35,36) อย่างไรก็ตาม อาจลดอัตราการเกิดซ้ำได้ด้วยการใช้ไหมเย็บที่ละลายช้า (delayed absorbable suture) เย็บแบบทีละปม และให้ความใส่ใจกับ apical support ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญของการยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้า

การผ่าตัดแก้ไขจำเพาะแห่ง (site-specific repair) เป็นการผ่าตัดซ่อมแซมเยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกราน ตามตำแหน่งที่บกพร่องซึ่งมีหลายตำแหน่ง ได้แก่ แนวกลาง (midline หรือ central) ด้านข้าง

(lateral หรือ paravaginal) ด้านล่าง (distal) และด้านบน (superior หรือ transverse) การผ่าตัดจะพยายามหาตำแหน่งที่มีความบกพร่องแล้วเย็บซ่อมตามกายวิภาคมากกว่าการรีแพร์แบบดั้งเดิม สำหรับการผ่าตัดซ่อมบริเวณข้างช่องคลอด (paravagina) นั้น^(37,38) ถือเป็นการผ่าตัดแก้ไขจำเพาะแห่ง (site specific) เช่นกัน โดยการเย็บ pubocervical fascia ที่ลอกออกจากแนวของ AFTP กลับคืน ซึ่งสามารถทำการผ่าตัดได้ทั้งทางช่องคลอดและช่องท้อง แม้ว่ารายงานถึงอัตราสำเร็จประมาณร้อยละ 90^(39,40) อย่างไรก็ตาม หลักฐานในปัจจุบันยังมีข้อโต้แย้งถึงประโยชน์ที่ได้รับจากการผ่าตัดนี้^(41,42)

ความพยายามต่อมาที่จะลดอัตราการล้มเหลวที่รุนแรง นำไปสู่การใช้สิ่งปลูกถ่าย (graft) โดยจุดมุ่งหมายเพื่อเป็นโครงสร้างให้เนื้อเยื่อธรรมชาติงอกเข้ามา ในทางทฤษฎีจะทำให้เกิดการซ่อมแซมที่แข็งแรงและคงทนกว่า สิ่งปลูกถ่ายสังเคราะห์ชนิดที่ไม่ละลายดีกว่าชนิดละลาย และดีกว่าสิ่งปลูกถ่ายชีวภาพ (biological) ในด้านการลดการเป็นซ้ำ⁽⁴³⁾ โดยชนิดที่นิยมใช้กันมากที่สุดคือแผ่นตาข่ายที่ทำจากโพลีโพรไพลีน (polypropylene mesh) จัดเป็น monofilament macroporous (type 1)⁽⁴⁴⁾ ซึ่งมีความเสี่ยงของการติดเชื้อและการกร่อน (erosion) ของตาข่ายต่ำกว่าชนิดอื่น ๆ แม้ว่าแผ่นตาข่ายนี้ช่วยเพิ่มความแข็งแรงและลดการกลับเป็นโรคซ้ำ^(35,45-48) แต่อุบัติการณ์ของการกร่อนหลังของตาข่ายหลังผ่าตัดพบได้ร้อยละ 10 และส่วนใหญ่ต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข^(49,50) ปัจจุบันมีชุดอุปกรณ์ผ่าตัดใส่แผ่นตาข่ายสำเร็จรูปหลายชนิด เช่น Prolift, Perigee และ Avaulta เป็นต้น ใช้ trocar 2-4 ตัวแทงผ่าน obturator foramen เพื่อให้แผ่นตาข่ายไปตรึงกับ AFTP เพื่อการพยุงระดับที่ 2 ของผนังช่องคลอดด้านหน้า พบว่ามีอัตราสำเร็จร้อยละ 81-90 เมื่อติดตามไปนาน 1-3 ปี แต่มีความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับแผ่นตาข่าย คือ mesh extrusion ร้อยละ 10.5-16.9 และอาการปวดในช่องคลอดสูงถึงร้อยละ 4.4⁽⁵¹⁻⁵³⁾ ความเสี่ยงและประโยชน์ของการผ่าตัดทางช่องคลอดใส่แผ่นตาข่ายยังคงมีข้อโต้แย้งอยู่

2. ช่องคลอดส่วนด้านหลัง (posterior compartment)

การผ่าตัดรีแพร์ช่องคลอดด้านหลัง (posterior colporrhaphy) แบบดั้งเดิมด้วยการใช้เนื้อเยื่อธรรมชาติมีโอกาสสำเร็จมากกว่าการผ่าตัดรีแพร์ช่องคลอดด้านหน้า โดยมีอัตราสำเร็จร้อยละ 80⁽⁵⁴⁾ และผลการผ่าตัดไม่แตกต่างจากการผ่าตัดแก้ไขแบบจำเพาะแห่ง (site specific)⁽⁵⁵⁾ สำหรับการใส่สิ่งปลูกถ่ายนั้น ข้อมูลในปัจจุบันไม่สนับสนุนการให้ใช้ในการผ่าตัดปฐมภูมิ (primary) เพื่อแก้ไขช่องคลอดส่วนหลังที่ยื่นย้อย⁽⁵⁰⁾

3. ช่องคลอดส่วนยอด (apical compartment)

ช่องคลอดส่วนยอดประกอบด้วยปากมดลูกและช่องคลอดด้านบน หรือ ยอดโค้งช่องคลอด (vaginal vault) ในรายที่เคยตัดมดลูกมาก่อน การยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอดเกิดแบบแยกเดี่ยวน้อยมาก มักเกิดร่วมกับการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนอื่น การผ่าตัดซ่อมแซมช่องคลอดส่วนบนมักทำร่วมกับซ่อมแซมส่วนอื่นไปพร้อม ๆ กัน การผ่าตัดสามารถทำทางช่องคลอดหรือหน้าท้อง อาจเก็บหรือไม่เก็บมดลูกก็ได้

การผ่าตัดผ่านทางช่องคลอด

1. Sacrospinous ligament suspension (SSLS) การผ่าตัดนี้ใช้ร่วมกับการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด หรือใช้ผ่าตัดแก้ไขภาวะยื่นย้อยของยอดโค้งช่องคลอด (vaginal vault) โดยการเย็บ sacrospinous

ligament ข้างเดียวหรือสองข้างไปตรึงกับยอดโค้งช่องคลอด⁽⁵⁶⁾ ตำแหน่งที่ควรเย็บคือ sacrospinous ligament ที่บริเวณ 1-2 ซม ห่างจาก ischial spine มาทางด้านใน เพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บต่อเส้นเลือดและเส้นประสาท สามารถเข้าสู่ ischial spine ได้ทั้งจากด้านหน้า (anterior) และด้านหลัง (posterior) สำเร็จพอ ๆ กัน⁽⁵⁷⁾ อย่างไรก็ตาม การผ่าตัด SSLS นี้ทำให้แนวแกนช่องคลอดที่เกิดขึ้นก่อนไปทางด้านหลัง จึงทำให้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้าขึ้นในภายหลังร้อยละ 25-30^(58,59) การศึกษาแบบกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบผู้ที่ได้รับการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอดร่วมกับ McCall culdoplasty และการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอดร่วมกับ SSLS พบว่ากลุ่มที่ทำ SSLS ร่วมด้วยมีการเสียเลือดมากกว่า เวลาผ่าตัดนานกว่า และอัตราการยื่นย้อยเป็นซ้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cystocele สูงกว่า คือร้อยละ 27 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทำ SSLS ร้อยละ 15⁽⁶⁰⁾

ในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอดเด่นและยังมีมดลูกอยู่ ผู้ป่วยควรได้รับคำปรึกษาและอภิปรายถึงทางเลือกในการเก็บมดลูกไว้ได้ถ้ามดลูกปกติ และยังต้องการมีลูก ในกรณีที่ต้องการเก็บมดลูกโดยไม่ต้องมีการมีลูกอีก การผ่าตัด Manchester operation ซึ่งประกอบด้วยการตัดปากมดลูกออก ตัด uterosacral ligament ให้สั้นลงและเย็บเข้ากับปากมดลูกด้านหน้าอาจเป็นทางเลือก ในกรณีที่ต้องการมีบุตรในอนาคต อาจทำผ่าตัด sacrospinous hysteropexy ทาง ช่องคลอด หรือทำ sacrohysteropexy ผ่านทางหน้าท้องก็ได้ มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการผ่าตัด sacrospinous hysteropexy และการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอดร่วมกับ SSLS พบว่าในกลุ่มที่ตัดมดลูกกับ SSLS มีการหายทางกายวิภาคดีกว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยนาน 1 ปี แต่ในด้านการทำหน้าที่และคุณภาพชีวิตไม่ต่างกัน⁽⁶¹⁾

2. Transvaginal uterosacral ligament suspension (USLS) สามารถทำได้ทั้งแบบ intra-peritoneal หรือ extra-peritoneal ทั้งผ่านทางช่องคลอดและหน้าท้อง การทำ USLS แบบ intra-peritoneal ทำโดยเย็บด้วยไหมชนิดไม่ละลายและหรือละลายเข้าจำนวน 1-3 ครั้งที่บริเวณส่วนกึ่งกลางของ uterosacral ligament ทั้งสองข้างและเย็บส่วนปลายของไหมเข้าไปที่ขอบด้านขวาง (transverse edge) ของ pubocervical และ rectovaginal fascia⁽⁶²⁾ กล่าวคือเป็นการสร้าง pericervical ring ขึ้นใหม่ หรือการพยุงระดับ 1 นั้นเอง สามารถทำผ่าตัดร่วมกับการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด หรือผ่าตัดแก้ไขภาวะยื่นย้อยของส่วนโค้งช่องคลอดขณะผ่าตัดเข้าไปในช่องเยื่อช่องท้อง การศึกษา meta-analysis⁽⁶³⁾ พบว่าอัตราสำเร็จของการผ่าตัดนี้ร้อยละ 98 ที่ระยะติดตามเฉลี่ย 25 เดือน โดยมีอัตราสำเร็จของช่องคลอดด้านหน้าและด้านหลังร้อยละ 81 และ 87 ตามลำดับ ข้อควรระวังของการผ่าตัดนี้คือการบาดเจ็บหรือของท่อปัสสาวะ ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 11⁽⁶⁴⁾ ฉะนั้น ควรเย็บ uterosacral ligament ส่วน inferio-medial ที่ระดับ ischial spine ซึ่งอยู่ห่างจากท่อไตและเส้นเลือดมากที่สุด⁽⁶⁵⁾ แนะนำให้ทำการส่องตรวจ cystoscopy ขณะผ่าตัดเพื่อยืนยันว่าท่อปัสสาวะยังปกติหลังเย็บเสร็จ การทำ USLS แบบ extra-peritoneal⁽⁶⁶⁾ ใช้สำหรับผ่าตัดแก้ไขภาวะยื่นย้อยของส่วนโค้งช่องคลอดเท่านั้น เพราะไม่มีการผ่านเข้าไปในช่องเยื่อช่องท้อง จึงมีความเสี่ยงเกิดการบาดเจ็บท่อน้อยกว่าการผ่าตัดแบบ intra-peritoneal โดยสามารถเข้าสู่ uterosacral ligament ได้ทั้งจากด้านหน้า (anterior) และด้านหลัง (posterior) เลาะเยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกราน (endopelvic fascia) ออกจากเยื่อช่องคลอดและหาส่วนที่หลงเหลืออยู่ของ uterosacral-cardinal ligament complex และ

ischial spine แล้วเย็บด้วยไหมชนิดละลายซ้ำจำนวน 2 ครั้งที่ ligament complex ทั้งสองข้าง แล้วเย็บปลายไหมทั้งสองข้างเข้ากับเยื่อช่องคลอดที่ระดับของส่วนโค้งช่องคลอด รายงานอัตราสำเร็จร้อยละ 95 ที่ระยะติดตามนาน 2 ปี โดยมีการยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้าเป็นซ้ำร้อยละ 9.2⁽⁶⁷⁾

อนึ่ง การผ่าตัดทำ McCall culdoplasty⁽⁶⁸⁾ ขณะผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด เป็นการเย็บ uterosacral ligament ทั้งสองข้างเข้าหากันร่วมกับเย็บเยื่อช่องท้องบริเวณ cul de sac เข้าไปด้วย โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อปิดบริเวณ cul de sac ป้องกันการเกิด enterocele การศึกษาแบบสุ่มขนาดเล็กพบว่า McCall culdoplasty ช่วยลดการยื่นย้อยเป็นซ้ำที่ระยะติดตาม 2 ปี เมื่อเทียบกับการเย็บปิดแต่เยื่อช่องท้องบริเวณ cul de sac อย่างเดียว

3. Transvaginal apical mesh delivery systems เป็นชุดผ่าตัดใส่แผ่นตาข่ายสำเร็จรูปทางช่องคลอด มีมากมายหลายชนิด ได้แก่ Prolift, Apogee, Elevate เป็นต้น เทคนิคการผ่าตัดขึ้นกับแต่ละผลิตภัณฑ์ การศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบถึงการใช้ชุดผ่าตัดใส่แผ่นตาข่ายสำเร็จรูปทางช่องคลอดในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอด พบว่ามีอัตราสำเร็จสูงร้อยละ 87-95 แต่เกิดการกร่อนของตาข่ายร้อยละ 4.6-10.7 จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข⁽⁶⁹⁾ ส่วนผลระยะยาวยังไม่มีข้อมูล การศึกษายังมีจำนวนน้อยและไม่มีข้อสรุปชัดเจน

อย่างไรก็ดี องค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ออกแถลงเมื่อวันที่ 13 กรกฎาคม พ.ศ. 2554 มีใจความว่า การผ่าตัดแก้ไขภาวะยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้าผ่านช่องคลอดโดยใช้แผ่นตาข่ายเสริม อาจให้ผลดีทางด้านกายวิภาควิทยามากกว่าการผ่าตัดซ่อมแซมแบบดั้งเดิมที่ไม่ใช้แผ่นตาข่าย แต่ประโยชน์นี้อาจไม่มีผลต่อผู้ป่วย เพราะจากการติดตามหลังผ่าตัดพบว่าอาการของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน⁽⁷⁰⁾ สำหรับการผ่าตัดแก้ไขภาวะยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอดและด้านหลังผ่านช่องคลอดนั้น ยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าการผ่าตัดทางช่องคลอดที่ใช้แผ่นตาข่ายเสริมมีประโยชน์กว่าการผ่าตัดซ่อมแซมที่ไม่ใช้แผ่นตาข่ายเสริม

4. Colpocleisis เป็นการเย็บปิดช่องคลอดส่วนที่ยื่นย้อยออกมา มักใช้ผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการมีเพศสัมพันธ์อีกต่อไปและมีโรคทางอายุรศาสตร์ที่ไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดที่ซับซ้อน สามารถผ่าตัดได้ทั้งแบบบางส่วน (partial หรือ Lefort colpocleisis) โดยเก็บมดลูกไว้ หรือแบบบริบูรณ์ (complete colpocleisis) ในรายที่มีการยื่นย้อยของยอดโค้งช่องคลอด โดยการเลาะตัดผนัง ช่องคลอดด้านหน้าและด้านหลังออกทั้งหมด แล้วเย็บเยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกรานม้วนเข้าไป จากนั้นจึงเย็บปิดเยื่อช่องคลอดด้านหน้าและด้านหลังเข้าหากัน⁽⁷¹⁾ มีรายงานอัตราสำเร็จของการผ่าตัดนี้สูงเกือบร้อยละ 100 ข้อเสียที่สำคัญคือ ผู้ป่วยไม่อาจมีเพศสัมพันธ์ได้อีก และอาจส่งผลเสียต่อความรู้สึกด้านภาพลักษณ์ทางกาย (body image) จึงไม่ค่อยได้รับความนิยม อาจทำ perineorrhaphy ร่วมไปด้วยเพื่อช่วยเสริมการพยุง บางรายอาจทำหัตถการแก้ไขอาการปัสสาวะเล็ดร่วมไปด้วยได้ในคราว เดียวกัน⁽⁷²⁾

การผ่าตัดผ่านหน้าท้อง

1. Abdominal sacral colpopexy (ASC) เป็นการผ่าตัดที่สามารถทำได้ผ่านทางหน้าท้องผ่านกล้อง หรือใช้หุ่นยนต์ช่วยผ่าตัด การผ่าตัดทำโดยเลาะเข้าไปใน vesicovaginal และ rectovaginal

space แล้วใช้สิ่งปลูกถ่ายสังเคราะห์ ซึ่งมักเป็นแผ่นตาข่ายโพลิโพรไฟลีน ด้านหนึ่งเย็บติดกับเยื่อพังผืดของอุ้งเชิงกรานที่ห่อหุ้มช่องคลอด อีกด้านของแผ่นตาข่ายถูกเย็บให้ติดกับ anterior longitudinal ligament ที่ระดับ promontory ของกระดูก sacrum การผ่าตัดนี้ให้ผลการซ่อมแซมช่องคลอดดีในด้านความทนทาน ความยาวของช่องคลอด และด้านเพศสัมพันธ์ อัตราสำเร็จของการผ่าตัดแก้ไขในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยทุกส่วน ร้อยละ 78-100 โดยมีอัตราของการกร่อนของตาข่าย ร้อยละ 3.4⁽⁷³⁾ ซึ่งต่ำกว่าในกรณีผ่าตัดใส่แผ่นตาข่ายเสริมทางช่องคลอดมาก การศึกษาเปรียบเทียบการผ่าตัด ASC กับ SSLS พบว่าอัตราการเป็นซ้ำของกลุ่ม ASC เท่ากับร้อยละ 4 น้อยกว่ากลุ่ม SSLS เท่ากับร้อยละ 15 เมื่อติดตามนาน 2 ปี (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.2) และมี dyspareunia น้อยกว่า (ความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 0.4) อย่างไรก็ดี อัตราการผ่าตัดซ้ำเพื่อรักษาภาวะยื่นย้อยและปัสสาวะเล็ดขณะออกแรงในระยะสองปีแรกและภาวะแทรกซ้อนโดยรวมไม่แตกต่างกัน ข้อเสียของ ASC เมื่อเทียบกับ SSLS คือเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดกับระยะพักฟื้นนานกว่า และมีค่าใช้จ่ายสูงกว่า⁽⁵⁰⁾

2. Abdominal uterosacral ligament suspension เป็นการผ่าตัดเพื่อยึด uterosacral ligament เข้ากับส่วนโค้งช่องคลอดหรือปากมดลูก ซึ่งมีเทคนิคหลากหลาย หลักการคือการเย็บไหมเข้าไปที่บริเวณตรงกลางหนึ่งในสามของ uterosacral ligament⁽⁷⁴⁾ ผลระยะสั้นก่อนมีอัตราสำเร็จร้อยละ 88 ที่ 1 ปี แต่ไม่มีข้อมูลของผลระยะยาวด้านความคงทน

การเลือกช่องทางผ่าตัด (surgical route)

ในการผ่าตัดแก้ไขอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนนั้น มีหลักการที่สำคัญสามประการคือ หนึ่ง การทำให้กายวิภาคกลับคืนสู่ปกติให้มากที่สุด สอง ต้องสามารถทำหน้าที่ด้านอวัยวะสืบพันธุ์และปัสสาวะได้ดี และสามารถบรรเทาประสพของผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งไม่เหมือนกัน ช่องทางในการผ่าตัด ได้แก่ ผ่านช่องคลอด หรือผ่านหน้าท้อง จึงขึ้นกับปัจจัยด้านผู้ป่วย เช่น อายุ เป็นโรคประจําตัวหรือโรคเป็นซ้ำ มีมดลูกหรือไม่ ตำแหน่งของการยื่นย้อย ปัจจัยเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ การมีโรคประจําตัว และปัจจัยด้านนรีแพทย์เอง เช่น ประสบการณ์และความพึงใจต่อเทคนิคการผ่าตัดบางชนิด ประกอบกับหลักฐานทางการแพทย์เกี่ยวกับการรักษาเท่าที่มีอยู่ ยังมีข้อจำกัดอยู่ ทำให้บางครั้งไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด ต้องพิจารณาเป็นรายบุคคลไป

โดยทั่วไป ตำแหน่งของการยื่นย้อยเป็นตัวตัดสินที่สำคัญที่สุดในการเลือกช่องทางผ่าตัด ผู้ป่วยที่มีอวัยวะในอุ้งเชิงกรานหย่อนแบบปฐมภูมิที่เด่นตรงส่วนช่องคลอดด้านหน้าและหรือด้านหลัง มักได้รับการผ่าตัดแก้ไขดีที่สุดผ่านช่องคลอด เพราะรุกร้า (invasive) น้อยกว่า ภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า และระยะพักฟื้นสั้นกว่า แต่ในรายเคยผ่าตัดรีแพร์ช่องคลอดด้านหน้าแล้วเป็นซ้ำ อาจจำเป็นในการใช้สิ่งปลูกถ่ายเสริมเพื่อช่วยให้ผลการผ่าตัดคงทน อย่างไรก็ตาม การลึ้มเหลวอาจเกิดจากการที่ไม่ได้รับการผ่าตัด apical support ในครั้งก่อนได้ จึงควรพิจารณาอย่างรอบคอบก่อน

นอกจากพิจารณาถึงอัตราการหายทางกายวิภาคแล้ว ยังต้องคำนึงถึง morbidity จากการผ่าตัดทั้งในระยะสั้นและระยะยาวด้วย อย่างไรก็ดี ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมดไม่เท่ากัน ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น การบาดเจ็บต่อลำไส้ และการตกเลือดพบบ่อยในกลุ่มที่ผ่าตัดผ่านหน้าท้องกว่าผ่านช่องคลอด ผู้ป่วยจึงควรได้คำปรึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงทั้งหมดและประโยชน์ที่ได้รับ

ปัจจัยสุดท้ายที่มีผลต่อการเลือกช่องทางผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดส่วนยอดรุนแรง คือ การฝึกอบรมและประสบการณ์ของนรีแพทย์เอง

บทสรุป

ภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนเป็นภาวะที่ซับซ้อนและต้องการการดูแลเป็นรายบุคคล การผ่าตัดแก้ไขเป็นหนึ่งในทางเลือกที่สำคัญของการดูแลผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เป็นรุนแรง การผ่าตัดมีหลากหลายวิธี ซึ่งสะท้อนถึงธรรมชาติและตำแหน่งที่บกพร่องทางกายวิภาค ตลอดจนประสบการณ์และการฝึกอบรมของนรีแพทย์ผู้รักษา ซึ่งเป็นผู้ตัดสินใจร่วมกับผู้ป่วยว่าจะเลือกผ่าตัดผ่านช่องคลอด หรือช่องท้องโดยอาจทำผ่านแผลหน้าท้องหรือผ่านกลองก็ได้ ถ้าเลือกผ่าตัดทางช่องคลอด ยังต้องตัดสินใจอีกว่าจะใช้สิ่งปลูกถ่ายเพื่อช่วยเสริมความแข็งแรงหรือไม่ โดยทั่วไป ส่วนใหญ่เลือกผ่าตัดผ่านช่องคลอดก่อน เพราะว่ามี morbidity น้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยอายุมากหรือมีโรคประจำตัวรุนแรง การผ่าตัดใส่แผ่นตาข่ายเสริมทางช่องคลอด อาจช่วยลดการเป็นซ้ำลงแต่มีความเสี่ยงต่อการกร่อนของแผ่นตาข่าย ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีการยื่นย้อยของช่องคลอดด้านหน้าและมีความเสี่ยงต่อการเป็นซ้ำสูง ได้แก่ รายที่เคยผ่าตัดแล้วเป็นซ้ำ อ้วน และผู้ที่มีลีลาชีวิตแบบที่ใช้แรงอัดสูง (high impact) การผ่าตัด sacrocolpopexy ทางหน้าท้องอาจเลือกทำในผู้ป่วยที่มีช่องคลอดสั้นและยังต้องการมีเพศสัมพันธ์ นรีแพทย์ควรมีความรู้และทักษะในเทคนิคการผ่าตัดที่หลากหลาย และพร้อมที่จะให้คำปรึกษาแนะนำทางเลือกต่าง ๆ ของการรักษา การผ่าตัดแก้ผู้ป่วย ตลอดจนส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญได้ถูกต้อง ทั้งนี้เพื่อให้บรรลุเป้าหมายของผู้ป่วยแต่ละรายให้ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Haylen BT, de RD, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J 2010;21:5-26.
2. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1160-6.
3. Samuelsson EC, Victor FT, Tibblin G, Svardsudd KF. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. Am J Obstet Gynecol 1999;180(2 Pt 1):299-305.
4. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol 1997;89:501-6.

5. Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, Tsokos N. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2010;116:1096-100.
6. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1496-501.
7. DeLancey JO. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:897-909.
8. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:46-53.
9. DeLancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1488-95.
10. DeLancey JO, Morgan DM, Fenner DE, Kearney R, Guire K, Miller JM, et al. Comparison of levator ani muscle defects and function in women with and without pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1):295-302.
11. Snooks SJ, Swash M, Mathers SE, Henry MM. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg* 1990;77:1358-60.
12. Woodman PJ, Swift SE, O'Boyle AL, Valley MT, Bland DR, Kahn MA, et al. Prevalence of severe pelvic organ prolapse in relation to job description and socioeconomic status: a multicenter cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:340-5.
13. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, Gordy SC, Meyn LA. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 1):953-63.
14. Makinen J, Soderstrom KO, Kiilholma P, Hirvonen T. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Arch Gynecol* 1986;239:17-20.
15. Carley ME, Schaffer J. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women with Marfan or Ehlers Danlos syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1021-3.
16. Norton PA, Baker JE, Sharp HC, Warenski JC. Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. *Obstet Gynecol* 1995;85:225-8.
17. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007;369:1027-38.
18. Swift SE, Tate SB, Nicholas J. Correlation of symptoms with degree of pelvic organ support in a general population of women: what is pelvic organ prolapse? *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:372-7.

19. Heit M, Rosenquist C, Culligan P, Graham C, Murphy M, Shott S. Predicting treatment choice for patients with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2003;101:1279-84.
20. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1332-7.
21. Gutman RE, Ford DE, Quiroz LH, Shippey SH, Handa VL. Is there a pelvic organ prolapse threshold that predicts pelvic floor symptoms? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:683-7.
22. Marinkovic SP, Stanton SL. Incontinence and voiding difficulties associated with prolapse. *J Urol* 2004;171:1021-8.
23. Tan JS, Lukacz ES, Menefee SA, Powell CR, Nager CW. Predictive value of prolapse symptoms: a large database study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:203-9.
24. Burrows LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber AM. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):982-8.
25. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR. Sexual function and vaginal anatomy in women before and after surgery for pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1610-5.
26. Patil A, Duckett JR. Effect of prolapse repair on voiding and bladder overactivity. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:399-403.
27. de Boer TA, Salvatore S, Cardozo L, Chapple C, Kelleher C, van KP, et al. Pelvic organ prolapse and overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2010;29:30-9.
28. Mouritsen L, Larsen JP. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:122-7.
29. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A. Sexual function in women with uterovaginal prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1995;85:483-7.
30. Novi JM, Jeronis S, Morgan MA, Arya LA. Sexual function in women with pelvic organ prolapse compared to women without pelvic organ prolapse. *J Urol* 2005;173:1669-72.
31. Barber MD, Visco AG, Wyman JF, Fantl JA, Bump RC. Sexual function in women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2002;99:281-9.
32. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:10-7.

33. Jha S, Moran PA. National survey on the management of prolapse in the UK. *Neurourol Urodyn* 2007;26:325-31.
34. Jha S, Moran P. The UK national prolapse survey: 5 years on. *Int Urogynecol J* 2011;22:517-28.
35. Sand PK, Koduri S, Lobel RW, Winkler HA, Tomezsko J, Culligan PJ, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1357-62.
36. Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, Ballard LA. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1299-304.
37. Richardson AC, Lyon JB, Williams NL. A new look at pelvic relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:568-73.
38. White GR. Cystocele--a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. 1909. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8:288-92.
39. Demirci F, Ozdemir I, Somunkiran A, Gul OK, Gul B, Doyran GD. Abdominal paravaginal defect repair in the treatment of paravaginal defect and urodynamic stress incontinence. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:601-4.
40. Viana R, Colaco J, Vieira A, Goncalves V, Retto H. Cystocele - vaginal approach to repairing paravaginal fascial defects. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:621-3.
41. Morse AN, O'dell KK, Howard AE, Baker SP, Aronson MP, Young SB. Midline anterior repair alone vs anterior repair plus vaginal paravaginal repair: a comparison of anatomic and quality of life outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:245-9.
42. Shippey SH, Quiroz LH, Sanses TV, Knoepp LR, Cundiff GW, Handa VL. Anatomic outcomes of abdominal sacrocolpopexy with or without paravaginal repair. *Int Urogynecol J* 2010;21:279-83.
43. Jia X, Glazener C, Mowatt G, MacLennan G, Bain C, Fraser C, et al. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2008;115:1350-61.
44. Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia* 1997;1:15-20.
45. Foon R, Tooze-Hobson P, Latthe PM. Adjuvant materials in anterior vaginal wall prolapse surgery: a systematic review of effectiveness and complications. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1697-706.

46. Nguyen JN, Burchette RJ. Outcome after anterior vaginal prolapse repair: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:891-8.
47. Nieminen K, Hiltunen R, Takala T, Heiskanen E, Merikari M, Niemi K, et al. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: a randomized, controlled trial with a 3 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:235-8.
48. Sivaslioglu AA, Unlubilgin E, Dolen I. A randomized comparison of polypropylene mesh surgery with site-specific surgery in the treatment of cystocele. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(4):467-71.
49. Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, Balk EM, Clemons JL, Rogers RG. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2011;22:789-98.
50. Maher C, Feiner B, Baessler K, Adams EJ, Hagen S, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD004014.
51. Culligan PJ, Littman PM, Salamon CG, Priestley JL, Shariati A. Evaluation of a transvaginal mesh delivery system for the correction of pelvic organ prolapse: subjective and objective findings at least 1 year after surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:506.
52. Moore RD, Beyer RD, Jacoby K, Freedman SJ, McCammon KA, Gambla MT. Prospective multicenter trial assessing type I, polypropylene mesh placed via transobturator route for the treatment of anterior vaginal prolapse with 2-year follow-up. *Int Urogynecol J* 2010;21:545-52.
53. Withagen MI, Milani AL, den BJ, Vervest HA, Vierhout ME. Trocar-guided mesh compared with conventional vaginal repair in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):242-50.
54. Cundiff GW, Fenner D. Evaluation and treatment of women with rectocele: focus on associated defecatory and sexual dysfunction. *Obstet Gynecol* 2004;104:1403-21.
55. Paraiso MF, Barber MD, Muir TW, Walters MD. Rectocele repair: a randomized trial of three surgical techniques including graft augmentation. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1762-71.
56. Richter K, Albrich W. Long-term results following fixation of the vagina on the sacrospinal ligament by the vaginal route (vaginaefixatio sacrospinalis vaginalis). *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:811-6.

57. Goldberg RP, Tomezsko JE, Winkler HA, Koduri S, Culligan PJ, Sand PK. Anterior or posterior sacrospinous vaginal vault suspension: long-term anatomic and functional evaluation. *Obstet Gynecol* 2001;98:199-204.
58. Meschia M, Bruschi F, Amicarelli F, Pifarotti P, Marchini M, Crosignani PG. The sacrospinous vaginal vault suspension: Critical analysis of outcomes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:155-9.
59. Sze EH, Meranus J, Kohli N, Miklos JR, Karram MM. Vaginal configuration on MRI after abdominal sacrocolpopexy and sacrospinous ligament suspension. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:375-9.
60. Colombo M, Milani R. Sacrospinous ligament fixation and modified McCall culdoplasty during vaginal hysterectomy for advanced uterovaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:13-20.
61. Dietz V, van d, V, van der GY, Heintz P, Schraffordt Koops SE. One-year follow-up after sacrospinous hysteropexy and vaginal hysterectomy for uterine descent: a randomized study. *Int Urogynecol J* 2010;21:209-16.
62. Shull BL, Bachofen C, Coates KW, Kuehl TJ. A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1365-73.
63. Margulies RU, Rogers MA, Morgan DM. Outcomes of transvaginal uterosacral ligament suspension: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:124-34.
64. Barber MD, Visco AG, Weidner AC, Amundsen CL, Bump RC. Bilateral uterosacral ligament vaginal vault suspension with site-specific endopelvic fascia defect repair for treatment of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1402-10.
65. Buller JL, Thompson JR, Cundiff GW, Krueger SL, Schon Ybarra MA, Bent AE. Uterosacral ligament: description of anatomic relationships to optimize surgical safety. *Obstet Gynecol* 2001;97:873-9.
66. Dwyer PL, Fatton B. Bilateral extraperitoneal uterosacral suspension: a new approach to correct posthysterectomy vaginal vault prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:283-92.
67. Fatton B, Dwyer PL, Ahtari C, Tan PK. Bilateral extraperitoneal uterosacral vaginal vault suspension: a 2-year follow-up longitudinal case series of 123 patients. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009;20:427-34.

68. McCALL ML. Posterior culdeplasty; surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol* 1957;10:595-602.
69. Feiner B, Jelovsek JE, Maher C. Efficacy and safety of transvaginal mesh kits in the treatment of prolapse of the vaginal apex: a systematic review. *BJOG* 2009;116:15-24.
70. Chmielewski L, Walters MD, Weber AM, Barber MD. Reanalysis of a randomized trial of 3 techniques of anterior colporrhaphy using clinically relevant definitions of success. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:69-8.
71. Abbasy S, Kenton K. Obliterative procedures for pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:86-98.
72. FitzGerald MP, Richter HE, Siddique S, Thompson P, Zyczynski H. Colpocleisis: a review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:261-71.
73. Nygaard IE, McCreery R, Brubaker L, Connolly A, Cundiff G, Weber AM, et al. Abdominal sacrocolpopexy: a comprehensive review. *Obstet Gynecol* 2004 Oct;104:805-23.
74. Lowenstein L, Fitz A, Kenton K, FitzGerald MP, Mueller ER, Brubaker L. Transabdominal uterosacral suspension: outcomes and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:656-5.

การรักษาแบบอนุรักษ์สำหรับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนในสตรี (Conservative Management for Female Pelvic Organ Prolapse)

อ.พญ.รุจิรา วัฒนายิ่งเจริญชัย

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนในสตรี หมายถึง ภาวะที่มีการเคลื่อนต่ำลงของอวัยวะอุ้งเชิงกรานจากตำแหน่งกายวิภาคปกติ⁽¹⁾ ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อมีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันหรือกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานที่ทำให้ความแข็งแรงของระบบค้ำจุนอุ้งเชิงกรานลดลง ถึงแม้ว่าภาวะดังกล่าวไม่ได้เป็นภาวะที่มีอันตรายร้ายแรง แต่อาจเป็นภาวะที่นำไปสู่ปัญหาสุขภาพด้านอื่น ๆ เช่น ปัญหาในด้านการปัสสาวะ การขับถ่าย การมีเพศสัมพันธ์ รบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน และมีผลต่อคุณภาพชีวิตได้ จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ประมาณร้อยละ 50 ของสตรีที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน ไม่ได้ไปพบแพทย์ โดยสาเหตุหนึ่งเกิดจากความเข้าใจว่าภาวะดังกล่าวเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นตามปกติเมื่ออายุมากขึ้น ไม่สามารถรักษาได้ และยังพบว่าสตรีที่มีอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนจำนวนไม่น้อย ที่ไม่กล้าไปพบแพทย์ เนื่องจากความเขินอาย⁽²⁾ ในฐานะแพทย์ที่เป็นผู้ให้การดูแลภาวะสุขภาพของสตรี จึงควรตระหนักในการสอบถามและสืบค้นภาวะดังกล่าว เพื่อที่จะได้ประเมินและวางแผนการดูแลรักษาได้อย่างเหมาะสม

แนวทางการประเมิน

ภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน เป็นภาวะที่สามารถวินิจฉัยได้จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก สตรีที่มาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนทุกราย ควรจะสอบถามข้อมูลให้ครอบคลุมในประเด็นต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- อาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานทั้งหมด ได้แก่ อาการเกี่ยวกับก้อน รู้สึกมีก้อนในช่องคลอด หรือเห็นก้อนยื่นออกมาจากช่องคลอด ก้อนมีอยู่ตลอดเวลาหรือเป็น ๆ หาย ๆ อาการทางระบบปัสสาวะและการขับถ่าย อาการปวดหน่วง ปัญหาการมีเพศสัมพันธ์
- ระยะเวลาที่เป็น การดำเนินของโรค ความรุนแรงของปัญหา และประวัติการรักษาที่ผ่านมา
- ปัจจัยเสี่ยงหรือปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะนี้ ทั้งปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้ เช่น อายุ การตั้งครรภ์และการคลอด ภาวะหมดประจำเดือน โรคทางพันธุกรรม และปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนได้ เช่น ความอ้วน ไอเรื้อรัง ท้องผูก ยกของหนัก
- ผลกระทบของภาวะที่เป็นต่อคุณภาพชีวิตและการดำเนินชีวิตประจำวัน
- ภาวะสุขภาพ ลักษณะการใช้ชีวิตประจำวัน และความสามารถในการช่วยเหลือตัวเอง

จากนั้นจึงทำการตรวจประเมินว่ามีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานจริงหรือไม่ และมีความรุนแรงมากน้อยเพียงใด โดยควรจะเริ่มจากการตรวจร่างกายทั่วไปตามระบบ ตรวจภายใน ตรวจประเมินตำแหน่งและระยะของการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานตามระบบ Pelvic organ prolapse quantification (POPQ) system⁽¹⁾ ซึ่งเป็นระบบมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบัน และตรวจประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานด้วยในการประเมินตำแหน่งและระยะการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน ให้ตรวจในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในท่าขบนิ้ว (lithotomy) และให้ผู้ป่วยเบ่ง หากระยะของการหย่อนที่ตรวจได้ มีความรุนแรงน้อยกว่าประวัติที่ผู้ป่วยบอก เช่น ผู้ป่วยให้ประวัติว่ามีก้อนยื่นออกมาจากช่องคลอด แต่ในการตรวจ ไม่พบว่ามีก้อนยื่นพ้นปากช่องคลอดเลย อาจทำการประเมินอีกครั้งโดยให้ผู้ป่วยยืนเบ่งหรือ ไอ ซึ่งจะได้อีกข้อมูลที่ถูกต้องมากขึ้น สำหรับการตรวจภาวะปัสสาวะเล็ดขณะออกแรงหรือไอ (provocative cough stress test) จะพิจารณาตรวจในรายที่มีอาการปัสสาวะเล็ดเวลาไอ จาม และในรายที่มีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานระดับ 3-4 ซึ่งอาจบ่งบ่งอาการปัสสาวะเล็ดขณะออกแรงหรือไอได้ (occult stress urinary incontinence) โดยให้ผู้ตรวจดันก้อนกลับเข้าไปในช่องคลอดก่อน แล้วจึงให้ผู้ป่วยไอหลาย ๆ ครั้ง

สำหรับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเบื้องต้นในผู้ที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน พิจารณาส่งตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการและการเพาะเชื้อจากปัสสาวะ การวัดปริมาตรปัสสาวะเหลือค้างหลังถ่าย (post void residual urine) และการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินความผิดปกติของมดลูกและรังไข่ ท่อไต และไต (ในรายที่มีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานมาก) เพื่อค้นหาภาวะผิดปกติที่เป็นผลสืบเนื่องจากการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน และ/หรือภาวะอื่น ๆ ที่ต้องรักษาโดยการผ่าตัด เมื่อได้ข้อมูลครบถ้วนจากการประเมินแล้ว จึงนำมาพิจารณาวางแผนในการดูแลรักษาต่อไป

แนวทางการรักษา

สตรีที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน จะมีการแสดงอาการน้อยแตกต่างกันไป ซึ่งนอกจากจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่มีการหย่อน ระยะหรือความรุนแรงของการหย่อนแล้ว ยังขึ้นอยู่กับกิจกรรมและการดำเนินชีวิตของสตรีในแต่ละรายด้วย บางรายอาจไม่รู้สึกรู้ว่ามีความผิดปกติใด ๆ ทั้ง ๆ ที่มีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานมาก ในขณะที่บางรายมีอาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานมาก โดยที่ตรวจพบระดับของการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานเพียงเล็กน้อย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ความรุนแรงของอาการที่ผู้ป่วยมี ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะหรือความรุนแรงของภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานที่ตรวจได้⁽³⁻⁵⁾ ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน ที่คลินิกนรีเวชทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ โรงพยาบาลรามธิบดี พบว่า อาการทางระบบปัสสาวะ การขับถ่าย และ ปัญหาทางเพศไม่มีความสัมพันธ์กับชนิดและระดับของการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานเช่นกัน จึงเป็นข้อมูลที่แพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักและนำมาประกอบการพิจารณาในการวางแผนการดูแลรักษาด้วยเสมอ ในการรักษาสตรีที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน จะต้องพิจารณาในหลาย ๆ ด้าน โดยเฉพาะอาการหรือปัญหาของผู้ป่วย ผลกระทบของภาวะที่เป็นและความต้องการในการรักษาของผู้ป่วย ซึ่งจุดประสงค์ในการรักษา ได้แก่

1. ลดอาการที่เกิดจากการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน
2. ป้องกันไม่ให้ภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนเป็นมากขึ้นหรือรุนแรงขึ้น
3. ป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานมาก
4. เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน

ทั้งนี้ การรักษาภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานในสตรีมีหลายวิธี แบ่งได้เป็น การรักษาโดยการไม่ผ่าตัด (non-surgical treatment) หรือการรักษาแบบอนุรักษ์ (conservative treatment) และการรักษาโดยการผ่าตัด (surgical treatment) ซึ่งในบทความนี้ จะกล่าวถึงเฉพาะการรักษาแบบอนุรักษ์เท่านั้น ซึ่งเป็นวิธีที่มีการศึกษายืนยันว่า สามารถลดอาการจากภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนได้ และผู้ที่เลือกวิธีการรักษานี้มีความพึงพอใจต่อการรักษา^(6,7)

การรักษาแบบอนุรักษ์ (conservative treatment)

การรักษาแบบอนุรักษ์ เป็นวิธีการรักษาที่ไม่ invasive เหมาะสำหรับผู้ที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนในระดับไม่มาก ผู้ที่ยังต้องการมีบุตร ผู้ที่มีอาการแสดงมากโดยไม่สัมพันธ์กับตำแหน่งหรือระดับความรุนแรงของการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน⁽⁸⁾ และผู้ที่ไม่เหมาะสมแก่การผ่าตัด ไม่ว่าจะเป็นกรณีไม่ต้องการผ่าตัด ยังไม่พร้อมที่จะผ่าตัด หรือไม่สามารถรับการผ่าตัดด้วยปัจจัยด้านสุขภาพของผู้ป่วยเอง โดยวิธีการรักษาแบบอนุรักษ์สำหรับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนที่มีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุน⁽⁹⁾ ได้แก่

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (life style modification)

จากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน พบว่า กิจกรรมที่เพิ่มแรงดันในช่องท้อง เช่น การยกของหนัก ท้องผูกเรื้อรัง และภาวะอ้วน มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ ดังนั้น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงหรือปัจจัยส่งเสริมในการเกิดภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน เช่น การลดน้ำหนัก ลดหรือหลีกเลี่ยงภาวะหรือกิจกรรมที่เพิ่มแรงดันในช่องท้อง จึงน่าจะช่วยลดการเกิดภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนได้ และอาจลดความรุนแรงของภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนที่เป็นอยู่เมื่อเวลาผ่านไปได้⁽¹⁶⁾ ถึงแม้จะไม่มีข้อมูลศึกษายืนยันว่า การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เป็นปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จะทำให้ระดับความรุนแรงของภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนดีขึ้น แต่ในปี 2014 มีรายงานการศึกษา พบว่าการลดน้ำหนักลงร้อยละ 9 ของน้ำหนักตัวเดิมในผู้ที่มีภาวะอ้วน สามารถลดอาการที่เกิดจากการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานได้ โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานแต่อย่างใด⁽¹⁵⁾ ดังนั้น การปฏิบัติดังกล่าวจึงยังเป็นคำแนะนำที่มีประโยชน์ เหมาะสมสำหรับในกรณีที่ระดับการหย่อนไม่มาก โดยอาจปฏิบัติร่วมกับการฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน

การฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน (pelvic floor muscle training/Kegel exercise)

เป็นการฝึกความแข็งแรงของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน โดยเฉพาะกล้ามเนื้อ pubococcygeus เพื่อลดความรุนแรงและลดอาการจากภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน เหมาะสำหรับผู้ที่มีอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน

ในระดับ 1 และ 2 ซึ่งส่วนที่หย่อนมากที่สุดไม่โผล่พ้นปากช่องคลอดหรือโผล่พ้นออกมาเล็กน้อย และผู้ที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนร่วมกับภาวะปัสสาวะเล็ดขณะออกแรงหรือไอ ในทางปฏิบัติ ก่อนที่จะแนะนำให้ผู้ป่วยไปฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานด้วยตนเอง ควรจะมีการประเมินว่า ผู้ป่วยสามารถขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานได้หรือไม่ และมีความแข็งแรงของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานในระดับใด เพราะหากผู้ป่วยไม่สามารถขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานได้ หรือทำได้ไม่ถูกต้อง จะทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอหรือต่อเนื่อง สำหรับการประเมินความแข็งแรงของกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานนั้น สามารถประเมินในขณะที่ผู้ป่วยมาตรวจครั้งแรก ทำการตรวจขณะผู้ป่วยอยู่ในท่าขบนิ้ว (lithotomy) โดยการใส่นิ้วชี้เข้าไปในช่องคลอดประมาณ 1-2 ข้อนิ้ว จากนั้นให้ผู้ป่วยขมิบช่องคลอดเต็มที่อย่างช้า ๆ สังเกตจากแรงบีบรอบ ๆ นิ้ว และระยะเวลาที่ขมิบได้นานเท่าไร ในรายที่กล้ามเนื้อมีความแข็งแรงดี ผู้ตรวจจะรู้สึกถึงการหดตัวของกล้ามเนื้อช่องคลอดรอบ ๆ นิ้วในทุกด้านพร้อม ๆ กับการเลื่อนขยับของนิ้วขึ้นมาด้านหน้าของช่องคลอดในขณะที่ผู้ป่วยขมิบ สำหรับระยะเวลาจะถือว่ากล้ามเนื้อมีความแข็งแรง หากผู้ป่วยสามารถขมิบช่องคลอดค้างไว้ได้นานประมาณ 5-10 วินาที⁽¹⁷⁾

ในรายที่สามารถขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานได้ดี จึงแนะนำให้ผู้ป่วยปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งวิธีปฏิบัติมีหลากหลายรูปแบบ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผลการรักษาไม่ได้มีความแตกต่างกัน ในคลินิกนรีเวชทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ โรงพยาบาลรามาริบัติ แนะนำให้ผู้ป่วยกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน โดยการขมิบช่องคลอดช้า ๆ และเมื่อขมิบเต็มที่แล้ว ให้ค้างไว้ประมาณ 10 วินาที (ในทางปฏิบัติ ให้นับ 1-10) โดยไม่มีเกร็งหน้าท้องหรือกลั้นหายใจ และให้คลายกล้ามเนื้อให้หมดในเวลาเท่ากัน จากนั้นจึงขมิบ-คลายสลับกันทำต่อเนื่อง 10-15 ครั้ง จากนั้นให้ขมิบ-คลายกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานอย่างรวดเร็วอีก 10 ครั้ง ทำวันละ 3-4 รอบ โดยในการขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานนั้นให้ทำในท่าที่สามารถทำได้ง่ายและสะดวก โดยอาจจะเป็นท่านอนราบนอนชันเข่า นั่งหรือยืนก็ได้

จากข้อมูลการศึกษาแบบ randomized controlled trial พบว่า การฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานสามารถลดความรุนแรงและลดอาการที่เกิดจากภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนได้⁽¹⁸⁻²⁵⁾ แต่ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่ติดตามผลการรักษาโดยวิธีนี้ในระยะยาว⁽²⁶⁾ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน เป็นวิธีการรักษาที่สามารถปฏิบัติได้ง่าย ไม่ก่อให้เกิดอันตรายใด ๆ จึงเป็นวิธีหนึ่งที่เหมาะสมแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานไม่มากฝึกปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอ และวิธีนี้ยังสามารถปฏิบัติร่วมกับการรักษาโดยการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดด้วย

การใช้อุปกรณ์พยุงช่องคลอด (pessaries)

อุปกรณ์พยุงช่องคลอด เป็นอุปกรณ์ที่ทำด้วยซิลิโคนที่ใช้ในทางการแพทย์ (medical-grade silicone) ใช้สำหรับใส่ในช่องคลอดเพื่อดันก้อนที่ยื่นลงมาให้กลับขึ้นไปอยู่ในช่องคลอด (รูปที่ 1) ลดอาการที่เกิดจากภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนได้ถึงร้อยละ 65-89 ของผู้ใช้^(6,27-29) อาจใช้เพียงชั่วคราวหรือใช้ต่อเนื่องระยะยาวได้⁽³⁰⁾ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ support pessary และ space-filling pessary⁽³¹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2 วิธีนี้ถือเป็นทางเลือกการรักษาที่ต่ออย่างหนึ่งของผู้ป่วย เหมาะสำหรับผู้ที่ใช้วิธีการขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานแล้วไม่ได้ผล ผู้ที่ไม่ต้องการผ่าตัดหรือไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดได้ รวมทั้งสตรีที่ยังต้องการมีบุตร

ในคลินิกนรีเวชทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ โรงพยาบาลรามารามิบัติ ได้นำอุปกรณ์นี้มาให้บริการเป็นทางเลือกในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน พบว่า สาเหตุที่ผู้ป่วยเลือกใช้อุปกรณ์ เนื่องจากไม่ต้องการผ่าตัด และร้อยละ 92.5 ของผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์มีความพึงพอใจต่อผลการรักษาในระดับสูง⁽³²⁾



รูปที่ 1 การใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดในช่องคลอด



รูปที่ 2 อุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิด support pessary และ space-filling pessary

ผู้ที่เหมาะสมสำหรับการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด

เนื่องจากการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด เป็นเพียงการใส่เครื่องมือเข้าไปในช่องคลอด เพื่อกันส่วนที่หย่อนยืงลงมาให้กลับเข้าไปในช่องคลอด ไม่ได้เป็นการรักษาให้หายจากภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน ผู้ที่เลือกการรักษาด้วยวิธีนี้ จะต้องทราบข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการใช้ การดูแลติดตามระหว่างการใช้ อุปกรณ์ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้อุปกรณ์ ต้องสามารถใส่-ถอดอุปกรณ์ได้ หรือมีผู้ดูแลที่สามารถใส่-ถอดอุปกรณ์ให้ได้ ทั้งนี้ ลักษณะกายวิภาคของช่องคลอดที่เหมาะสมสำหรับการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด ได้แก่ ช่องคลอดที่มีความยาว (vaginal length) ไม่น้อยกว่า 7 เซนติเมตร ความกว้าง (vaginal width) ไม่น้อยกว่า 4 เซนติเมตร

มีกล้ามเนื้อรองรับอุปกรณ์บริเวณปากช่องคลอด และมีความกว้างของปากช่องคลอด (genital hiatus) น้อยกว่า 4 เซนติเมตร หรือน้อยกว่าความกว้างของช่องคลอดด้านใน^(7,33,34)

การพิจารณาว่าผู้ใดที่เหมาะสมสำหรับการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดนั้น เป็นปัจจัยสำคัญหนึ่งในการเพิ่มอัตราการคงใช้อุปกรณ์ในระยะยาวได้ดีขึ้น จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยทำนายการคงใช้อุปกรณ์พยุงช่องคลอดสำหรับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อน^(6, 7, 29, 35-37) พบว่า ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดสูง ผู้ที่มีระดับภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนมาก ผู้ที่มีภาวะปัสสาวะเล็ดเวลาไอหรือออกแรงแอบแฝง (occult stress urinary incontinence) ผู้ที่สามารถคงการใช้อุปกรณ์พยุงช่องคลอดได้สำเร็จใน 4 สัปดาห์แรก จะเป็นกลุ่มที่มีอัตราการคงใช้อุปกรณ์พยุงช่องคลอดระยะยาวสูง

การเลือกชนิดและขนาดของอุปกรณ์พยุงช่องคลอด

ในการเลือกอุปกรณ์พยุงช่องคลอด จะต้องพิจารณาทั้งชนิดและขนาดของอุปกรณ์พยุงช่องคลอดให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากตำแหน่งและระดับของการหย่อน ในรายที่มีการหย่อนระดับ 1-2 ให้พิจารณาอุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิด support pessary เช่น ring pessary with support, Shattz pessary ส่วนรายที่มีการหย่อนระดับ 3-4 (advanced prolapse) อาจพิจารณาเลือกอุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิด space-filling pessary เช่น Gellhorn pessary, donut pessary จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการเลือกใช้นิตของอุปกรณ์พยุงช่องคลอดที่เหมาะสม สามารถลดอาการที่เกิดจากภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานได้ โดยพบว่า ผู้ที่เลือกวิธีการรักษาโดยการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด และเลือกชนิดของอุปกรณ์ได้อย่างเหมาะสมร้อยละ 71-90 สามารถใส่อุปกรณ์ได้สำเร็จ ผู้ใช้ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจในการรักษา และมีอัตราการคงใช้ระหว่างร้อยละ 50-80^(6, 28, 38,39)

สำหรับการเลือกขนาดที่เหมาะสมนั้น ทำได้โดยการวัดความกว้างของช่องคลอดขณะที่ตรวจภายใน และเทียบความกว้างที่วัดได้กับขนาดของอุปกรณ์พยุงช่องคลอด ซึ่งจะวัดจากเส้นผ่าศูนย์กลางด้านนอก โดยขนาดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย สามารถประเมินได้หลังจากใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดแล้ว พบว่า

1. ผู้ป่วยไม่รู้สึกเจ็บตึงในช่องคลอด แต่อาจมีความรู้สึกว่ามีอุปกรณ์อยู่ในช่องคลอด
2. เมื่อให้ผู้ป่วยเบ่งจะเห็นการเคลื่อนของอุปกรณ์ต่ำลงมาที่ปากช่องคลอด แต่ไม่หลุดออกมาจากช่องคลอด
3. ผู้ตรวจสามารถสอดปลายนิ้วเข้าไประหว่างอุปกรณ์พยุงช่องคลอดและผนังช่องคลอดได้โดยรอบ
4. เมื่อใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดแล้ว ผู้ป่วยสามารถปัสสาวะได้ตามปกติ ไม่หลุดออกจากช่องคลอด เวลาเดิน ไอ เบ่งเบา ๆ นั่งยอง ๆ

การดูแลและการติดตามเมื่อใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด

ในกรณีที่สามารถเลือกชนิดและขนาดอุปกรณ์พยุงช่องคลอดที่เหมาะสมได้แล้ว จะต้องมีการสอนวิธีการใส่และถอด รวมถึงการดูแลทำความสะอาดอุปกรณ์ เพื่อให้ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลสามารถใส่/ถอดได้เองที่บ้าน โดยแนะนำให้ใส่ในเวลากลางวัน ถอดออกมาล้างทำความสะอาดในตอนกลางคืน และใส่กลับเข้าไปอีกครั้งในตอนเช้า ซึ่งจะใส่/ถอดทุกวัน ในรายที่ไม่มีปัญหาการเกิดแผลที่ผนังช่องคลอดจากกดของอุปกรณ์พยุงช่อง

คลอดที่ใส่ติดต่อกันเป็นเวลานาน สามารถใส่/ถอดได้ทุก 2-3 วัน ขึ้นกับความสะดวกของผู้ป่วย สำหรับในสตรีที่หมดประจำเดือน (menopause) แล้ว ให้ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่ทำในช่องคลอด สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง เพื่อลดการฝ่อบางของเยื่อบุช่องคลอดและลดโอกาสเกิดแผลกดทับจากอุปกรณ์พยุงช่องคลอด

ภายหลังการใส่อุปกรณ์ครั้งแรก ควรนัดติดตามภายใน 1 สัปดาห์ เพื่อติดตามปัญหาและอุปสรรคที่เกิดขึ้น หากไม่มีปัญหาใด ๆ ให้นัดติดตามทุก 3-6 เดือน เพื่อประเมินอาการ ลักษณะตกขาว และผนังช่องคลอดว่ามีรอยกด/แผลที่เกิดจากอุปกรณ์พยุงช่องคลอดหรือไม่ หากมีแผลที่ผนังช่องคลอด ซึ่งอาจเกิดได้จากการที่ผู้ป่วยใส่ต่อเนื่องเป็นเวลานาน ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่ หรืออุปกรณ์พยุงช่องคลอดมีขนาดใหญ่เกินไป ให้นำอุปกรณ์พยุงช่องคลอดออกชั่วคราวและรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนเฉพาะที่จนหาย ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ หากพบว่าอุปกรณ์มีขนาดใหญ่เกินไปหรือลักษณะไม่เหมาะสมกับผู้ป่วย ให้เปลี่ยนรูปแบบหรือขนาดของอุปกรณ์ให้เหมาะสม ในกรณีที่ผู้ป่วยใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิดที่ใส่/ถอดได้ยาก เช่น Gellhorn pessary หรือไม่สามารถใส่/ถอดได้เอง สามารถที่จะนัดผู้ป่วยมาใส่/ถอดที่คลินิกทุก 1 เดือน เพื่อประเมินลักษณะตกขาว และการเกิดแผลที่ผนังช่องคลอด

ปัญหา/ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด

อุปกรณ์พยุงช่องคลอด เป็นอุปกรณ์ที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้น้อยมาก หากมีการใช้ตามคำแนะนำและมีการติดตามอย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากวัสดุที่ทำอุปกรณ์ไม่ได้ก่อให้เกิดการระคายเคืองมากนัก ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้อุปกรณ์ดังกล่าว ได้แก่

1. มีการอักเสบของเยื่อบุช่องคลอด จากการศึกษาผลของอุปกรณ์พยุงช่องคลอดต่อการอักเสบของเยื่อบุช่องคลอด พบว่ามีการอักเสบของเยื่อบุช่องคลอดภายใน 2 สัปดาห์หลังการใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด โดยในกลุ่มที่มีการอักเสบ อาจจะมีตกขาวหรือไม่ก็ได้⁽⁴⁰⁾
2. ปริมาณตกขาวมากขึ้น มีรายงานพบว่าผู้ที่ใช้อุปกรณ์พยุงช่องคลอดมีปริมาณตกขาวมากขึ้นถึงร้อยละ 13-17 ของผู้ใช้⁽⁴¹⁻⁴³⁾ จากการศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณสารคัดหลั่งหรือตกขาวระหว่างกลุ่มที่ใส่และไม่ใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด พบว่า มีตกขาวมากขึ้นร้อยละ 30 และร้อยละ 2 ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบการพบเชื้อแบคทีเรีย *Gardnerella vaginalis* ระหว่างกลุ่มที่ใส่และไม่ใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอด พบว่า มีการตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย *Gardnerella vaginalis* ในช่องคลอดร้อยละ 8.2 และร้อยละ 0 ตามลำดับ⁴⁰
3. แผลกดทับที่ผนังช่องคลอด (vaginal erosion) พบรายงานร้อยละ 2-9^(44,45) มักพบในผู้ที่ใส่อุปกรณ์ต่อเนื่องเป็นเวลานานโดยไม่ถอด หรือใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิดที่มีขอบบางหรือมีมุม เช่น Shattz, Gellhorn, Cube pessary ผู้ที่มีแผลกดทับที่ผนังช่องคลอด จะมีเลือดออกทางช่องคลอด ตกขาวมีกลิ่น หรือมีสีน้ำตาลปน
4. ปัสสาวะเล็ดเวลาไอหรือออกแรงหลังการดันก้อนกลับ (occult stress urinary incontinence) มักพบในรายที่มีการหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกรานระดับ 3-4 ซึ่งในขณะที่ก้อนยื่นออกมาจะบดบังอาการปัสสาวะเล็ดเวลาไอ หรือเบ่ง เมื่อก้อนที่ยื่นออกมาถูกดันกลับเข้าจึงทำให้มีอาการ

ปัสสาวะเล็ดปรากฏขึ้นมาได้ ในกรณีเช่นนี้ อาจเลือกใส่อุปกรณ์พยุงช่องคลอดชนิด incontinence pessary แทน

5. Vesicovaginal / bowel fistula เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยมาก มักพบในรายที่ใส่ อุปกรณ์พยุงช่องคลอดเป็นเวลานาน โดยไม่มีการถอดออกมา และไม่ได้นำติดตามการรักษาหลัง การใส่อุปกรณ์
6. มะเร็งเยื่อบุช่องคลอด (vaginal cancer) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยมาก อาจนึกถึงได้ใน รายที่เป็นแผลเรื้อรัง รักษาไม่หายถึงแม้จะถอดอุปกรณ์พยุงช่องคลอดออกเป็นระยะเวลาหนึ่ง แล้วก็ตาม

ในการรักษาแบบอนุรักษ์นั้น สามารถปฏิบัติหลายวิธีร่วมกันได้ โดยในรายที่อาการและความรุนแรง ไม่มากให้ใช้การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับการฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน สำหรับในรายที่มีความรุนแรง มากขึ้น การเลือกอุปกรณ์พยุงช่องคลอด ถือเป็นทางเลือกการรักษาที่ดี โดยให้ใช้ร่วมกับการปรับเปลี่ยน พฤติกรรมและการฝึกขมิบก้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน เพื่อให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น และให้พิจารณาการรักษาโดยการ ผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรักษาโดยการรักษาแบบอนุรักษ์ได้

สรุป

ภาวะหย่อนของอวัยวะอุ้งเชิงกราน เป็นภาวะที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตอย่างมาก ในปัจจุบันได้มีการ พัฒนาแนวทางการดูแลรักษาใหม่ ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา สิ่งที่สำคัญในเวชปฏิบัติในการ ช่วยเหลือสตรีที่มีภาวะดังกล่าว คือ การใส่ใจปัญหาที่ผู้ป่วยมาพบ และทำการประเมินตรวจค้น ตลอดจน วางแผนการรักษาที่เหมาะสม โดยเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีภาวะอวัยวะอุ้งเชิงกรานหย่อนในแต่ ละราย ซึ่งควรพิจารณาทั้งปัจจัยทางด้านผู้ป่วย ปัจจัยด้านวิธีการรักษา และปัจจัยด้านผู้ดูแลรักษา ได้แก่ อายุ ภาวะสุขภาพของผู้ป่วย อาการและความรุนแรง ภาวะผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์ที่พบร่วม ผลกระทบต่อ คุณภาพชีวิต และเป้าหมายหรือความคาดหวังในการรักษาของผู้ป่วย ตัวผู้ป่วยควรจะได้รับทราบข้อมูลของ วิธีการรักษาต่าง ๆ ทั้งข้อดี ข้อเสีย อัตราสำเร็จของการรักษาระยะยาว ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจ เกิดขึ้น รวมถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาก่อนตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา และที่สำคัญอีกประการ คือ ประสิทธิภาพ และความชำนาญของแพทย์ผู้ดูแลในการดูแลรักษาวิธีนั้น ๆ การตรวจติดตามระยะยาว การแก้ไขปัญหาที่เกิด จากการรักษาได้อย่างเหมาะสม ซึ่งหากได้มีการประเมินโรคและวางแผนการดูแลรักษาาร่วมกัน จะทำให้ได้ ผลการรักษาที่ผู้ป่วยพึงพอใจมากที่สุด มีสุขภาพที่ดีและสามารถดำเนินชีวิตได้อย่างปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Bump RC, Mattiasson A, Bo K. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 10-7.

2. Back RP, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior coporrhaphy procedures. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1011-8.
3. Mouritsen L, Prien-Larsen J. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2003; 14: 122-7.
4. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick GF, Nihira MA, Leffler K, Bent AE. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am L Obstet Gynecol* 2001; 185: 1332-8.
5. Burrow LJ, Meyn LA, Walters MD, Weber AM. Pelvic symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 982-8.
6. Clemons JL, Aguilar VC, Tillinghast TA, Jackson ND, Myers DL. Patient satisfaction and changes in prolapse and urinary symptoms in women who were fitted successfully with a pessary for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1025-9.
7. Clemons JL, Aguilar VC, Tillinghast TA, Jackson ND, Myers DL. Risk factors associated with an unsuccessful pessary fitting trial in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 345-50.
8. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 852-60.
9. Hay-Smith J, Berghmans B, Burgio K. Adult conservative management. In: Abrams P, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence. Proceedings of the 4th international consultation on incontinence Paris, July 5–8, 2008*. Paris: Health Publications Ltd.; 2009. pp. 1025–120.
10. Miedel A, Tegerstedt G, Maehle-Schmidt M, Nyrén O, Hammarström M. Nonobstetric risk factors for symptomatic pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1089–97.
11. Slieker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, Steegers-Theunissen RP, Burger CW, Vierhout ME. Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:184.e1–e7.
12. Braekken IH, Majida M, Ellstrom Engh M, Holme IM, Bø K. Pelvic floor function is independently associated with pelvic organ prolapse. *BJOG* 2009; 116:1706–14.
13. Whitcomb EL, Lukacz ES, Lawrence JM, Nager CW, Lubner KM. Prevalence and degree of bother from pelvic floor disorders in obese women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20:289–94.
14. Washington BB, Erekson EA, Kassis NC, Myers DL. The association between obesity and stage II or greater prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:503.e1–e4.

15. Gozukara YM, Akalan G, Tok EC, Aytan H, Ertunc D. The improvement in pelvic floor symptoms with weight loss in obese women does not correlate with the changes in pelvic anatomy. *Int Urogynecol J* 2014; 25:1219-25.
16. Dumoulin C, Hunter KF, Moore K, Bradley CS, Burgio KL, Hagen S, et al. Conservative management for female urinary incontinence and pelvic organ prolapse review 2013: Summary of the 5th international consultation on incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2014 doi: 10.1002/nau.22677. [Epub ahead of print].
17. Brink CA, Sampselle CM, Wells TJ, Diokno AC, Gillis GL. A digital test for pelvic muscle strength in older women with urinary incontinence. *Nurs Res* 1989; 38:196-9
18. Ghroubi S, Kharrat O, Chaari M, Ben Ayed B, Guermazi M, Elleuch MH. Effect of conservative treatment in the management of low-degree urogenital prolapse. *Ann Readapt Med Phys* 2008; 51:96 -102.
19. Hagen S, Stark D, Glazener C, Sinclair L, Ramsay I. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle training for stages I and II pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20:45-51.
20. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Can pelvic floor muscle training reverse pelvic organ prolapse and reduce prolapse symptoms? An assessor-blinded, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:170.e1-7.
21. Slieker-ten Hove M, Pool-Goudzwaard A, Eijkemans M, Steegers-Theunissen R, Burger C, Vierhout M. Pelvic floor muscle function in a general population of women with and without pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2010; 21:311-9.
22. Braekken IH, Majida M, Engh ME, Bo K. Morphological changes after pelvic floor muscle training measured by 3-dimensional ultrasonography: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:317-24.
23. Stupp L, Resende AP, Oliveira E, Castro RA, Girao MJ, Sartori MG. Pelvic floor muscle training for treatment of pelvic organ prolapse: an assessor-blinded randomized controlled trial. *Int J Urogynecol* 2011; 22:1233-9.
24. Shobeiri SA, Santiago AC. Individualized pelvic floor muscle training is an effective conservative treatment in women with pelvic organ prolapse. *Evid Based Med*. 2014; 19: 213.
25. Hagen S, Stark D, Glazener C, Dickson S, Barry S, Elders A, et al. Individualized pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2014; 383:796-806.

26. Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 12: CD003882.
27. Wu V, Farrell SA, Baskett TF, Flowerdew G. A simplified protocol for pessary management. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 990-4.
28. Cundiff GW, Amundsen CL, Bent AE, Coates KW, Schaffer JL, Strohbehn K, et al. The PESSRI study: symptom relief outcomes of a randomized crossover trial of the ring and Gellhorn pessaries. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:405.e1-8.
29. Lone F, Thakar R, Sultan AH, Karamalis G. A 5-year prospective study of vaginal pessary use for pelvic organ prolapse. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 114:56-9.
30. Handa VL, Jones M. Do pessaries prevent the progression of pelvic organ prolapse? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13:349-51.
31. Trowbridge ER, Fenner DE. Practicalities and pitfalls of pessaries in older women. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:709-19.
32. Sitavarin S, Wattanayingcharoenchai R, Manonai J, Sarit-apirak S, Chittacharoen A. The characteristics and satisfaction of the patients using vaginal pessaries. *J Med Assoc Thai*. 2009;920:744-7.
33. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012;119:852-60.
34. Robert M, Schulz JA, Harvey MA; Urogynaecology Committee, Lovatsis D, Walter JE, et al. Technical update on pessary use. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35:664-74.
35. Friedman S, Sandhu S, Wang C, Mikhail M, Banks E. Factors influencing long-term pessary use. *Int Urogynecol J* 2010;21:673-8.
36. Heit M, Rosenquist C, Culligan P, Graham C, Murphy M, Shott S. Predicting treatment choice for patients with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:1279-84.
37. Geoffrion R, Zhang T, Lee T, Cundiff GW. Clinical characteristics associated with unsuccessful pessary fitting outcomes. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013; 19:339-45.
38. Maito JM, Quam ZA, Craig E, Danner KA, Rogers RG. Predictors of successful pessary fitting and continued use in a nurse-midwifery pessary clinic. *J Midwifery Womens Health* 2006; 51:78-84.
39. Hanson LA, Schulz JA, Flood CG, Cooley B, Tam F. Vaginal pessaries in managing women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence: patient characteristics and factors contributing to success. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17:155-9.

40. Collins S, Beigi R, Mellen C, O'Sullivan D, Tulikangas P. The effect of pessaries on the vaginal microenvironment. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212:60.e1-6.
41. Alnaif B, Drutz HP. Bacterial vaginosis increases in pessary users. *Int Urogynecol J* 2000; 11:219-23.
42. Bai SW, Yoon BS, Kwon JY, Shin JS, Kim SK, Park KH. Survey of the characteristics and satisfaction degree of the patients using a pessary. *Int Urogynecol J* 2005; 14:182-6.
43. Rodriguez Trowbridge E, Fenner DE. Practicalities and pitfalls of pessaries in older women. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:709-19.
44. Abdool Z, Thakar R, Sultan AH, Oliver RS. Prospective evaluation of outcome of vaginal pessaries versus surgery in women with symptomatic pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011; 22:273-8.
45. Lazarou G, Scotti RJ, Mikhail MS, Zhou HS, Powers K. Pessary reduction and postoperative cure of retention in women with anterior vaginal wall prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15:175-8.

Progestogen in Gynecology

“Basic Concepts”

รศ.นพ.วิชาญ โชคนะศิริ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

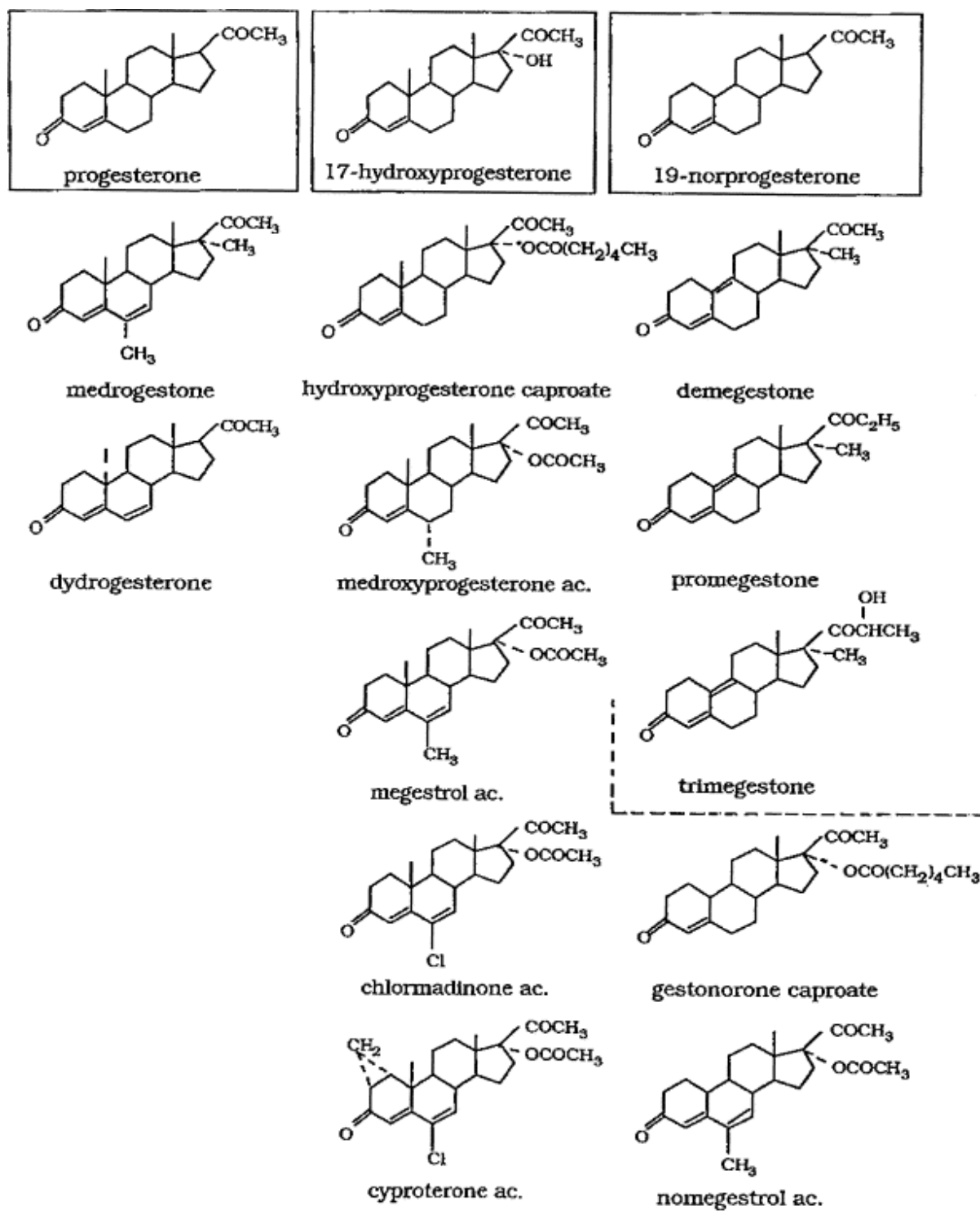
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทนำ

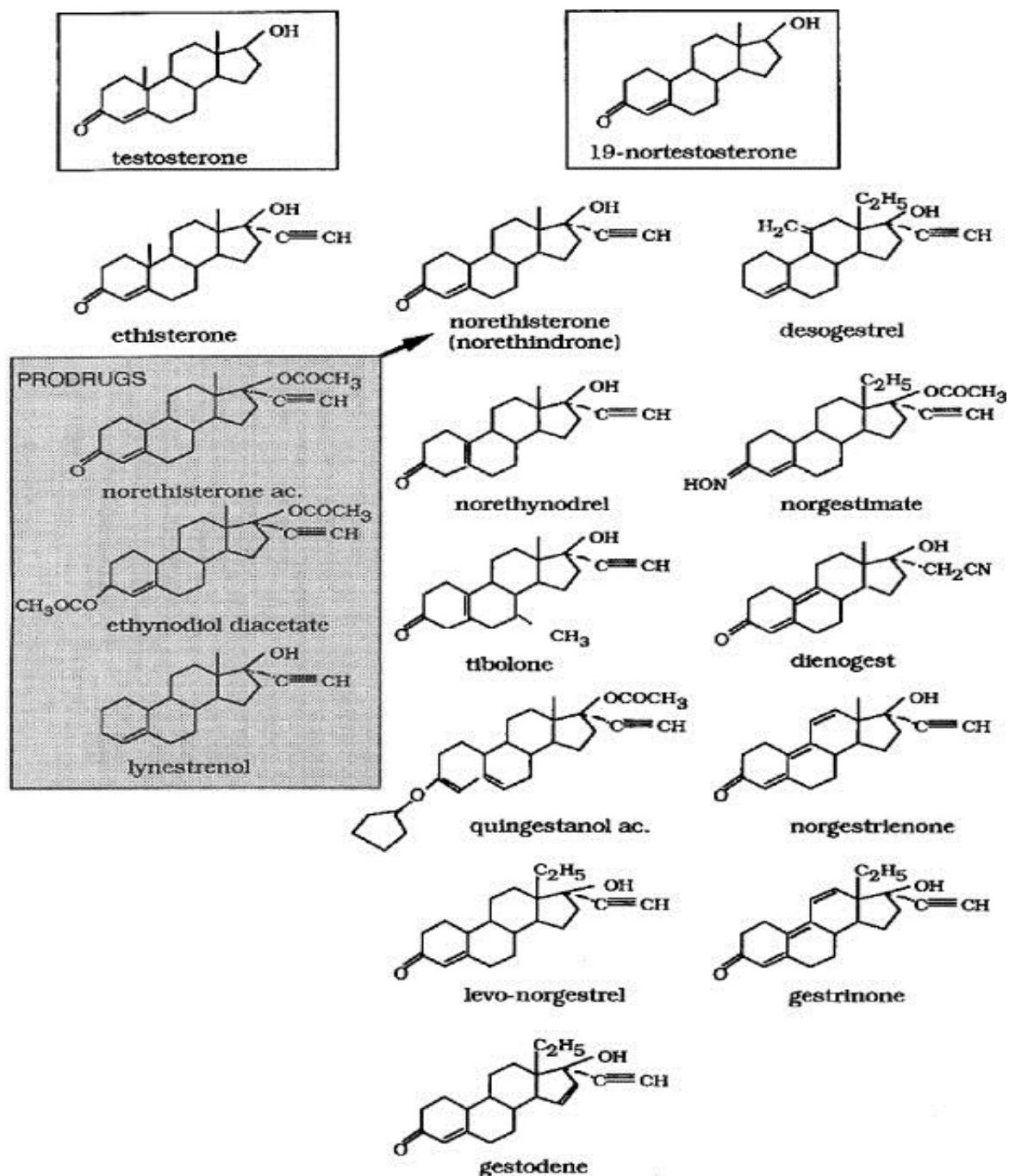
Progestogen เป็นหนึ่งในห้าของ Steroid hormones ในร่างกายมนุษย์ ซึ่งได้แก่ Progestogens, Androgens, Estrogens, Glucocorticoids และ Mineralocorticoids Progestogens มีความสำคัญมากในทางนรีเวชวิทยา ทั้งในการดำรงชีวิตปกติและการตั้งครรภ์ อาจกล่าวได้ว่า Progestogens เป็นกลุ่มฮอร์โมนที่มีการนำมาใช้ในทางคลินิกนรีเวชวิทยามากที่สุด บทความนี้จะนำเสนอความรู้พื้นฐานของ Progestogens ที่มีอยู่ในร่างกายตามธรรมชาติ และสังเคราะห์ขึ้นในรูปแบบต่าง ๆ รวมทั้งการนำเอา Progestogens ไปใช้ในทางนรีเวชวิทยาโดยสังเขป

Progestogens

ชื่อ Progestogens ได้มาจากหน้าที่ของฮอร์โมนตัวนี้ในระหว่างการตั้งครรภ์คือ “การดำรงการตั้งครรภ์” หรือ Progestational บางครั้งอาจใช้ชื่อ Progestagens หรือ Gestagens ซึ่งหมายถึง steroid hormone ที่จับกับ Progesterone Receptor (PR) Progestogens ที่สำคัญที่สุดในร่างกายคือ Progesterone (P4) รูปแบบอื่น ๆ ของ Progestogens ในร่างกายได้แก่ 17-hydroxyprogesterone, 5α dihydroprogesterone และ 11-deoxycorticosterone Progestogens ทั้งหมดจะมีโครงสร้างเป็นวง 21 คาร์บอน (C21) และมักจะเรียก Progestogens สังเคราะห์ว่า Progestins (รูปที่ 1 และ 2)



รูปที่ 1 Progesterone และ Progesterone derivatives (17-hydroxyprogesterone และ 19-norprogesterone)⁽²⁾



รูปที่ 2 Progesterone และ Progesterone derivatives (nortestosterone)⁽²⁾

Progesterone Metabolism

Progesterone จะถูกสร้างและหลั่งจากรังไข่และต่อมหมวกไต โดยมีส่วนน้อยมาก จากต่อมหมวกไต ก่อนการตกไข่จะมีการสร้างน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่เพิ่มขึ้นเป็น 20-30 มิลลิกรัมต่อวันในช่วงหลัง ไข่ตก 10-20% ของ Progesterone จะถูกขับทางปัสสาวะในรูปแบบ pregnanediol glucuronide โดยจะมี ปริมาณน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อวันก่อนไข่ตก และสูงสุด 3-6 มิลลิกรัมต่อวัน หลังไข่ตก⁽¹⁾

Progesterone ในเลือด 80% จะจับ albumin 18% กับ transcortin น้อยกว่า 1% กับ SHBG (sex hormone-binding globulin) และน้อยกว่า 2% ไม่จับกับโปรตีนใด ๆ และเป็นรูปแบบของฮอร์โมนที่จะออกฤทธิ์ โดยจับกับ receptor ที่อวัยวะหรือเซลล์เป้าหมายโดย Progesterone receptor จะมี 2 ชนิด คือ A receptor และ B receptor และอาจจับกันเป็น dimers ได้คือ AA, BB และ AB รวมทั้งยังพบว่ามี receptor ของ Progesterone ที่ cell membrane และออกฤทธิ์เร็วแบบ nongenomic⁽¹⁾

บทบาทของ Progesterone ในธรรมชาติ

Progesterone มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนเยื่อบุโพรงมดลูกที่ได้รับการกระตุ้นมาก่อนด้วย estrogen ให้เปลี่ยนจาก proliferative เป็น secretory โดยมีการสร้าง secretory glands คอร์ปัสลูเทียมจะสร้าง Progesterone อยู่ 10-12 วัน ถ้าไม่ตั้งครรรภ์ระดับของทั้ง Progesterone และ Estrogen จะลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้มีระดู แต่ถ้ามีการฝังตัวของตัวอ่อนและตั้งครรรภ์ Progesterone จะทำหน้าที่สนับสนุนการตั้งครรรภ์ต่อไป

Progesterone จะควบคุม endometrial glands ที่ได้รับการกระตุ้นด้วย Estrogen มาก่อน (โดยการลด Estrogen receptor) ไม่ให้มีการแบ่งตัวมากเกินไปจนเปลี่ยนเป็น endometrial hyperplasia หรือ cancer และ Progesterone สามารถเปลี่ยน atypical endometrium รวมทั้ง well differentiated endometrial cancer กลับมาเป็นปกติโดยต้องใช้ Progestins ขนาดสูง

การใช้ Progestogens ในทางคลินิก

การออกฤทธิ์ของ Progestogens ต่ออวัยวะเป้าหมายใด ๆ ในร่างกาย ขึ้นกับ

1. ชนิดของ Progestogens
2. วิธีการให้ Progestogens

1. ชนิดของ Progestogens

มีวิธีการแบ่ง Progestogens อยู่ 3 แบบคือ

- 1.1 Natural progesterone และ Synthetic progestins
- 1.2 ตาม Generation โดยแบ่งตามเวลาที่ Progestogens ชนิดนั้น ออกจำหน่าย

ตารางที่ 1. Examples of different generations of progestogens⁽³⁾

Progestogen	Date of introduction	Generation	Product
Norethynodrel	1950s	First	Enovid (150 µg mestranol plus 9.58 mg norethynodrel) in 1959
Norethisterone	Early 1960s	Second	Anovlar (50 µg ethinylestradiol plus 4 mg norethisterone) in 1961
Levonorgestrel	Early 1970s	Second	Microgynon in 1973
Norgestimate	Late 1980s	Second/third	Cilest in late 1980s
Gestodene	Mid-1980s	Third	Femodene in 1980s
Desogestrel	Mid-1980s	Third	Marvelon in early 1980s
Drospirenone	Early 2000	Fourth	Yasmin in 2001

ซึ่งการแบ่งในลักษณะนี้อาจมีประโยชน์ไม่มากนัก และอาจทำให้เข้าใจผิดว่ายาในแต่ละ generation มีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน

1.3 ตามโครงสร้างของ Progestogens นั้น ๆ ซึ่งอาจแบ่งเป็น (ตารางที่ 2)

- Progesterone and derivatives
- Pregnanes และ norpregnanes (17 α -hydroxynorprogesterone และ 17 α -hydroxynorprogesterone derivatives)
- Estranes (19-Nortestosterone derivatives)
- Gonanes (17-Nortestosterone derivatives)
- Spironolactone derivatives

ตารางที่ 2. Classification of progestins⁽²⁾

Progestin	Example
Progesterone	Natural progesterone
Retroprogesterone	Dydrogesterone
Progesterone derivative	Medrogestone
17 α -Hydroxyprogesterone derivatives (pregnanes)	Medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate
17 α -Hydroxynorprogesterone derivatives (norpregnanes)	Gestonorone caproate, norgestrol acetate,
19-Norprogesterone derivatives (norpregnanes)	Demegestone, promegestone, nesterone, trimegestone
19-Nortestosterone derivatives (estrans)	Norethisterone = norethindrone, norethisterone acetate, lynestrenol, ethinodiol acetate, norethinodrel
19-Nortestosterone derivatives (gonanes)	Norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, etenogestrel, gestodene, norgestimate, dienogest.
Spironolactone derivative	Drospirenone

Progestogens ชนิดต่าง ๆ มี biological activities ต่าง ๆ กันตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins⁽²⁾

Progestin	Progesto- genic	Anti- gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti- andro- genic	Gluko- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
<u>17α-Hydroxy-derivatives</u>								
Chlormadinone acetate	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone acetate	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol acetate	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxy- progesterone- acetate	+	+	+	-	±	-	+	-
<u>19-Nor-progesterone-derivatives</u>								
Nomegestrol acetate	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
<u>Spirolactone-derivatives</u>								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
<u>19-Nortestosterone derivatives</u>								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-Keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

+ effective; (±) weakly effective; (-) not effective.

นอกจากนี้พบว่าในทางปฏิบัติขนาดของ Progestogens ที่มีผลห้ามการตกไข่ และทำให้มีการเปลี่ยนแปลงจาก proliferative เป็น secretory endometrium มีรายละเอียดตามตารางที่ 4 และยังพบว่าขึ้นกับวิธีการให้ว่าเป็นแบบ sequential หรือ continuous (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4. Progestogenic effectivity on the level of the endometrium and antigonadotropic effects (dose for ovulation inhibition) of the different progestins⁽²⁾

Progestin	Ovulation inhibition dose mg per day p.o.	Transformation dose mg per cycle	Transformation dose mg per day p.o.
Progesterone	300	4200	200–300
Dydrogesterone	>30	140	10–20
Medrogestone	10	60	10
Medroxyprogesterone acetate	10	80	5–10
Chlormadinone acetate	1.5–2.0	20–30	10
Cyproterone acetate	1	20	1.0
Norethisterone	0.5	100–150	/
Norethisterone acetate	0.5	30–60	/
Lynestrenol	2.0	70.0	/
Ethinodiol	2.0	15.0	/
Levonorgestrel	0.05	6.0	0.15
Desogestrel	0.06	2.0	0.15
Gestodene	0.03	3.0	/
Norgestimate	0.2	7.0	/
Dienogest	1.0	6.0	/
Drospirenone	2.0	50	/
Promegestone	0.5	10	0.5
Nomegestrol acetate	5.0	100	5.0
Trimegestone	0.5	/	0.25–0.5

/ = no data available.

ตารางที่ 5. Progesterone dose (per oral) for transformation of the endometrium depending on sequential or continuous therapy⁽²⁾

Progestin	Daily dose	
	Sequential	Continuous
Progesterone micronized	200–300	100
Dydrogesterone	10–20	5–10
Medrogestone	10	/
Chlormadinone acetate	10	/
Cyproterone acetate	1	/
Medroxyprogesterone acetate	5–10	2.5
Nomegestrol acetate	5	2.5
Promegestone	0.5	0.25
Trimegestone	0.25–0.5	/
Norethisterone	1	0.5

นอกจาก Progestogens จะจับกับ Progesterone receptor แล้วยังอาจจะจับกับ receptors อื่น ๆ และให้ผลข้างเคียงอื่น ๆ ขึ้นกับชนิดของ Progestogens ตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6. Relative binding affinities of progesterone and synthetic progestins to steroid receptors and serum binding proteins⁽²⁾

Progestin	PR	AR	ER	GR	MR	SHBG	CBG
Progesterone	50	0	0	10	100	0	36
Dydrogesterone	75	0	–	–	–	–	–
Chlormadinone acetate	67	5	0	8	0	0	0
Cyproterone acetate	90	6	0	6	8	0	0
Medroxyprogesterone acetate	115	5	0	29	160	0	0
Megestrol acetate	65	5	0	30	0	0	0
Nomegestrol	125	6	0	6	0	0	0
Promegestone (R5020)	100	0	0	5	53	0	0
Drospirenone	35	65	0	6	230	0	0
Norethisterone	75	15	0	0	0	16	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	75	50	0
Norgestimate	15	0	0	1	0	0	0
3-Keto-desogestrel	150	20	0	14	0	15	0
Gestodene	90	85	0	27	290	40	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0

The reference steroids are listed. PR: progesterone receptor (promegestone = 100%). AR: androgen receptor (metribolone = 100%). ER: estrogen receptor (estradiol-17 β = 100%). GR: glucocorticoid receptor (dexamethason = 100%). MR: mineralocorticoid receptor (aldosterone = 100%). SHBG: sex hormone-binding globulin (dihydrotestosterone = 100%). CBG: corticosteroid-binding globulin (cortisol = 100%)

Metabolites ของ Progestogens ที่อาจจะจับกับ receptors ต่างๆ ด้วยความสามารถต่าง ๆ กัน และให้ผลตามนั้น (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7. Relative binding affinities to steroid receptors of some progestin metabolites⁽²⁾

Progestin	PR	AR	ER
Norethisterone	75	15	0
5 α -Dihydro-norethisterone	25	27	0
Ethinodiol diacetate	1	0	0
Ethinodiol (3 β -hydroxy-norethisterone)	1		18
Levonorgestrel	150	45	0
5 α -Dihydro-levonorgestrel	50		
Norgestimate	15	0	0
Levonorgestrel-17 β -acetate	135		0
Levonorgestrel-3-oxime (deacetylated norgestimate)	10	0	
Desogestrel	1	β	β
3-Keto-desogestrel	150	20	0
3 β -Hydroxy-desogestrel	13	3	2
3-Keto-5 α -dihydro-desogestrel	9	17	0
Dienogest	5	10	0
9 α ,10 β -Dihydro-dienogest	26	13	
3,5 α -Tetrahydro-dienogest	19	16	
Norethynodrel	6	0	2

PR: progesterone receptor (promegestone = 100%). AR: androgen receptor (metribolone = 100%). ER: estrogen receptor (estradiol-17 β = 100%).

2. วิธีการให้ Progestogens

วิธีการที่ให้โดยทั่วไปมีอยู่ 2 วิธีหลักใหญ่ ๆ คือ

2.1 Oral

2.2 Parenteral ซึ่งได้แก่

- Vaginal
- Intrauterine (with IUD)
- Intramuscular
- Transdermal

การให้ Progestogens โดยการรับประทาน ก็จะขึ้นกับการดูดซึมของยา การเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกายโดยเฉพาะเมื่อผ่านตับครั้งแรก (first pass effect) การกระจายของยาในไขมันและในเนื้อเยื่อต่าง ๆ โดยทั่วไป Progestogens สังเคราะห์จะดูดซึมอย่างรวดเร็ว และระดับยาสูงสุดใน 2 ถึง 5 ชั่วโมง Progestogens สังเคราะห์มีระยะครึ่งชีวิตยาวกว่า Progesterone และมีระดับค่อนข้างคงที่กว่าจึงเหมาะสมกับการใช้ระยะยาว ส่วนใหญ่ของ Progestogens จะถูกสันดาปที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ⁽²⁾

สำหรับ Oral Micronized Progesterone ถูกออกแบบให้มีขนาด particle เล็กมาก เพื่อลดการถูกทำลายในทางเดินอาหาร และเพิ่มระยะครึ่งชีวิตของ Progesterone ในเลือด ระดับยาจะถึงระดับสูงสุดเร็วกว่า Micronized Progesterone ชนิดฉีด การรับประทาน Micronized Progesterone พร้อมอาหารจะเพิ่มการดูดซึมเป็น 2 เท่า⁽⁴⁾

ผลข้างเคียงของ Progestogens

โดยทั่วไป Progestogens สังเคราะห์ อาจมีผลต่ออารมณ์ ลดระดับ high-density lipoprotein (HDL) และมีผลต่อการตั้งครรภ์ ในขณะที่ Micronized Progesterone อาจมีผล sedation และ fatigue

ตารางที่ 8. Reported side effects of progestational agents⁽⁴⁾

Natural (micronized) progesterone

Fatigue

Somnolence

Synthetic progestins

Edema

Abdominal bloating

Anxiety

Irritability

Depression

Myalgia

การใช้ Progestogens ในทางนรีเวชวิทยา พอสรรูปได้โดยสังเขปดังนี้⁽¹⁻⁴⁾

1. การรักษาระดูผิดปกติ
 - Primary และ Secondary amenorrhea
 - Dysfunctional uterine bleeding
2. Primary dysmenorrhea
3. Premenstrual syndrome

4. Postponement or advancement of a menstruation
5. Luteal phase defect
6. Luteal phase support in ART (Assisted Reproductive Technology)
7. Breast conditions
 - Fibrocystic disease
 - Premenstrual mastalgia
8. Hormone Replacement Therapy
9. Endometriosis and pain
10. Contraception
11. Pelvic cancers

เอกสารอ้างอิง

1. Fritz MA, Speroff L. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. In : Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; p29-104.
2. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 2003;46 Suppl1:S7-S16.
3. Mansour D. Use of the new progestogens in contraception and gynaecology. The Obstetrician & Gynaecologist 2006;8:229-34.
4. Apgar BS, Greenberg G. Using progestins in clinical practice. Am Fam Physician 2000;62:1839-46.

CONTRACEPTIVES AND HIV

พ.ญ.สุวรรณา อัครพิริยานนท์

กลุ่มงานสูตินรีเวชศาสตร์

โรงพยาบาลราชวิถี

คำนำ

การดูแล HIV in pregnancy จะถือเป็นการดูแลที่ไม่ครอบคลุมเป็นองค์รวม หากไม่ดูแลให้ผู้ติดเชื้อได้รับการปรึกษา และเลือกวิธีคุมกำเนิดที่เหมาะสม

เนื้อหา

ในการพิจารณาวิธีคุมกำเนิดให้แก่หญิงที่ติดเชื้อ HIV มักจะมีคำถามเสมอว่า

- วิธีคุมกำเนิดนั้น ซึ่งโดยมากเป็นฮอร์โมนคุมกำเนิด ทำให้เพิ่มการติดเชื้อเอชไอวีหรือไม่
- ฮอร์โมนคุมกำเนิดนั้นจะเพิ่มการแพร่เชื้อไปให้คู่นอนหรือไม่
- ฮอร์โมนคุมกำเนิดนั้นทำให้โรคที่เป็นอยู่นั้นเลวลงหรือไม่
- ฮอร์โมนคุมกำเนิดนั้นมีผลต่อยาต้านไวรัสที่ใช้อยู่หรือไม่ ในผู้ที่ติดเชื้อและกำลังรับประทานยาต้านไวรัสอยู่ ยาต้านไวรัสจะมีผลต่อฮอร์โมนคุมกำเนิดนั้นหรือไม่

Hormonal contraceptives have effects on HIV acquisition/transmission?

มีบางการศึกษาพบว่า progestin-only injectables (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น DMPA) หรือ combined oral contraceptives อาจเพิ่มการติดเชื้อ และแพร่โรคไปให้ผู้ที่ยังไม่ติดเชื้อในขณะที่มีหลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์นี้ ในสัตว์ทดลองพบว่าฮอร์โมนคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ การแพร่โรค และทำให้โรคเลวลง เนื่องจากไปมีผลต่อ vaginal epithelium และอวัยวะสืบพันธุ์ รวมทั้งมีผลต่อภูมิคุ้มกันทั้งเฉพาะที่และในร่างกาย แต่ในคนยังไม่ชัดเจน จึงยังต้องการการศึกษามากกว่านี้เพื่ออธิบาย ผลของฮอร์โมนคุมกำเนิดต่อการติดเชื้อ การแพร่เชื้อรวมทั้งการทำให้โรคเลวลง

ทั้ง CDC และ WHO ได้ทบทวนหลักฐานใหม่ ๆ และยืนยันการให้คำแนะนำที่ว่า ผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อ หรือผู้ที่ติดเชื้อแล้วสามารถใช้ progestin-only injectables เพื่อคุมกำเนิดได้

มี 3 systematic reviews เกี่ยวกับความเสี่ยงของการติดเชื้อ การแพร่โรค และการทำให้โรคเลวลง มีอยู่ 20 observational study ที่ตอบคำถามเกี่ยวกับการติดเชื้อ ส่วนใหญ่ไม่พบว่าการรับประทานยาคุมทำให้ติดเชื้อ แต่พบว่ายาคิดคุมกำเนิดซึ่งมีทั้ง DMPA และ norethisterone enanthate (NET-EN) ที่บางการศึกษาพบว่าทำให้ติดเชื้อมากขึ้น แต่การศึกษาเหล่านั้นมีตัวกวนมีการใช้ถุงยางอนามัยที่แตกต่างกัน

“โดยสรุปยากินไม่ทำให้ติดเชื้อ แต่ยาคิดคุมกำเนิดยังไม่ยืนยัน”

สำหรับการแพร่โรค มี 1 observational study ที่พบว่ายาคิดเพิ่มการแพร่โรค และพบ HIV-1 ในช่องคลอดมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน แต่ยากินไม่เพิ่ม จากsystemic review ได้วิจารณ์ว่าเป็นการศึกษาที่ดี แต่มีข้อจำกัดที่มี confounder เกี่ยวกับการใช้ถุงยางอนามัย การพบ viral shedding ที่ไม่ได้สัมพันธ์กับการแพร่โรค และsample size น้อยทำให้ power ต่ำ มีการศึกษาที่พบว่าฮอร์โมนคุมกำเนิดมีผลต่อ viral

shedding ในช่องคลอด และใน plasma โดยผลของ viral shedding ในช่องคลอดมีทั้งเพิ่มและไม่เพิ่มการแพร่โรค ในขณะที่ plasma viral load ไม่มีผล ดังนั้นยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

Hormonal contraceptives have effects on progression of HIV disease?

ใน 10 observational studies ไม่พบว่าฮอร์โมนคุมกำเนิดทำให้โรคเป็นมากขึ้น โดยวัดจากอัตราการตาย การกลายเป็น AIDS การเพิ่ม viral load และการลดจำนวน CD4 มี 1 randomized controlled trial ที่พบว่าการใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดทำให้โรคเลวลงเมื่อเทียบกับการใส่ห่วงทองแดง แต่การศึกษาพบว่าการเปลี่ยนวิธีคุมกำเนิด รวมทั้งมีการ loss follow up โดยสรุปหลักฐานยังไม่พอบอกว่า ฮอร์โมนคุมกำเนิดทำให้โรคเลวลง

ดังนั้นตาม WHO และ CDC จึง recommend ให้ผู้ที่มีความเสี่ยง หรือกำลังติดเชื้อ หรือเป็น AIDS สามารถใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดได้ทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็น combined oral contraceptive pill, patch, vaginal ring, combined injection, progestogen only pill, DMPA, NET-EN, Implant, IUD (ตาราง 1, 2, 3) สำหรับ AIDS ที่ยังมีสุขภาพไม่ดีไม่ควรใส่ IUD แต่หากใส่อยู่แล้ว ไม่ต้องเอาออกแต่ต้องเฝ้าระวังเรื่องการติดเชื้อ

ตารางที่ 1. Classifications for combined hormonal contraceptives, including pill, patch, ring, injection

COCs, P, R, CICs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.					
CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation				CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	COC	P	R	CIC	
COC = combined oral contraceptives P = combined contraceptive patch R = combined contraceptive vaginal ring CIC = combined injectable contraceptives					
HIV/AIDS					
HIGH RISK OF HIV	1	1	1	1	Evidence: The balance of the evidence suggests no association between oral contraceptive use and HIV acquisition, although studies conducted among higher-risk populations have reported inconsistent findings.(398-436)
HIV INFECTED	1	1	1	1	Evidence: Most studies suggest no increased risk of HIV disease progression with hormonal contraceptive use, as measured by changes in CD4 cell count, viral load or survival. Studies observing that women with HIV who use hormonal contraception have increased risks of acquiring STIs are generally consistent with reports among uninfected women. One direct study found no association between hormonal contraceptive use and an increased risk of HIV transmission to uninfected partners; several indirect studies reported mixed results regarding whether hormonal contraception is associated with an increased risk of HIV-1 DNA or RNA shedding from the genital tract. (437-454)
AIDS	1	1	1	1	Clarification: Because there may be drug interactions between hormonal contraceptives and antiretroviral (ARV) therapy, refer to the section on drug interactions.
Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed. World Health Organization 2010					

ตารางที่ 2. Classifications for progestogen only contraceptives, including pill, DMPA/NET-EN, implant

POCs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.

CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	POP	D/NE	LNG/ETG	
	POP = progestogen-only pills LNG/ETG = levonorgestrel and etonogestrel implants D/NE = depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) / norethisterone enantate (NET-EN)			
HIV/AIDS				
HIGH RISK OF HIV	1	1	1	Evidence: The balance of the evidence suggests no association between POC use and HIV acquisition, although studies of DMPA use conducted among higher-risk populations have reported inconsistent findings.(149-173)
HIV-INFECTED	1	1	1	Evidence: Most studies suggest no increased risk of HIV disease progression with hormonal contraceptive use, as measured by changes in CD4 cell count, viral load or survival. Studies observing that women with HIV who use hormonal contraception have increased risks of acquiring STIs are generally consistent with reports among uninfected women. One direct study found no association between hormonal contraceptive use and an increased risk of HIV transmission to uninfected partners; several indirect studies reported mixed results regarding whether hormonal contraception is associated with an increased risk of HIV-1 DNA or RNA shedding from the genital tract.(174-191)
AIDS	1	1	1	Clarification: Because there may be drug interactions between hormonal contraceptives and ARV therapy, refer to the section on drug interactions.

Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed. World Health Organization 2010

ตารางที่ 3. Classifications for IUD including copper and levonorgestrel IUD

IUDs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.					
CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation				CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	Cu-IUD		LNG-IUD		
Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)					
HIV/AIDS					
HIGH RISK OF HIV	I	C	I	C	Evidence: Among women at risk for HIV, copper IUD use did not increase risk of HIV acquisition.(100-110)
	2	2	2	2	
HIV-INFECTED	I	C	I	C	Evidence: Among IUD users, limited evidence shows no increased risk of overall complications or infectious complications when comparing HIV- infected with non-infected women. IUD use did not adversely affect progression of HIV when compared to hormonal contraceptive use among HIV-infected women. Furthermore, IUD use among HIV-infected women was not associated with increased risk of transmission to sexual partners.(111-119)
	2	2	2	2	
AIDS	3	2	3	2	Clarification for continuation: IUD users with AIDS should be closely monitored for pelvic infection.
Clinically well on ARV therapy	2	2	2	2	
Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed. World Health Organization 2010					

Do ARV have effects on pharmacokinetics of hormonal contraceptives?

เนื่องจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีบางรายอาจกำลังรับประทานยาต้านไวรัส จึงต้องคำนึงถึงการคุมกำเนิดกับสิ่งต่อไปนี้ได้แก่

Drug Interactions ระหว่างยาต้านไวรัส กับ ฮอร์โมนคุมกำเนิด (ตารางที่ 4-7) มีความกังวลว่ายาต้านไวรัสจะไปมีผลต่อระดับsteroid hormone ทำให้ลดประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด หรือ เพิ่มผลข้างเคียง ฮอร์โมนในยาคุมกำเนิดจะถูกmetabolize โดยการ conjugate ด้วยวิธี glucuronidation และ sulfonation และผ่านทาง cytochrome P450 enzymes ยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors (PIs) และ nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ไปเหนี่ยวนำหรือยับยั้งทำให้มีผลต่อระดับ steroid hormone แต่ในทางคลินิกยังไม่ชัดเจน ในบางครั้งอาจต้องใช้วิธีคุมกำเนิดมากกว่า 1 วิธีหรือเปลี่ยนวิธีคุมกำเนิด

Fosamprenavir (FPV) ถูกmetabolizeเป็น amprenavir (APV) จะลดความเข้มข้นของยา หากใช้ร่วมกับฮอร์โมนคุมกำเนิด จึงต้องมี boosted ritronavir ร่วมด้วย

สำหรับnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), CCR5 antagonist และ integrase inhibitor interactions ไม่มีปฏิกิริยากับยาคุมกำเนิด

ไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัยหรือประสิทธิผลในการคุมกำเนิดหากลดขนาดยาคุมเพื่อลดปฏิกิริยาระหว่างยา

หากใช้ยาคุมกำเนิดควรใช้ยาคุมที่มี ethinyl estradiol (EE) อย่างน้อย 30 µg ยังต้องการการศึกษาขนาดยาฮอร์โมนที่จะมีความปลอดภัย มีประสิทธิภาพ และไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยาฮอร์โมนคุมกำเนิดและยาต้านไวรัส

และยังมีข้อมูลน้อยสำหรับ transdermal patch, intravaginal ring รวมถึง progestin ชนิดใหม่ ๆ น่าจะมีปฏิกิริยากับยาต้านไวรัส

สำหรับ DMPA ไม่มีหลักฐานถึงการลดประสิทธิผลเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านไวรัส

ตารางที่ 4. Drug interactions ระหว่าง antiretroviral agents และ hormonal contraceptives
Antiretroviral (ARV) drug Effect on drug levels Dosing recommendation/clinical comment

Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)		
	Oral ethinyl estradiol/norgestimate No effect on ethinyl estradiol concentrations: ↓ active metabolites of norgestimate (levonorgestrel AUC ↓83%; norelgestromin AUC ↓64%)	A reliable method of barrier contraception must be used in addition to hormonal contraceptives. EFV had no effect on ethinyl estradiol concentrations, but progestin levels (norelgestromin and levonorgestrel) were markedly decreased. No effect of ethinyl estradiol/norgestimate on EFV plasma concentrations was observed.
Efavirenz (EFV)	Implant: ↓ etonogestrel	A reliable method of barrier contraception must be used in addition to hormonal contraceptives. The interaction between etonogestrel and EFV has not been studied. Decreased exposure of etonogestrel may be expected. There have been postmarketing reports of contraceptive failure with etonogestrel in EFV-exposed patients.
	Levonorgestrel AUC ↓ 58%	Effectiveness of emergency postcoital contraception may be diminished
Etravirine (ETR)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 22% Norethindrone: no significant effect	No dosage adjustment necessary
Nevirapine (NVP)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 20% Norethindrone AUC ↓ 19%	Use alternative or additional methods
	DMPA: no significant change	No dosage adjustment needed
Ritonavir-(RTV-) boosted protease inhibitor (PI)		
Atazanavir/ritonavir (ATV/r)	↓ Ethinyl estradiol ↓ Norgestimate	Oral contraceptive should contain at least 35 mcg of ethinyl estradiol. Oral contraceptives containing progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied
Darunavir/ritonavir (DRV/r)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 44% Norethindrone AUC ↓ 14%	Use alternative or additional method
Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 37% Norethindrone AUC ↓ 34%	Use alternative or additional method
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 42% Norethindrone AUC ↓ 17%	Use alternative or additional method
Saquinavir/ritonavir (SQV/r)	↓ Ethinyl estradiol	Use alternative or additional method
Tipranavir/ritonavir (TPV/r)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 48% Norethindrone: No significant change	Use alternative or additional method
PI without RTV		
Atazanavir (ATV)	Ethinyl estradiol AUC ↑ 48% Norethindrone AUC ↑ 110%	Oral contraceptive should contain no more than 30 mcg of ethinyl estradiol or use alternative method. Oral contraceptives containing less than 25 mcg of ethinyl estradiol or progestins other than norethindrone or norgestimate have not been studied
Fosamprenavir (FPV)	With APV: ↑ ethinyl estradiol and ↓ norethindrone; ↓ APV 20%	Use alternative method
Indinavir (IDV)	Ethinyl estradiol AUC ↑ 25% Norethindrone AUC ↑ 26%	No dose adjustment
Nelfinavir (NFV)	Ethinyl estradiol AUC ↓ 47% Norethindrone AUC ↓ 18%	Use alternative or additional method
CCR5 antagonist		
Maraviroc (MVC)	No significant effect on ethinyl estradiol or levonorgestrel	Safe to use in combination

Key to Abbreviations: AUC: area under the curve. DMPA: depot medroxyprogesterone acetate

ตารางที่ 5. Drug interactions ระหว่าง antiretroviral agents และ combined hormonal contraceptives (COC, patch, ring, injection)

COCs, P, R, CICs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.					
CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation				CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	COC	P	R	CIC	
COC = combined oral contraceptives P = combined contraceptive patch R = combined contraceptive vaginal ring CIC = combined injectable contraceptives					
DRUG INTERACTIONS					
ANTIRETROVIRAL THERAPY					
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	1	1	1	1	Clarification: Antiretroviral drugs have the potential to either decrease or increase the bioavailability of steroid hormones in hormonal contraceptives. Limited data (summarized in Annex 1) suggest potential drug interactions between many antiretroviral drugs (particularly some NNRTIs and ritonavir-boosted protease inhibitors) and hormonal contraceptives. These interactions may alter the safety and effectiveness of both the hormonal contraceptive and the antiretroviral drug. Thus, if a woman on antiretroviral treatment decides to initiate or continue hormonal contraceptive use, the consistent use of condoms is recommended. This is both for preventing HIV transmission and to compensate for any possible reduction in the effectiveness of the hormonal contraceptive. When a COC is chosen, a preparation containing a minimum of 30 µg ethinylestradiol (EE) should be used.
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	2	2	2	2	
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3	3	3	3	

Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed. World Health Organization 2010

ARV อาจเพิ่มหรือลด bioavailability ของฮอร์โมน โดยเฉพาะยาบางตัวในกลุ่ม NNRTI และ PI boosted ritonavir หากลด bioavailability ของฮอร์โมน ต้องใช้ condom อย่างสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการแพร่โรค ช่วยเสริมการคุมกำเนิด หากเลือกใช้ยาคุมเม็ดต้องมี EE อย่างน้อย 30 µg

ตารางที่ 6. Drug interactions ระหว่าง antiretroviral agents และ progestogen only contraceptives (POP, DMPA/NET-EN, implant)

POCs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.				
CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	POP	D/NE	LNG/ETG	
POP = progestogen-only pills LNG/ETG = levonorgestrel and etonogestrel implants D/NE = depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) / norethisterone enantate (NET-EN)				
DRUG INTERACTIONS				
ANTIRETROVIRAL THERAPY				Clarification: Antiretroviral drugs have the potential to either decrease or increase the bioavailability of steroid hormones in hormonal contraceptives. Limited data (summarized in Annex 1) suggest potential drug interactions between many antiretroviral drugs (particularly some NNRTIs and ritonavir-boosted protease inhibitors) and hormonal contraceptives. These interactions may alter the safety and effectiveness of both the hormonal contraceptive and the antiretroviral drug. Thus, if a woman on antiretroviral treatment decides to initiate or continue hormonal contraceptive use, the consistent use of condoms is recommended. This is both for preventing HIV transmission and to compensate for any possible reduction in the effectiveness of the hormonal contraceptive.
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	1	DMPA=1 NET-EN=1	1	
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	2	DMPA=1 NET-EN=2	2	
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3	DMPA=1 NET-EN=2	2	
Medical eligibility criteria for contraceptive use – 4th ed. World Health Organization 2010				

ตารางที่ 7. Drug interactions ระหว่าง antiretroviral agents และ IUD

IUDs do not protect against STI/HIV. If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.

CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation		CLARIFICATIONS/EVIDENCE		
	Cu-IUD	LNG-IUD			
	Cu-IUD = copper-bearing IUD LNG-IUD = levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours)				
DRUG INTERACTIONS					
ANTIRETROVIRAL THERAPY	I	C	I	C	Clarification: There is no known interaction between antiretroviral therapy and IUD use. However, AIDS as a condition is classified as Category 3 for insertion and Category 2 for continuation unless the woman is clinically well on antiretroviral therapy, in which case both insertion and continuation are classified as Category 2 (see HIV/AIDS condition).
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	2/3	2	2/3	2	
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	2/3	2	2/3	2	
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	2/3	2	2/3	2	
ANTICONVULSANT THERAPY					Evidence: Limited evidence suggests that use of certain anticonvulsants does not interfere with the contraceptive effectiveness of the LNG-IUD.(122)
a) Certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine)	1		1		
b) Lamotrigine	1		1		Evidence: No drug interactions have been reported among women with epilepsy taking lamotrigine and using the LNG-IUD.(123)
ANTIMICROBIAL THERAPY					Evidence: Rifampicin or rifabutin therapy: One cross-sectional survey found that rifabutin had no impact on the effectiveness of LNG-IUD.(122)
a) Broad-spectrum antibiotics	1		1		
b) Antifungals	1		1		
c) Antiparasitics	1		1		
d) Rifampicin or rifabutin therapy	1		1		

ในรายที่ไม่ต้องการมีบุตรอีกสามารถทำหมันได้ทั้งชาย หรือหญิง และทุกวิธีของการคุมกำเนิด ต้องเป็น Dual method คือใช้วิธีคุมกำเนิดที่เชื่อถือได้ร่วมกับ ถุงยางชายหรือหญิงเสมอ และห้ามใช้ spermicides และหรือร่วมกับ diaphragm (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8. Drug interactions ระหว่าง antiretroviral agents และ barrier method

If there is risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraceptive method. Male latex condoms are proven to protect against STI/HIV.				
CONDITION * additional comments at end of table	CATEGORY I = initiation, C = continuation			CLARIFICATIONS/EVIDENCE
	C	S	D	
C = male latex condoms, male polyurethane condoms, female condoms S = spermicide D = diaphragm (with spermicide), cervical cap				
Women with conditions which make pregnancy an unacceptable risk should be advised that barrier methods for pregnancy prevention may not be appropriate for those who cannot use them consistently and correctly because of their relatively higher typical-use failure rates.				
DRUG INTERACTIONS				
ANTIRETROVIRAL THERAPY				
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	1	3	3	Clarification: There is no known drug interaction between ARV therapy and barrier method use. However, HIV infection and AIDS as conditions are classified as Category 3 for spermicides and diaphragms (see HIV/AIDS condition above.)
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	1	3	3	
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	1	3	3	

สรุป

ผู้ที่มีความเสี่ยง ผู้ที่ติดเชื้อ หรือเป็นเอดส์ สามารถใช้ฮอร์โมนคุมกำเนิดได้ทุกวิธี ยกเว้นในรายที่ใช้ยาต้านไวรัสต้องพิจารณา ถึง drug interaction ระหว่าง ยากับฮอร์โมนคุมกำเนิด หากใช้ยาคุมกำเนิดต้องมี EEอย่างน้อย 30 µg และต้องใช้ condom เสมอในทุกวิธีที่คุมกำเนิด เพื่อป้องกันการติดเชื้อ โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เชื้อดื้อยา และเสริมการคุมกำเนิด

CONDITION	COC	CIC	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ ETG Implants	Cu-IUD	LNG-IUD
I = initiation, C = continuation, BF = breastfeeding, NA = not applicable								
HIV/AIDS								
							I C	I C
HIGH RISK OF HIV	1	1	1	1	1	1	2 2	2 2
HIV-INFECTED	1	1	1	1	1	1	2 2	2 2
AIDS	1 [†]	1 [†]	1 [†]	1 [†]	1 [†]	1 [†]	3 2 [†]	3 2 [†]
Clinically well on ARV therapy	If on treatment, see DRUG INTERACTIONS section						2 2	2 2

CONDITION	COC	CIC	P/R	POP	DMPA NET-EN	LNG/ ETG Implants	Cu-IUD	LNG-IUD
I = initiation, C = continuation, BF = breastfeeding, NA = not applicable								
DRUG INTERACTIONS								
ANTIRETROVIRAL THERAPY (SEE ANNEX 1)							I C	I C
a) Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	1 [†]	1	1	1	DMPA=1 NET-EN=1	1	2/3 [†] 2 [†]	2/3 [†] 2 [†]
b) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	2 [†]	2 [†]	2 [†]	2 [†]	DMPA=1 NET-EN=2 [†]	2 [†]	2/3 [†] 2 [†]	2/3 [†] 2 [†]
c) Ritonavir-boosted protease inhibitors	3 [†]	3 [†]	3 [†]	3 [†]	DMPA=1 NET-EN=2 [†]	2 [†]	2/3 [†] 2 [†]	2/3 [†] 2 [†]
ANTICONSULSANT THERAPY								
a) Certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine)	3 [†]	2	3 [†]	3 [†]	DMPA=1 NET-EN=2 [†]	2 [†]	1	1
b) Lamotrigine	3 [†]	3	3	1	1	1	1	1
ANTIMICROBIAL THERAPY								
a) Broad-spectrum antibiotics	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Antifungals	1	1	1	1	1	1	1	1
c) Antiparasitics	1	1	1	1	1	1	1	1
d) Rifampicin or rifabutin therapy	3 [†]	2 [†]	3 [†]	3 [†]	DMPA=1 NET-EN=2 [†]	2 [†]	1	1

บรรณานุกรม

1. CDC. Condom fact sheet in brief. Available at http://www.cdc.gov/condomeffectiveness/docs/Condom_fact_Sheet_in_Brief.pdf.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "U. S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010" MMWR 2010;59(4):1-86.

3. Cejtin HE, Jacobson L, Springer G, Watts DH, Levine A, Greenblatt R, et al. Effect of hormonal contraceptive use on plasma HIV-1-RNA levels among HIV-infected women. *AIDS* 2003;17:1702-4.
4. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cejtin H, Bacon M, et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol* 2005;161:881-90.
5. Clark RA, Kissinger P, Williams T. Contraceptive and sexually transmitted diseases protection among adult and adolescent women infected with human immunodeficiency virus. *Int J STD AIDS* 1996;7:439-42.
6. Clark RA, Theall KP, Amedee AM, Dumestre J, Wenthold L, Kissinger PJ. Lack of association between genital tract HIV-1 RNA shedding and hormonal contraceptive use in a cohort of Louisiana women. *Sex Transm Dis* 2007;34:870-2.
7. Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM, Hensel M, Emonyi W, Holmes KK, et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 1993;269:2860-4.
8. Day S, Graham SM, Masese LN, Richardson BA, Kiarie JN, Jaoko W, et al. A prospective cohort study of the effect of depot medroxyprogesterone acetate on detection of plasma and cervical HIV-1 in women initiating and continuing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66:452-6.
9. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13(2):123-32.
10. Heffron R, Donnell D, Rees H, Celum C, Mugo N, Were E, et al. Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):19-26.
11. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(3 suppl):21-35.
12. Lavreys L, Chohan V, Overbaugh J, Hassan W, McClelland RS, Kreiss J et al. Hormonal contraception and risk of cervical infections among HIV-1-seropositive Kenyan women. *AIDS* 2004;18:2179-84.
13. Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Sinei SK, Weiner DH, Kwok C, Kokonya D. Is the intrauterine device appropriate contraception for HIV-1-infected women? *BJOG*. 2001;108(8):784-90.
14. Morrison CS, Richardson BA, Mmiro F, Chipato T, Celentano DD, Luoto J, et al. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS* 2007;21:85-95.
15. Morrison CS, Chen PL, Nankya I, Rinaldi A, Van Der Pol B, Ma YR, et al. Hormonal contraceptive use and HIV disease progression among women in Uganda and Zimbabwe," *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(2):157-64.

16. Mohllajee AP, Curtis KM, Flanagan RG, Rinehart W, Gaffield ML, Peterson HB. Keeping up with evidence a new system for WHO's evidence-based family planning guidance. *Am J Prev Med* 2005;28:483-90.
17. Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. *AIDS* 2013;27:787-94.
18. Polis CB, Curtis KM. Use of hormonal contraceptives and HIV acquisition in women: a systematic review of the epidemiological evidence. *Lancet Infect Dis* 2013;13:797-808.
19. Polis CB, Wawer MJ, Kiwanuka N, Laeyendecker O, Kagaayi J, Lutalo T, et al. Effect of hormonal contraceptive use on HIV progression in female HIV seroconverters in Rakai, Uganda. *AIDS* 2010;24(12):1937-44.
20. Ralph LJ, McCoy SI, Shiu K, Padian NS. Hormonal contraceptive use and women's risk of HIV acquisition: a meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* 2015;15(2):181-9.
21. Richardson BA, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Sinei SK, Overbaugh J, Panteleeff DD, et al. Effect of intrauterine device use on cervical shedding of HIV-1 DNA," *AIDS* 1999;13(15):2091-7.
22. Sinei SK, Morrison CS, Sekadde-Kigundu C, Allen M, Kokonya D. Complications of use of intrauterine devices among HIV-1-infected women. *Lancet* 1998;351(9111):1238-41.
23. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):144e1-8.
24. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
25. Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, El-Sadr W, Abrams EJ, Stringer JS. Hormonal Contraception and HIV Disease Progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS* 2009; 23 Suppl 1:S69-77.
26. Tseng A, Hills-Niemenen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013;9(5):559-72.
27. Taneepanichskul S, Intaraprasert S, Phuapradit W, Chaturachinda K. Use of Norplant implants in asymptomatic HIV-1 infected women. *Contraception* 1997;55:205-7.
28. Taneepanichskul S, Tanprasertkul C. Use of Norplant implants in the immediate postpartum period among asymptomatic HIV-1-positive mothers. *Contraception* 2001;64:39-41.
29. Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, Reilly M, Panteleeff DD, Mandalia K, et al. The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS* 2004;18(2):205-9.

31. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2009.
Available at
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html.
32. World Health Organization, “Hormonal contraception and HIV: technical Statement,” 2012, http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_RHR_12.08_eng.pdf.



HIV in Pregnancy

Surasith Chaithongwongwatthana, MD, MSc

Division of Infectious Diseases
Department of Obstetrics & Gynecology
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Outline



- **Epidemiology**
- **Elimination of MTCT of HIV**
 - What's known & what's new?
- **Thai Guidelines 2014**
 - Antiretroviral Rx in pregnant women
 - Antiretroviral prophylaxis in infants
 - Early infant diagnosis

In 2013, an estimated 1.5 million women living with HIV gave birth, virtually unchanged from 2009.

Globally, 3.2 million children under 15 were living with HIV in 2013, comprising 9.1% of all people living with HIV.

240 000 children worldwide acquired HIV in 2013: one new infection every two minutes.

Source: UNAIDS



Thailand, 2013

~460,000 people were living with HIV

- **33% reduction since 2000**

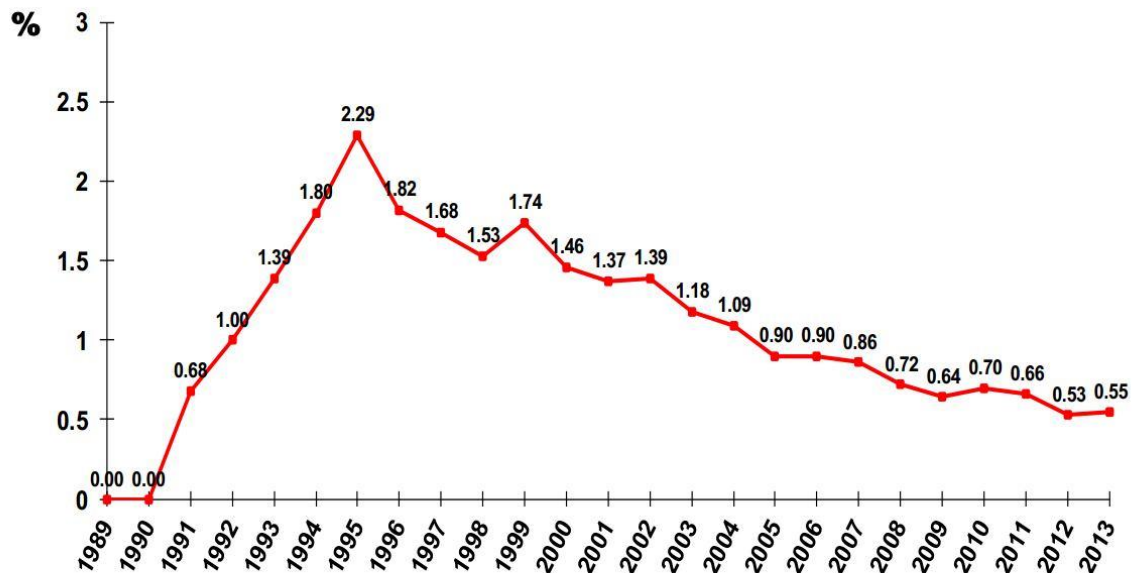
~8,256 new HIV infections

- **71% reduction from 2000**

~21,000 people died of AIDS-related causes

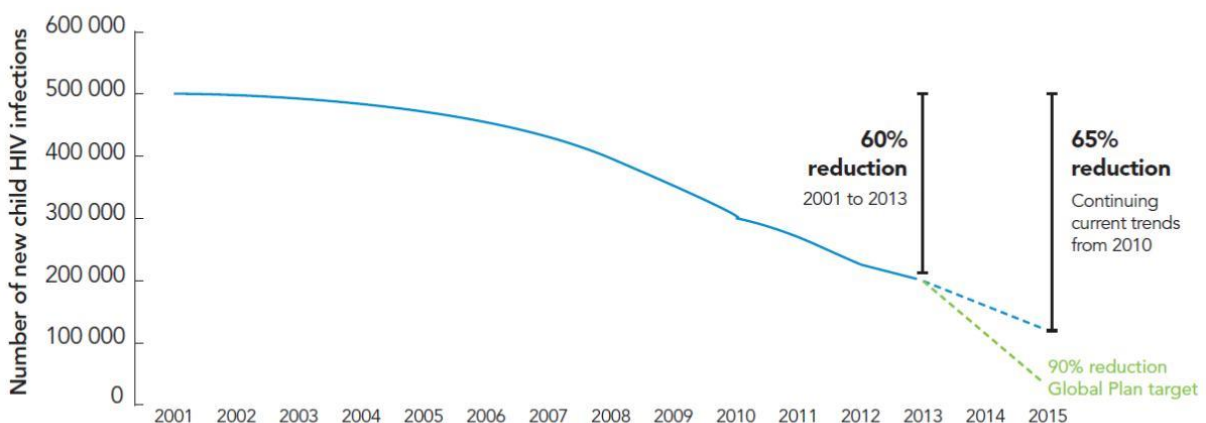
- **62% reduction since 2000**

Prevalence of HIV Thai Pregnant Women, 1989-2013

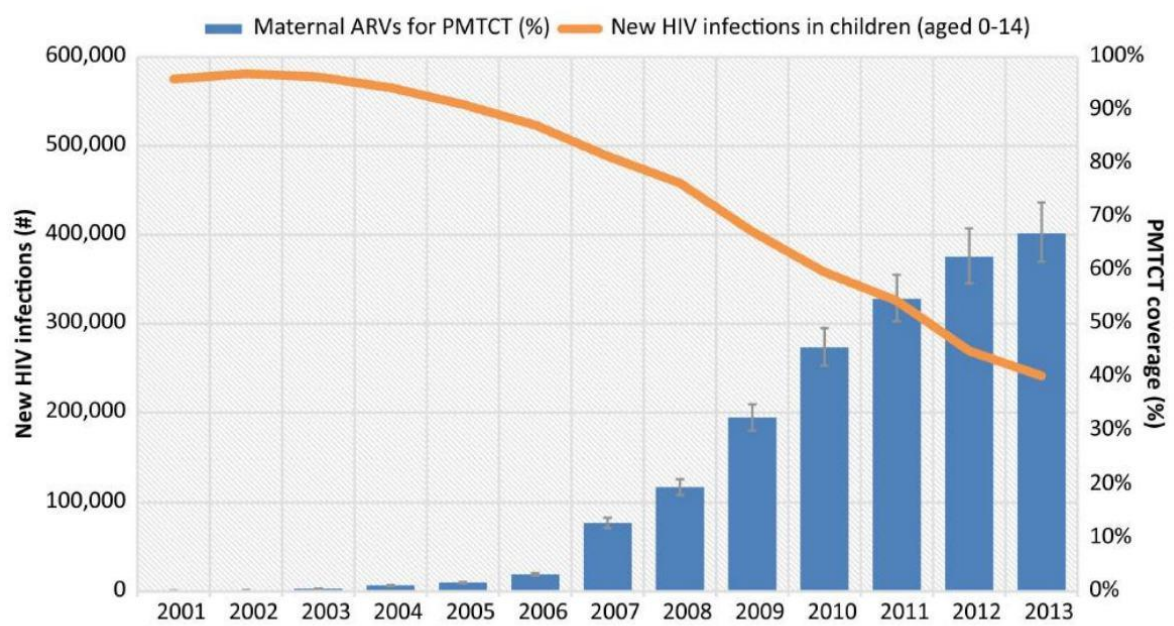
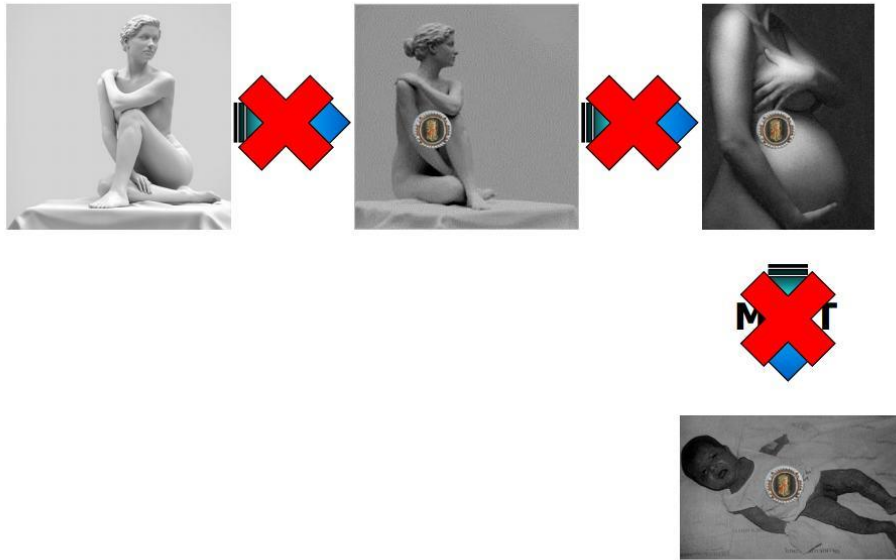


Source: Sentinel Surveillance, Bureau of Epidemiology, Department of Diseases Control, Ministry of Public Health

Number of new child HIV infections globally, 2005–2013, and projected targets

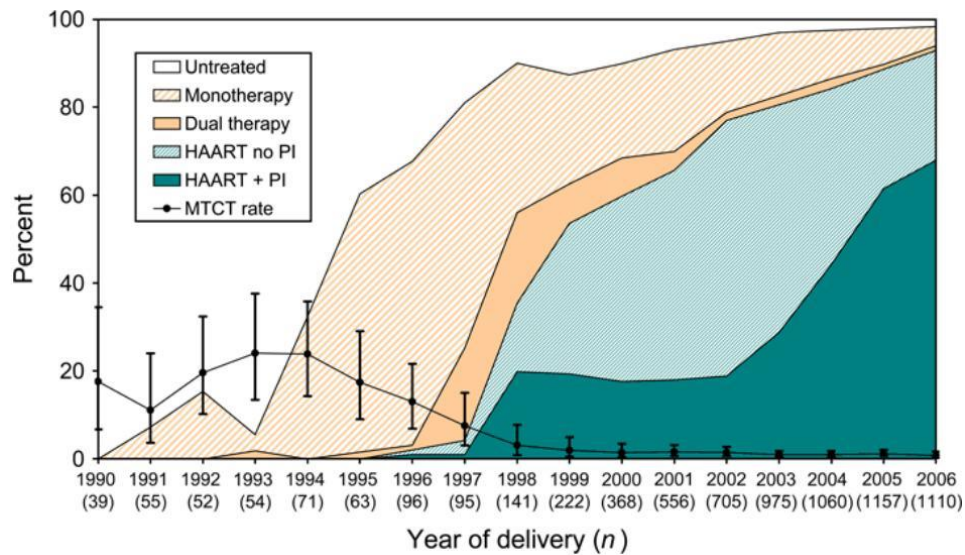


Source: UNAIDS 2013 estimates.



Prendergast AJ, et al. Arch Dis Child 2015;100(Suppl 1):s48.

MTCT of HIV UK & Ireland, 1990–2006



Townsend CL, et al. BJOG 2008;115:1078.

MTCT rates in diagnosed women, UK & Ireland 2000-2011

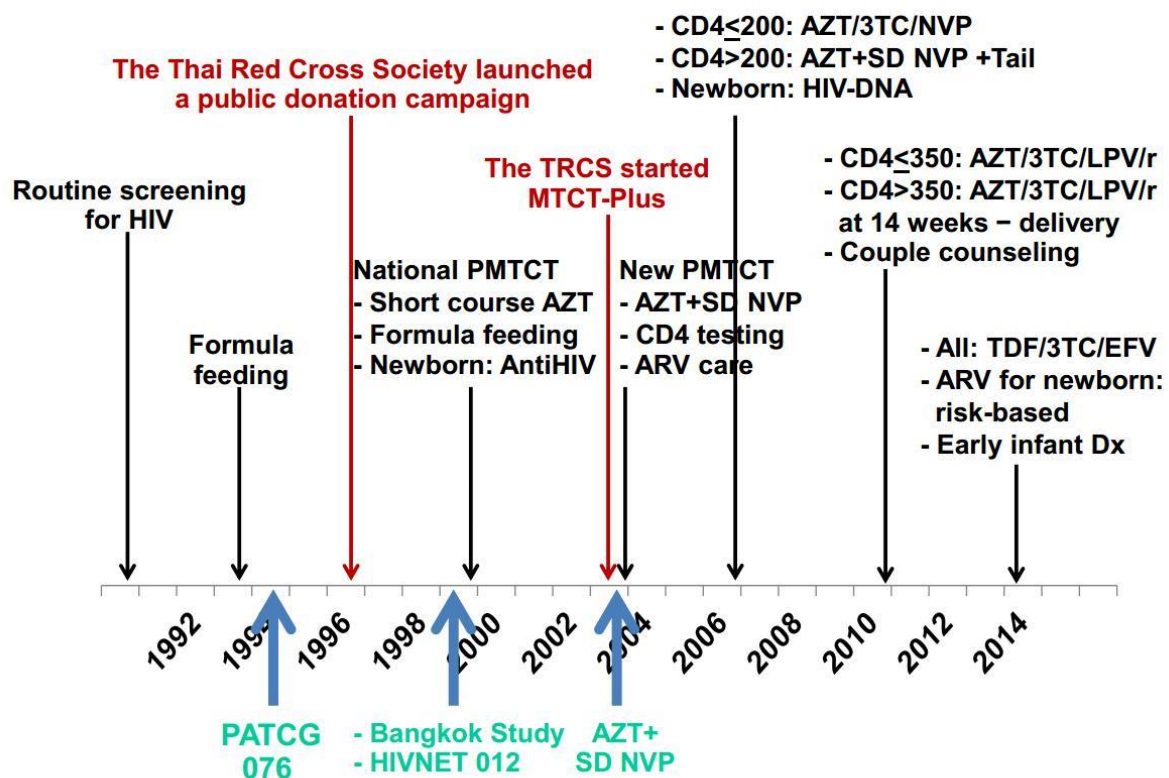


Stevens J, et al. J Infect 2014;69 (Suppl 1):S56.

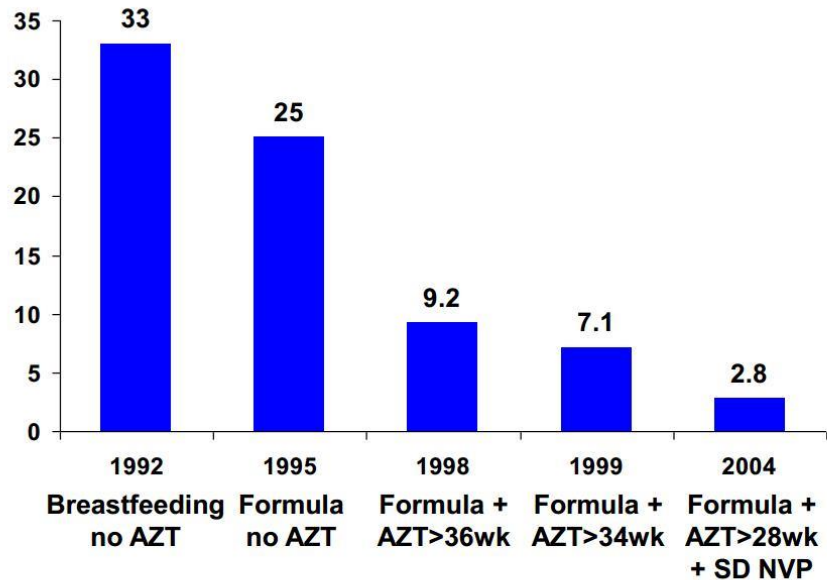
MTCT of HIV UK & Ireland 2007–2011

	Total	Infected	
	<i>N</i>	<i>n</i>	%
All births			
Antiretroviral therapy (<i>n</i> = 5652)			
Untreated	54	4	7.4
Zidovudine alone	134	0	0
Two antiretroviral drugs	23	0	0
cART	5442	25	0.46
Births to women on cART (<i>n</i> = 5442)			
cART drug class (<i>n</i> = 5442)			
NRTI only	73	1	1.4
NNRTI-based	1230	2	0.16
PI-based	3900	21	0.54
PI and NNRTI	239	1	0.42
HIV RNA viral load (<i>n</i> = 4783)			
<50	3859	2	0.05
50–399	655	7	1.1
400–999	104	2	1.9
1000–9999	100	3	3.0
≥10 000	65	6	9.2

Townsend CL, et al. AIDS 2014;28:1049.

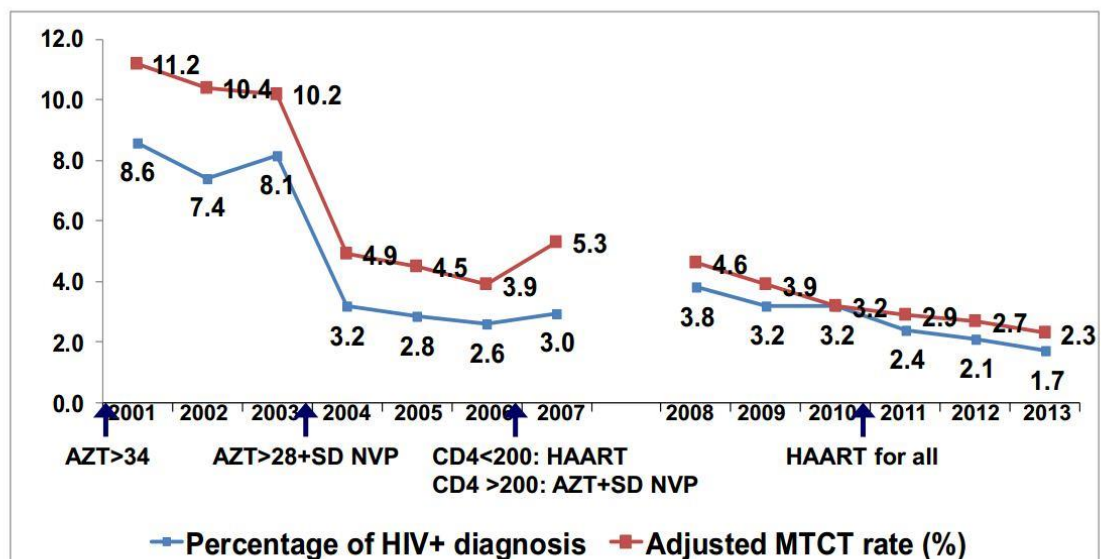


Rates of MTCT of HIV from Studies in Thailand



MTCT of HIV Thailand, 2001-2013

Perinatal HIV Outcome Monitoring System
14 sentinel provinces, 2001-2007



Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000–2010

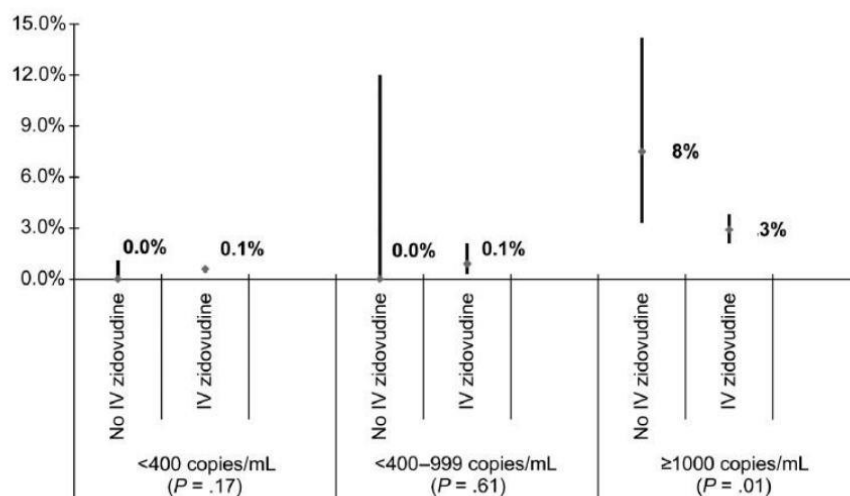
TABLE 1
Mother-to-child HIV transmission in women receiving cART, 2000–2010

Variable	(1) Vaginal delivery			(2) Elective cesarean			P value (1) vs (2)	
	N	%	n	N	%	n		
Term deliveries (≥37 wk)	According to VL categories, copies/mL ^a							
	≥10,000	25	4.0	(1)	113	5.3	(6)	1.00
	1000-10,000	52	1.9	(1)	160	0.6	(1)	.43
	400-1000	37	0.0	(0)	100	0.0	(0)	NA
	50-400	307	1.0	(3)	400	1.0	(4)	1.00
	<50	1880	0.3	(6)	1195	0.3	(3)	1.00
Preterm deliveries (<37 wk)	According to VL categories, copies/mL ^a							
	≥10,000	7	14.3	(1)	16	6.3	(1)	.53
	1000-10,000	11	0.0	(0)	24	0.0	(0)	NA
	400-1000	9	11.1	(1)	17	5.9	(1)	1.00
	50-400	39	2.6	(1)	56	1.8	(1)	1.00
	<50	189	0.5	(1)	143	0.0	(0)	1.00

cART, combination antiretroviral therapy; HIV, human immunodeficiency virus; NA, not appropriate; VL, viral load.

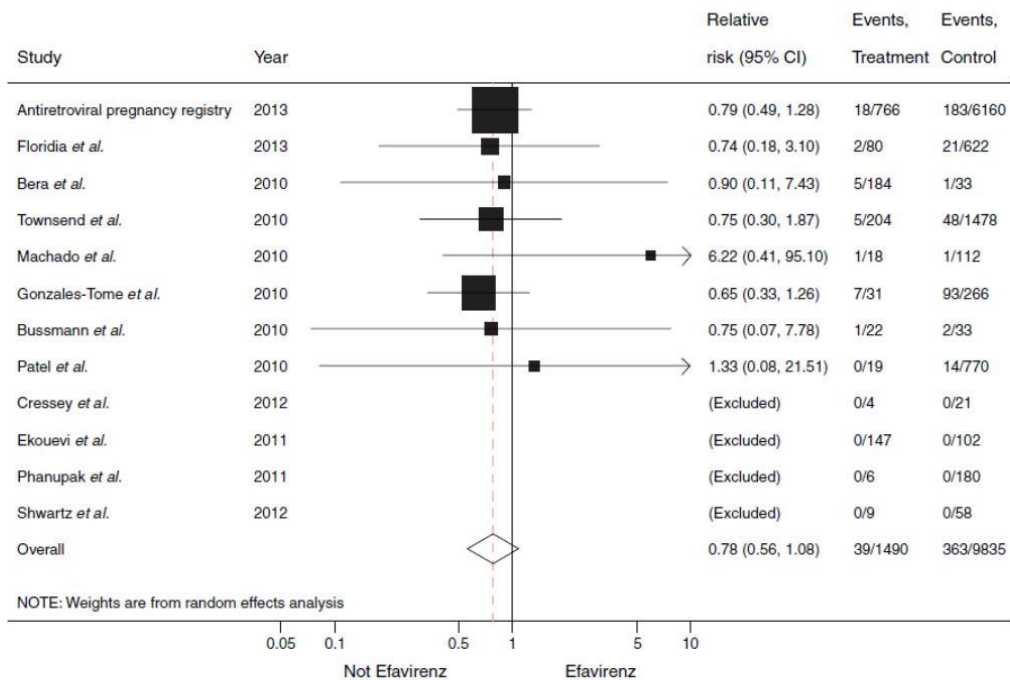
Briand N, et al. Am J Obstet Gynecol 2013;209:335.

Is Intrapartum Intravenous Zidovudine for Prevention of Mother-to-Child HIV-1 Transmission Still Useful in the Combination Antiretroviral Therapy Era?



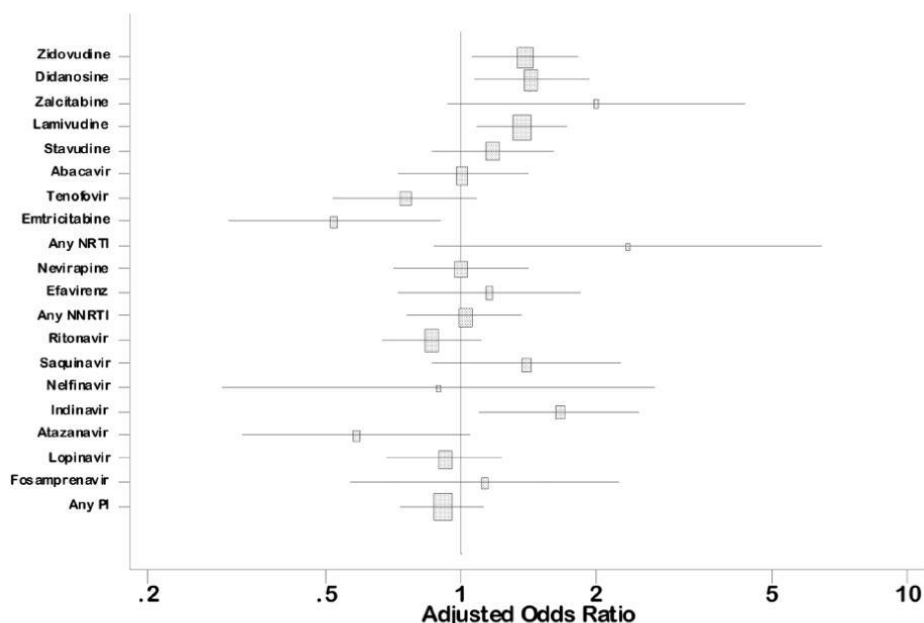
Briand N, et al. Clin Infect Dis 2013;57:903.

Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis



Ford N, et al. AIDS 2014;28(Suppl 2):S123.

Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11)



Sibiude J, et al. PLoS Med 2014;11:e1001635.

Congenital Anomalies and In Utero Antiretroviral Exposure in Human Immunodeficiency Virus-Exposed Uninfected Infants

Table 2. Association of First-Trimester Antiretroviral Exposure With Congenital Anomalies^a

	%	Defect Rate, No./Total No. (%)		Odds Ratio (95% CI)	
Variable	Exposed	Exposed	Unexposed	Unadjusted Model	Adjusted Model
Antiretroviral drug class					
Any antiretroviral	48.4	93/1219 (7.6)	76/1298 (5.9)	1.33 (0.97-1.82)	1.20 (0.87-1.67)
Highly active antiretroviral treatment	40.7	83/1025 (8.1)	86/1492 (5.8)	1.44 (1.05-1.97)	1.35 (0.98-1.87)
NNRTI	8.5	13/214 (6.1)	156/2303 (6.8)	0.89 (0.50-1.60)	0.97 (0.54-1.74)
NRTI	48.1	92/1211 (7.6)	77/1306 (5.9)	1.31 (0.96-1.80)	1.19 (0.86-1.65)
Protease inhibitor	35.2	75/887 (8.5)	94/1630 (5.8)	1.51 (1.10-2.07)	1.39 (1.00-1.92)

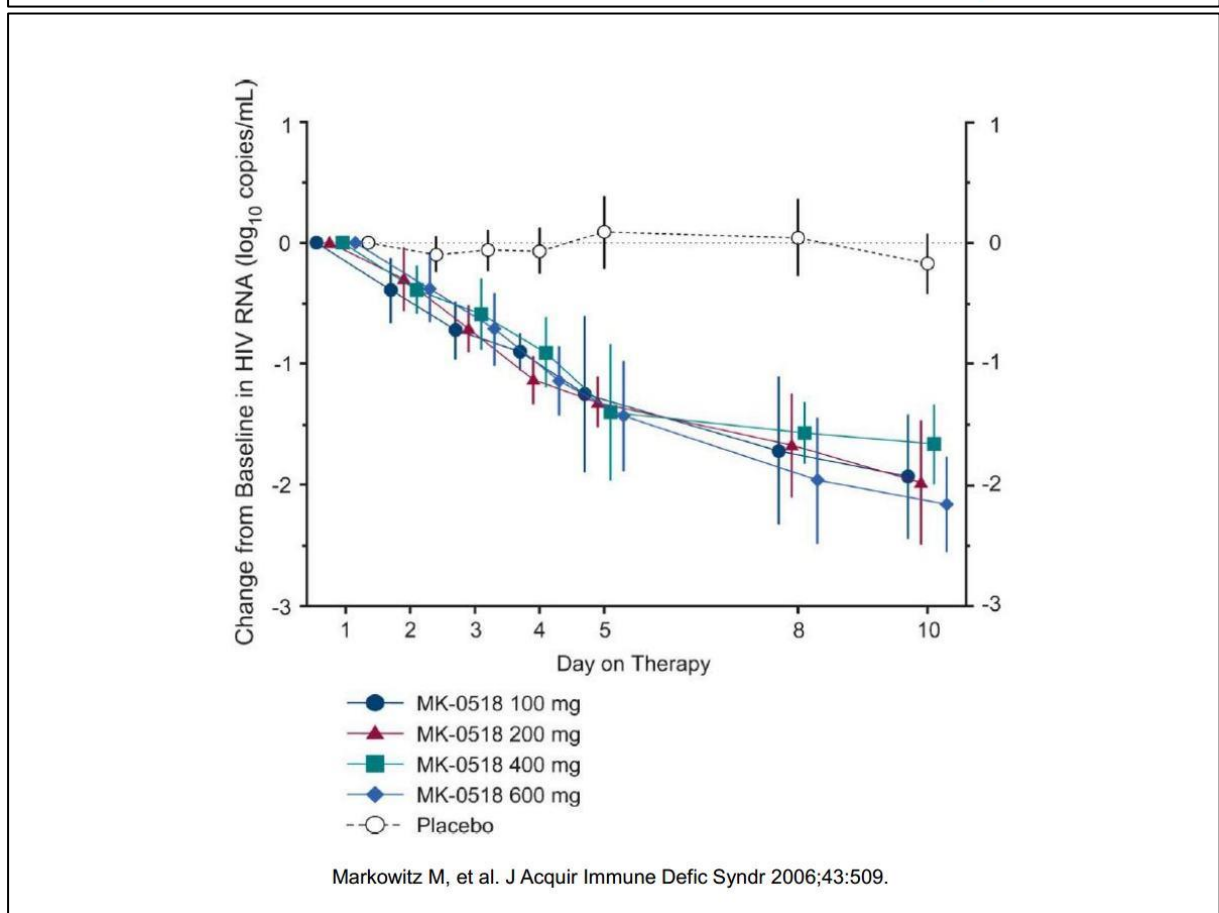
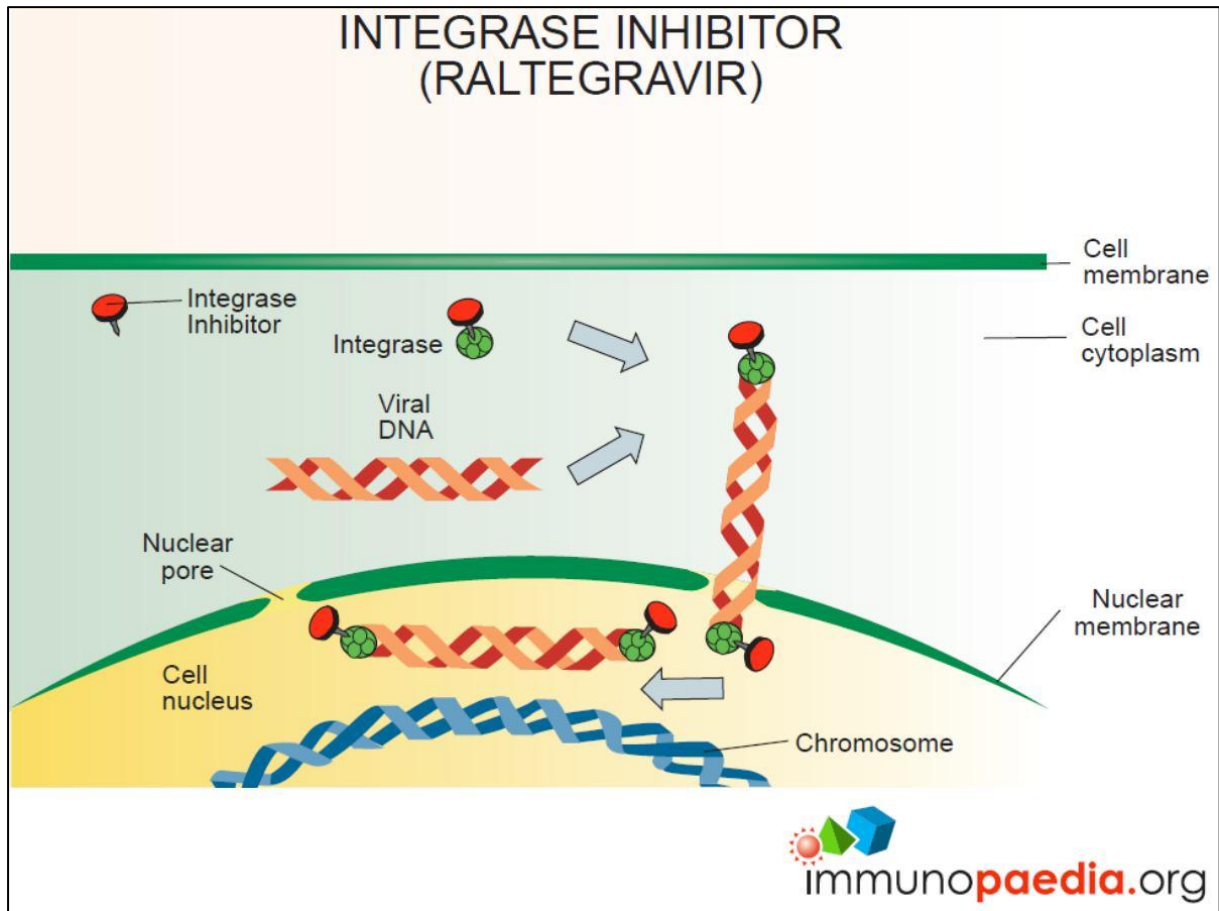
Williams PL, et al. JAMA Pediatr 2015;169:48.

THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY

Confidence Intervals for Birth Defects [1] – All Prospective Registry Cases with Follow-up Data Closed Through 31 July 2014

	Overall
Number of Live Births	16150
Number of Outcomes with at Least One Defect [1, 2]	460 (2.8%)
95% Confidence Intervals for Prevalence of Birth Defects for Exposures in:	
First Trimester	212/7383 (2.9%) 2.5% – 3.3%
Second/Third Trimester	246/8765 (2.8%) 2.5% – 3.2%
Any Trimester	460/16150 (2.8%) 2.6% – 3.1%
Risk of Defects for First Trimester Exposures Relative to Second/Third Trimester Exposures	1.02 (0.85, 1.23)

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Available from URL: www.APRRegistry.com.



Raltegravir Pharmacokinetics During Pregnancy

Watts DH, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2014;67:375.

Achieving rapid reduction of HIV-1 viral load in HIV-positive pregnant women close to term – an obstetric/medical emergency: a review of three cases

Adeyemo A, et al. Int J STD AIDS 2013;24:591.

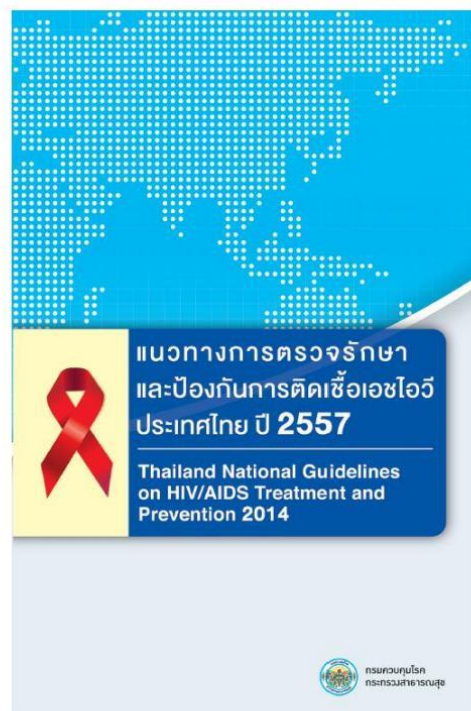
Use of raltegravir in a late presenter HIV-1 woman in advanced gestational age: case report and literature review

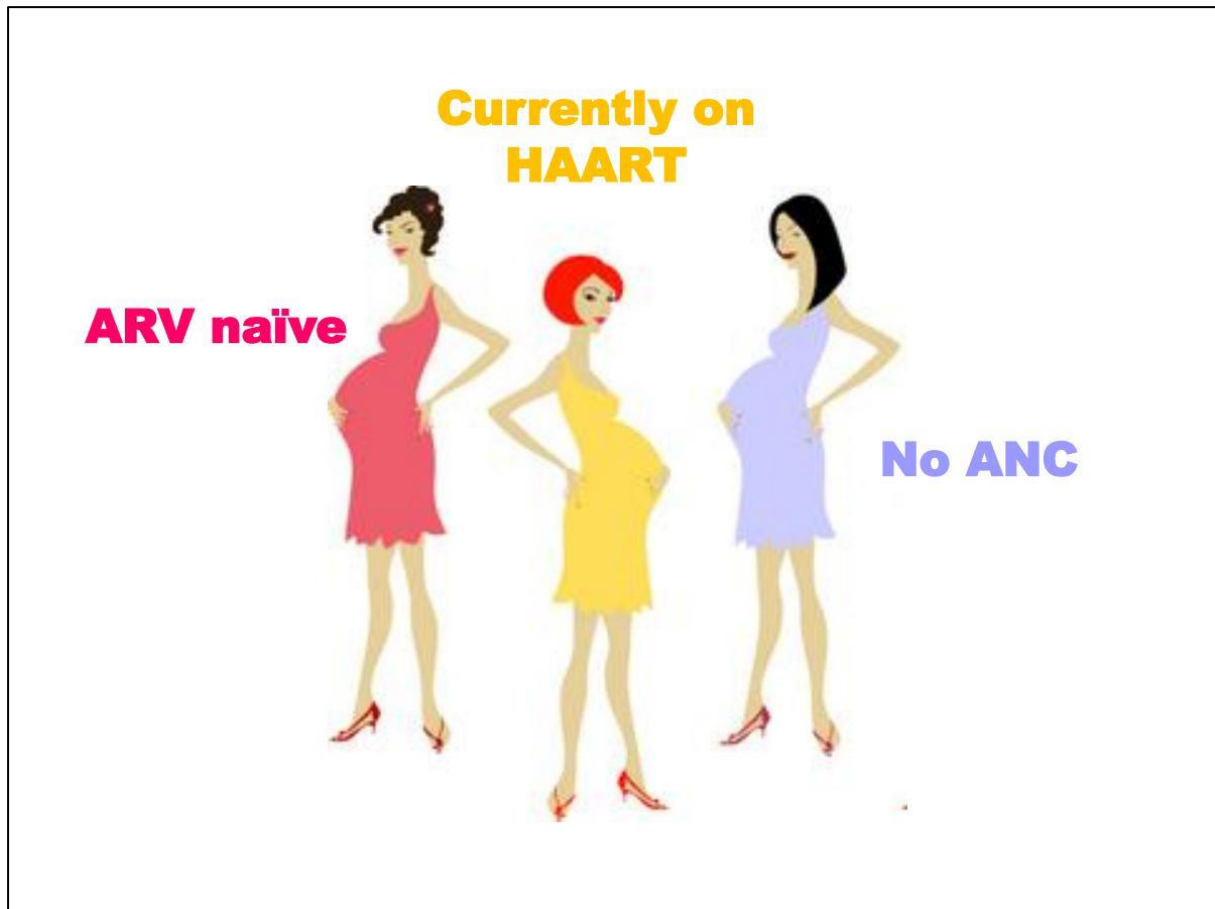
De Hoffer L, et al. J Chemother 2013;25:181.

HIV seroconversion in the third trimester of pregnancy: using raltegravir to prevent mother-to-child transmission

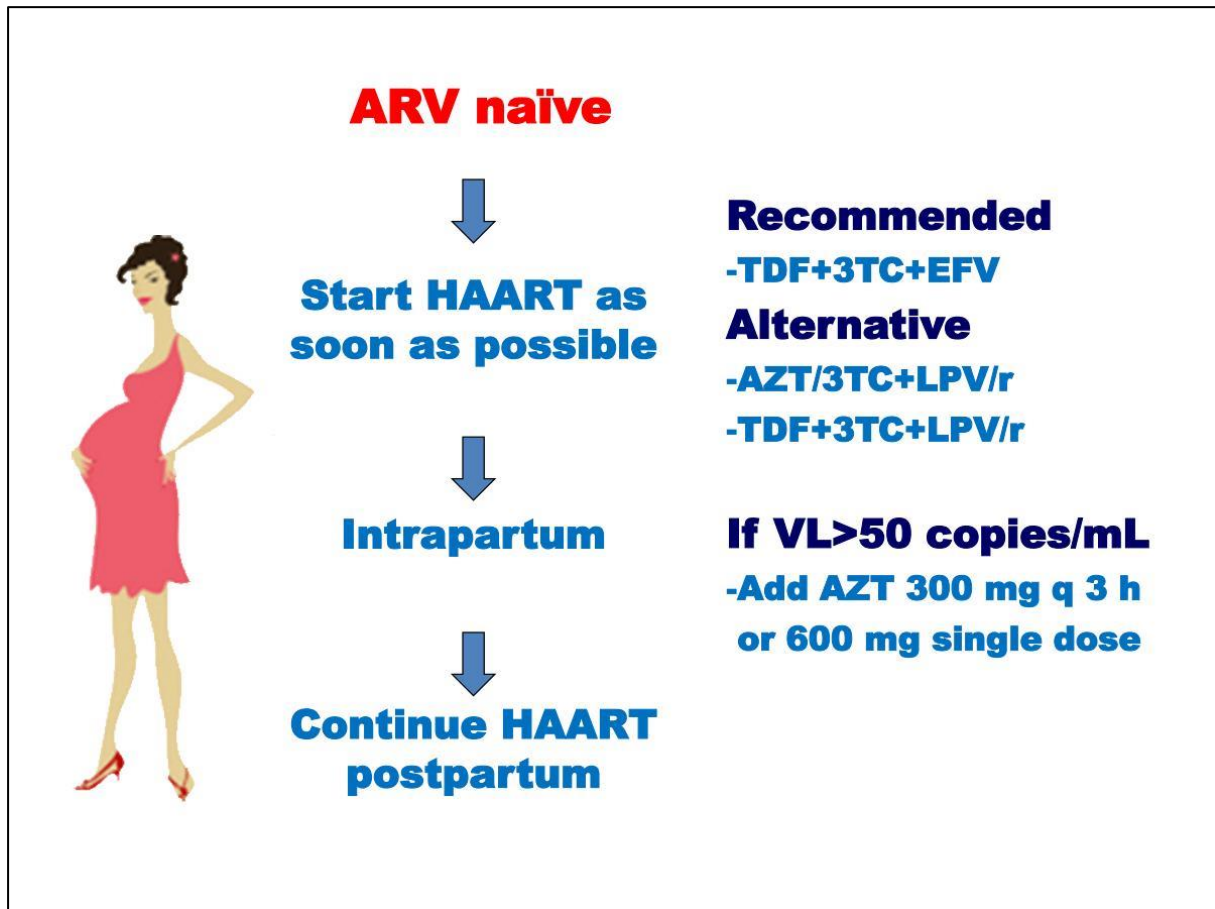
Hegazi A, et al. Int J STD AIDS 2013;24:245.

<http://thaiaidsociety.org/>





Antepartum	Intrapartum	Postpartum
กรณี 1 ไม่เคยได้รับยา HAART มาก่อน (เริ่มยาเร็วที่สุดไม่ทำอายุครรภ์เท่าใดโดยไม่ต้องรอผล CD4[®])		
สูตรแรกที่เหมาะสม : TDF (300 mg) + 3TC (300 mg) + EFV (600 mg) วันละครั้ง สูตรทางเลือก[†] : (AZT + 3TC) 1 เม็ด + LPV/r (200/50) 2 เม็ด ทุก 12 ชม. หรือ : TDF (300 mg) + 3TC (300 mg) วันละครั้ง + LPV/r (200/50) 2 เม็ด ทุก 12 ชม.	ให้ยาชนิดเดิม + AZT* 300 mg ทุก 3 ชม. หรือ 600 mg ครั้งเดียวจนคลอดเสร็จ	- ให้ยาต่อหลังคลอดในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย โดยต้องมั่นใจว่าผู้ติดเชื้อสมัครใจและสามารถกินยาได้ต่อเนื่องและสม่ำเสมอ เช่นเดียวกับที่แนะนำในแนวทางการรักษาของผู้ใหญ่ - เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกินยาได้ต่อเนื่องสม่ำเสมอ และไม่ได้เป็นกรณีที่ควรให้ยาต่อหลังคลอดเสมอ[‡] หากจำเป็นต้องหยุดยา ให้ปฏิบัติดังนี้ - หากได้ยา LPV/r-based HAART ก่อนคลอด พิจารณาหยุดยาทุกชนิดพร้อมกัน - หากได้ยา TDF + 3TC + EFV ก่อนคลอด ให้หยุด EFV ก่อน โดยให้ TDF + 3TC ต่ออีก 7-10 วัน



Before Starting ARV in Pregnant Women



- Document history of ARV use : consider resistance testing
- Discuss risks/benefits of Rx
- Develop strategy for long term evaluation & management
- Check kidney & liver function
- Evaluate readiness for maximum adherence

Laboratory Tests



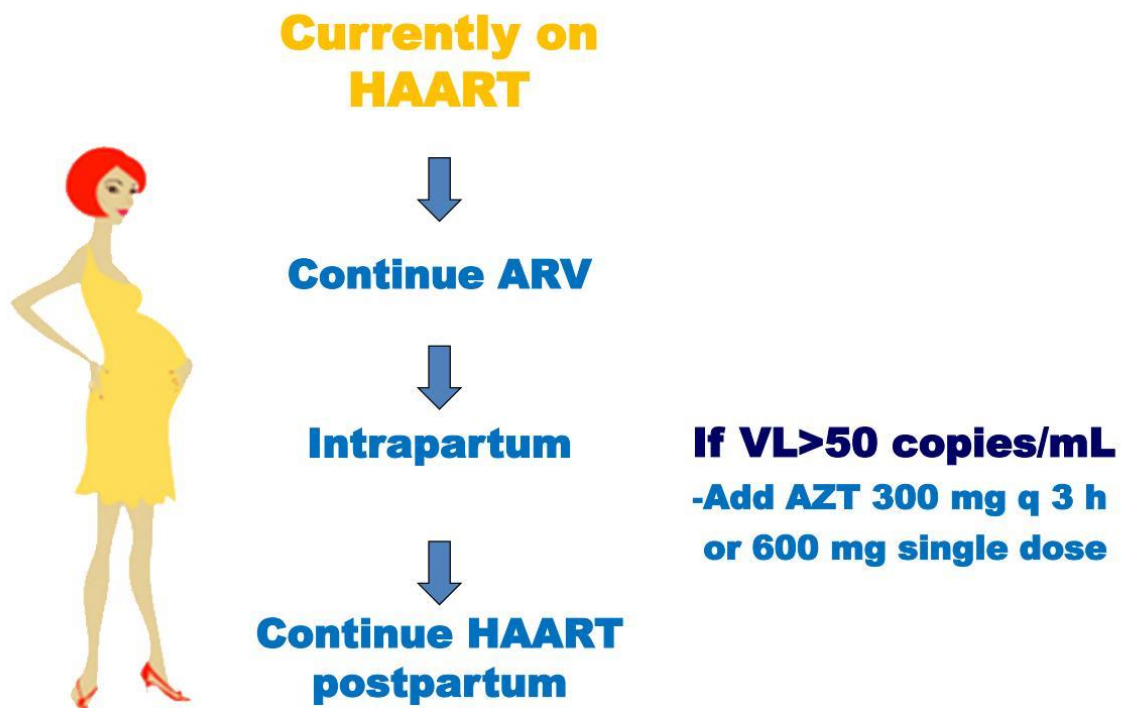
- **CD4 at initial visit & every 6 months**
- **Plasma VL at GA 36 weeks**
- **Monitor for ARV complications**
 - **CBC** at 4-8 weeks after AZT
 - **Cr** at 3 & 6 months after TDF
 - **GCT** at GA 24-28 weeks if use LPV/r

Stopping ARV



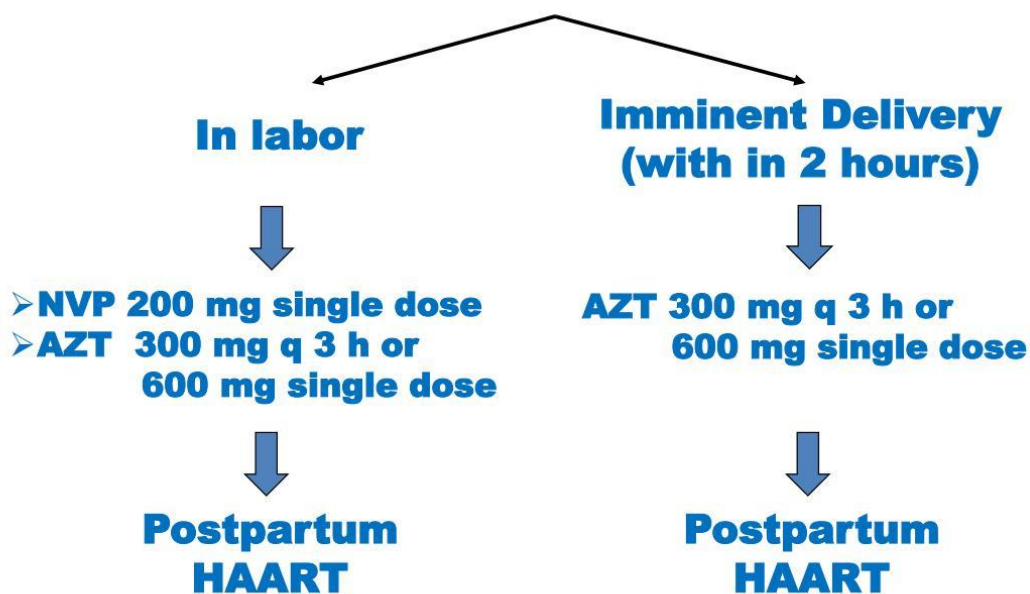
- **If discontinuation required**
 - ⇒ **Stop & reinitiate all drugs at the same time**
- **If on NNRTI-contained regimen (EFV)**
 - ⇒ **Continue others (TDF+3TC) for 7-10 days**

Antepartum	Intrapartum	Postpartum
กรณีที่ 2 เคยได้รับยา HAART มาก่อน		
ใช้สูตรที่ทำให้ระดับ VL < 50 copies/mL กรณีที่ใช้ EFV และอยู่ในช่วง ไตรมาสแรก สามารถใช้ยาสูตรเดิม ต่อได้	ให้ยาชนิดเดิม + AZT* 300 mg ทุก 3 ชม. หรือ 600 mg ครั้งเดียวจนคลอดเสร็จ	ให้ยาสูตรเดิมก่อนเปลี่ยนหรือปรับสูตรยาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่

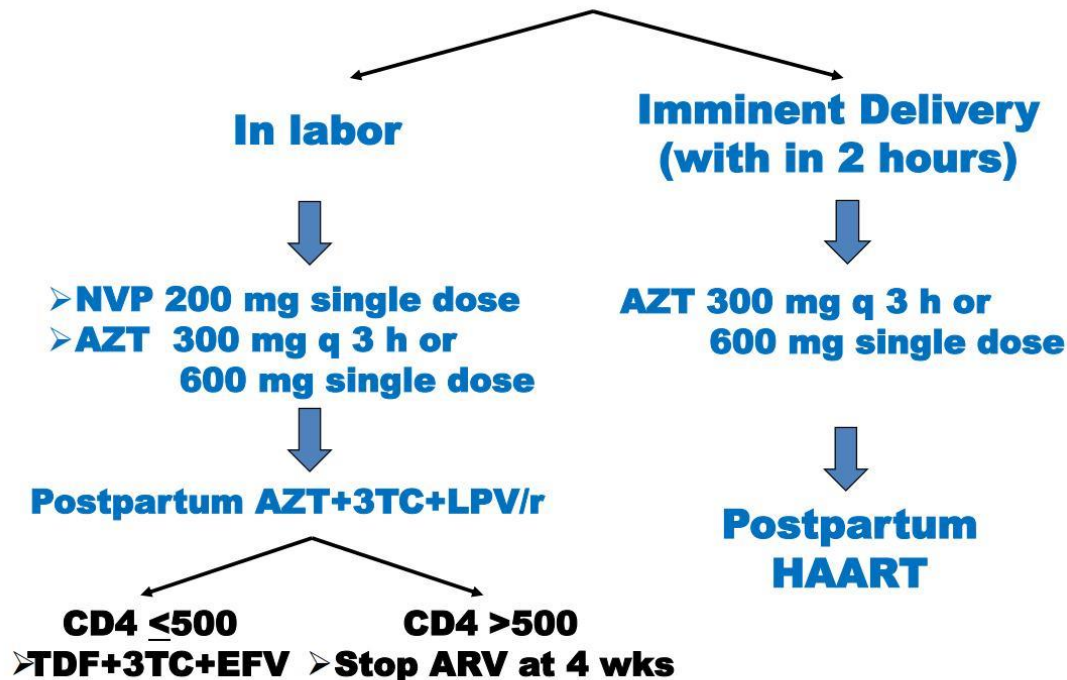


Antepartum	Intrapartum	Postpartum
กรณีที่ 3 ไม่ได้รับการฝากครรภ์ (No ANC)		
คาดว่าจะคลอดภายใน 2 ชม.	AZT 300 mg ทุก 3 ชม. หรือ 600 mg ครั้งเดียว	ให้สูตรยาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่
คาดว่าจะไม่น่าจะคลอดภายใน 2 ชม.	AZT 300 mg ทุก 3 ชม. หรือ 600 mg ครั้งเดียว + NVP 1 เม็ดช่วงเจ็บครรภ์คลอด (SD NVP)	- ในผู้ป่วยที่สมัครใจกินยาต่อหลังคลอดได้อย่างต่อเนื่อง สมัครใจให้ยา TDF + 3TC + EFV ต่อตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่ - หาก CD4 > 500 cell/mm³ และไม่ได้เป็นกรณีที่ควรให้ยาต่อหลังคลอดเสมอ และผู้ป่วยไม่สมัครใจกินยาได้ต่อเนื่อง สมัครใจให้ยาหลังคลอด แนะนำให้ AZT + 3TC + LPV/r อย่างน้อย 4 สัปดาห์ (tail) และหยุดยาทั้ง 3 ตัวพร้อมกัน

HIV-infected pregnant women with no ARV in labor room



HIV-infected pregnant women with no ARV in labor room



Intrapartum Rx



- Elective C/S at 38 weeks of gestation
 - ☐ Obstetric indications
 - ☐ VL at GA 36 wk >1,000 copies/mL
 - ☐ No HAART or on HAART <4 weeks
- × Avoid ARM, invasive monitoring, F/E, V/E
- × Avoid methergine in women receiving Pls (i.e. LPV/r)

Postpartum Rx



- Coordinate medical services between obstetricians & HIV specialists
- Prohibit breast-feeding
- Contraceptive counseling

Standard risk



High risk

- No ANC or HAART <4 weeks
- Non-adherence
- VL at 36 weeks >50 copies/mL

Newborn Rx

Standard risk

- AZT syrup
4 mg/kg q 12 h X 4 weeks

High risk

- AZT syrup
4 mg/kg q 12 h X 6 weeks
- 3TC syrup
2 mg/kg q 12 h X 6 weeks
- NVP syrup
4 mg/kg q 24 h X 6 weeks

Early Infant Dx

Standard risk

- HIV DNA PCR
 - 1 month
 - 2-4 months

High risk

- HIV DNA PCR
 - 1 month
 - 2 months
 - 4 months

EMTCT of HIV



- **No HIV-infected woman**
- **HIV-infected women do not get pregnant**
- **HIV-infected pregnant women**
 - Early prenatal care
 - Counseling & testing
 - Receive HAART early
 - Good adherence
 - Elective cesarean section if indicated
- **Neonates born from HIV-infected mothers**
 - Post-exposure prophylaxis
 - Formula feeding



KEEP

93

AND

BE CONFIDENT

Abbreviated Prescribing Information.

Based on full International Product Information (version number 18)

Cervarix™. Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted). **Composition:** Human Papillomavirus type 16 L1 protein 20 micrograms, Human Papillomavirus type 18 L1 protein 20 micrograms, 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) 50 micrograms, Aluminium hydroxide, hydrated 0.5 milligrams Al³⁺ **Indications:** For females aged 9 years onwards for the prevention of persistent infection, premalignant genital (cervical, vulvar and vaginal) lesions and cervical, vulvar and vaginal cancers (squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma) caused by oncogenic Human Papillomaviruses (HPV). Prevention of vulvar and vaginal lesions and cancers caused by oncogenic Human Papillomaviruses are based on the result of study HPV-008 in women aged 15-25 years.

Administration: From age 9 to 14 years of age at the time of the first injection, **Cervarix™** can be administered as either a 2 dose (0, 5-13 months) or 3 dose (0, 1-2.5, 5-12 months) schedules intramuscularly in the deltoid region. From age 15 years and above, only the 3-dose schedule is recommended.

Contraindications: Subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine. **Special Precautions:** Precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine. Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints. As with other vaccines, the administration of **Cervarix™** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination. **Cervarix™** should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of **Cervarix™**. As for other vaccines administered intramuscularly, **Cervarix™** should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects. As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees. **Cervarix™** is a prophylactic vaccine. It is not intended to prevent progression of HPV-related lesions present at the time of vaccination. **Cervarix™** does not provide protection against all oncogenic HPV types. Vaccination is primary prevention and is not a substitute for regular cervical screening (secondary prevention) or for precautions against exposure to HPV and sexually transmitted diseases. In subjects with impaired immune responsiveness such as patients receiving immunosuppressive treatment, an adequate immune response may not be elicited. Duration of protection has not fully been established. **Interactions:** can be given concomitantly with: reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (dTpa), inactivated poliovirus vaccine (IPV) and the combined dTpa-IPV vaccine; hepatitis A (inactivated) vaccine (HepA), hepatitis B (rDNA) vaccine (HepB) and the combined HepA-HepB vaccine. If **Cervarix™** is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always

be administered at different injection sites. There is no evidence that the use of hormonal contraceptives has an impact on the efficacy of **Cervarix™**. **Pregnancy and Lactation:** Data are insufficient to conclude whether or not vaccination with **Cervarix™** affects the risk of spontaneous abortion. Women who are pregnant or trying to become pregnant, are advised to postpone vaccination until completion of pregnancy. **Cervarix™** should only be used during breast-feeding when the possible advantages outweigh the possible risks. **Undesirable Effects:** Clinical trial data: Headache, myalgia, injection site reactions including pain, redness, swelling, fatigue, gastrointestinal including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain, itching/pruritus, rash, urticaria, arthralgia, fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), upper respiratory tract infection, lymphadenopathy, dizziness, other injection site reactions such as induration, local paraesthesia, Post marketing data: allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), angioedema, syncope or vasovagal responses to injection, sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

Full Prescribing Information is available from GlaxoSmithKline (Thailand) Limited.

12th Floor, Wave Place, 55 Wireless Road, Lumpini, Patumwan, Bangkok 10330 Thailand Tel: 0-2655-4567 Fax: 0-2655-4568

GSK is committed to the effective collection and management of human safety information relating to our products and we encourage healthcare professionals to report adverse events to us on 081 903 4499 or safety_th@gsk.com

การใช้ HPV Testing อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก The Use of Primary HPV Testing for Cervical Cancer Screening

ศ.นพ.จตุพล ศรีสมบูรณ์

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

บทบาทสำคัญของ HPV testing ในเวชปฏิบัติทางนรีเวช มี 3 ประการหลักคือ 1. ใช้ร่วมกับ cervical cytology ที่เรียกว่า “co-testing” ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก 2. ใช้ดูแลจัดการ (triage) ผล cytology ที่กำกวมได้แก่ ASCUS และ 3. ใช้ตรวจติดตามหลังการรักษา CIN2 และ CIN3 ที่เรียกว่า “test of cure”

ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองด้วย co-testing ถ้าผล positive HPV testing ก็จะตรวจ HPV16/18 genotyping ไปด้วย เนื่องจากเชื้อ HPV16 และ HPV18 มีศักยภาพในการก่อมะเร็ง (oncogenicity) สูงเป็นอันดับ 1 และ 2 ตามลำดับ ผลการตรวจ HPV16/18 genotypes สามารถนำมาใช้ในการดูแลจัดการผล co-testing ที่เป็น HPV-positive และ cytology-negative ได้ ในเดือนเมษายน ค.ศ.2014 ทาง US FDA ได้รับรองการใช้ HPV testing อย่างเดียวสำหรับการตรวจคัดกรองปฐมภูมิ (primary screening) ในสตรีที่มีอายุ 25 ปีขึ้นไป

บทความนี้จะกล่าวถึงความเป็นมาและแนวทางการใช้ HPV testing อย่างเดียวในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจคัดกรองสตรีจำนวนมากหรือแบบ mass screening ในประเทศไทยได้เพราะการตรวจมีความแม่นยำสูง การตรวจ HPV testing สามารถตรวจหาสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกในอนาคตเพื่อเฝ้าระวังตรวจติดตามและสามารถตรวจหาสตรีที่มีรอยโรคก่อนมะเร็งอยู่เพื่อรักษาไม่ให้ลุกลามกลายเป็นมะเร็ง ความชุกของเชื้อ HPV ในสตรีไทยมีประมาณร้อยละ 5-10 การใช้ HPV testing อย่างเดียวเพื่อตรวจคัดกรองปฐมภูมิจะช่วยลดภาระงาน (burden) ของการทำ Pap smear ลงได้อย่างมาก เหลือสตรีที่ต้องมารับการตรวจติดตาม หรือทำ Pap smear เพียงร้อยละ 5-10 ในขณะที่เดียวกันสตรีที่มีรอยโรคก่อนมะเร็งหรือมีมะเร็งปากมดลูกอยู่ก็จะถูกตรวจพบและให้การรักษาได้อย่างแม่นยำไปด้วย

คำแนะนำล่าสุดเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกขององค์กรทางด้านมะเร็งของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ.2011 เป็นอย่างไร

องค์กรทางด้านมะเร็งของประเทศสหรัฐอเมริกา 3 องค์กรคือ American Cancer Society (ACS), American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) และ American Society for Clinical Pathology (ASCP) ได้นำเสนอแนวทางในการตรวจคัดกรองเพื่อตรวจหาโรคก่อนมะเร็ง

ปากมดลูก (cervical precancerous lesions) ในปี ค.ศ.2011 คำแนะนำนี้ อิงตามความเสี่ยง (risk-based) ต่อการเป็นและการเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก ซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน แนวทางการการตรวจคัดกรองให้เหมาะสมตามอายุ หรือตามความเสี่ยงต่อการเป็นรอยโรคก่อนมะเร็งและมะเร็งปากมดลูกในแต่ละวัย⁽¹⁾ ได้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. คำแนะนำการตรวจคัดกรองที่เหมาะสมตามอายุ⁽¹⁾

อายุ	คำแนะนำการตรวจคัดกรอง ⁽¹⁾	การดูแลจัดการผลการตรวจคัดกรอง	ความเห็นเพิ่มเติม
< 21 ปี	ไม่ตรวจคัดกรอง		ไม่ควรตรวจคัดกรองหรือดูแลจัดการ ASC-US ด้วย HPV testing ในสตรีวัยนี้
21-29 ปี	ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี	HPV-positive ASC-US cytology ² หรือ cytology ที่มีความรุนแรง $\geq$ LSIL ให้ดูแลจัดการตามแนวทางของ ASCCP ถ้า cytology negative หรือ HPV-negative ASC-US ⁽²⁾ ให้ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี	ไม่ควรใช้ HPV testing เพื่อการตรวจคัดกรองในสตรีช่วงอายุนี้นี้
30-65 ปี	ตรวจด้วย HPV testing และ cytology “co-testing” ทุก 5 ปี (แนะนำมากกว่า)	HPV-positive ASC-US cytology หรือ cytology ที่มีความรุนแรง $\geq$ LSIL ให้ดูแลจัดการตามแนวทางของ ASCCP ⁽²⁾ HPV positive, cytology negative : ทางเลือกที่ 1 : ตรวจติดตามด้วย cotesting ที่ 12 เดือน ทางเลือกที่ 2 : ตรวจหาเชื้อ HPV 16 หรือ HPV 18 - ถ้า HPV 16/18 positive ให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปี - ถ้า HPV 16/18 negative ให้ตรวจติดตามด้วย cotesting ที่ 12 เดือน ถ้า cotesting negative หรือ HPV-negative ASC-US ให้ตรวจคัดกรองด้วย cotesting ภายใน 5 ปี	ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียว

	ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี (ยอมรับได้)	HPV-positive ASC-US ² หรือ cytology ที่มีความรุนแรง $\geq$ LSIL ให้ดูแลจัดการตามแนวทางของ ASCCP	
		ถ้า cytology negative หรือ HPV-negative ASC-US ให้ตรวจคัดกรองด้วย cytology ภายใน 3 ปี	
> 65 ปี	ไม่ตรวจคัดกรอง ถ้า การตรวจคัดกรองก่อนหน้านี้ปกติ ตามเกณฑ์ที่กำหนด ^(3๗)		สตรีที่มีประวัติเป็น CIN2 หรือรุนแรงกว่า ควรตรวจคัดกรองต่อไปเป็นกิจวัตร ⁽⁴⁾ นานอย่างน้อย 20 ปี
หลังตัดมดลูก	ไม่ตรวจคัดกรอง		เช่นเดียวกับสตรีที่ไม่มีปากมดลูกและไม่มีประวัติเป็น CIN2 หรือรุนแรงกว่าในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา หรือไม่เคยเป็นมะเร็งปากมดลูก
สตรีที่ฉีด HPV vaccine แล้ว	ตรวจคัดกรองตามคำแนะนำเฉพาะกลุ่มอายุเหมือนสตรีที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน		

1. ไม่ควรตรวจคัดกรองทุกปี ไม่ว่าจะอายุเท่าไร หรือตรวจด้วยวิธีใดก็ตาม
2. ในกรณีที่ทำ HPV testing เพื่อตัดสินใจแนวทางการดูแลรักษา ASC-US cytology
3. ผล cytology ปกติ 3 ครั้งติดต่อกัน หรือผล co-test ปกติ 2 ครั้ง ติดต่อกัน ในช่วง 10 ปี ก่อนที่จะหยุดตรวจคัดกรอง โดยการตรวจคัดกรองครั้งล่าสุดต้องกระทำภายในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา
4. หมายถึงการทำ co-testing ทุก 5 ปี หรือ cytology ทุก 3 ปี

ทำไมจึงไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวในคำแนะนำปี ค.ศ.2011

คำแนะนำในปี ค.ศ.2011 ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองสตรีอายุ 30-65 ปี โดยการทำให้ HPV testing อย่างเดียว เนื่องจากการตรวจ HPV testing บางวิธี ยังไม่มีระบบการควบคุมภายใน (internal control) ที่ประเมินความเพียงพอของเซลล์ตัวอย่าง (specimen adequacy) ซึ่งอาจทำให้เกิดผลลบลงได้ในสตรีบางคนที่มี CIN กรณีดังกล่าวจะพบได้น้อยในการตรวจ cytology เพราะการแปลผลจะต้องประเมินความเพียงพอของเซลล์ตัวอย่างด้วย ถ้าเซลล์ตัวอย่างไม่เพียงพอจะต้องตามสตรีมาตรวจใหม่ การเพิ่ม cytology เข้าไปใน HPV

testing คาดว่าจะช่วยลดความผิดพลาดดังกล่าวได้ ในสมัยนั้นพบว่ามีความไวร้อยละ 2-5 ที่สตรีเป็นรอยโรค CIN3+ แต่ผล HPV negative ซึ่งเป็นผลลบของ HPV testing แต่บังเอิญสตรีเหล่านี้ส่วนใหญ่ได้รับการตรวจคัดกรองด้วย co-testing ซึ่งมีผล cytology เป็น LSIL หรือรุนแรงกว่าทำให้ได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วย colposcopy⁽¹⁾

คำแนะนำในปี ค.ศ.2011 นั้นยังกังวลเรื่องความจำเพาะ (specificity) ของ primary HPV screening ซึ่งยังต่ำอยู่และต่ำกว่า cytology การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวอาจนำไปสู่การทำ colposcopy และการรักษาที่เกินความจำเป็น นอกจากนี้ก็ยังขาดข้อมูลหลักฐานที่หนักแน่นและเชื่อถือได้ในการดูแลรักษาสตรีที่ HPV-positive รวมทั้งช่วงระยะห่างที่เหมาะสมของการตรวจคัดกรองสำหรับสตรีที่ HPV-negative ก็ยังไม่ทราบแน่นอน

หลังจากคำแนะนำในปี ค.ศ.2011 มีข้อมูลสำคัญอะไรเพิ่มเติมเกี่ยวกับการตรวจคัดกรอง

มีข้อมูลมากขึ้นเกี่ยวกับความไว (sensitivity) ของการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียว (primary HPV screening) ซึ่งพบว่ามีความไวสูงขึ้นในการตรวจหาโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer precursors) ซึ่งได้แก่ CIN2, CIN3 และ AIS เมื่อเปรียบเทียบการตรวจ cytology อย่างเดียว⁽²⁻⁷⁾ การศึกษาเหล่านี้ส่วนใหญ่ทำในทวีปยุโรป ในสหรัฐอเมริกาเองก็มีการศึกษาขนาดใหญ่ ซึ่งพบว่า การตรวจคัดกรองครั้งเดียวด้วย HPV testing มี sensitivity สูงกว่าการตรวจ cytology อย่างเดียวในการตรวจหาโรค CIN2 และ CIN3^(8,9) องค์ความรู้ตรงนี้ได้นำไปสู่ทฤษฎีต่าง ๆ ในการดูแลจัดการสตรีที่มีผล positive HPV testing อย่างเดียว เพื่อหาแนวทางที่เหมาะสมในการดูแลจัดการผลการตรวจดังกล่าวต่อไป

คำแนะนำของการตรวจคัดกรองที่เหมาะสม ควรเป็นอย่างไร

การตรวจคัดกรองที่เหมาะสมต้องสามารถตรวจหาสตรีที่มีรอยโรค CIN3+ ให้ได้มากที่สุด ในขณะที่เดียวกันก็ต้องสามารถลดการดูแลรักษาที่เกินจำเป็นให้เหลือน้อยที่สุดด้วย ที่เรียกว่า “maximize benefits & minimize harms” ข้อพึงสังเกตได้แก่⁽¹⁰⁾

1. ไม่มีการตรวจคัดกรองวิธีใดที่สามารถตรวจหาโรคก่อนมะเร็งปากมดลูกได้ทั้งหมด
2. การตรวจพบรอยโรค CIN3+ ได้มากในการตรวจคัดกรองรอบแรก (baseline screening round) ซึ่งทำให้ตรวจพบรอยโรค CIN3+ ได้น้อยลงในการตรวจคัดกรองครั้งต่อมา (subsequent screening rounds) ถือว่าเป็นคุณประโยชน์ (benefits) ของการตรวจคัดกรองด้วยวิธีนั้น
3. การตรวจคัดกรองที่ทำให้จำนวนการตรวจด้วยคอลโปสโคปีมากขึ้น ถือว่าเป็นโทษหรืออันตราย (harms) ของการตรวจคัดกรองวิธีนั้น

การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียว มีความปลอดภัยและสมรรถนะเท่ากับการตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวหรือไม่

มีรายงานผลการศึกษาขนาดใหญ่หลายรายงานที่ทำการศึกษเปรียบเทียบสมรรถนะของวิธีการตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียว HPV testing อย่างเดียว และ cotesting เพื่อประเมินความเสี่ยงสะสมต่อการเป็นรอยโรค CIN3+ ที่ระยะเวลาต่าง ๆ ในสตรีที่มีผลตรวจคัดกรองปกติ **ตารางที่ 2** ในการศึกษาของ Dillner และคณะ พบว่าสตรีที่ cytology-negative มี 3-year cumulative incidence rate (CIR) ของ CIN3+ = 0.5% ในขณะที่สตรีที่ HPV-negative มี 3-year CIR ของ CIN3 = 0.11⁽¹¹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Katki และคณะ ซึ่งทำการศึกษาในสตรีมากกว่า 300,000 ราย และพบว่าสตรีที่ HPV-negative มีความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3 ที่ 3 ปี ต่ำกว่าสตรีที่ cytology-negative⁽¹²⁾

รายงานของ Ronco G และคณะ ในอาสาสมัครสตรีจำนวนมากกว่า 176,000 ราย พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ตรวจคัดกรองด้วย HPV testing เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียว โดยมี relative risk (RR) = 0.45 (95% CI : 0.25-0.81) นอกจากนี้ยังพบว่า HPV testing สามารถตรวจพบ adenocarcinoma ได้มากกว่า squamous cell carcinoma โดยมี pooled rate ratio = 0.31 (95% CI : 0.14-0.69) และ = 0.78 (95% CI : 0.49-1.25) ตามลำดับ⁽²⁾

โดยสรุป สตรีที่ HPV-negative มีความเสี่ยงที่จะเป็นรอยโรค CIN3+ ในอนาคตต่ำกว่าสตรีที่มี cytology-negative อย่างมีนัยสำคัญ พึงง่าย ๆ ก็คือ negative HPV test ให้ความเชื่อมั่นในการตรวจคัดกรองมากกว่า negative cytology

ตารางที่ 2. ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ และ cancer ที่ 3 ปี และ 5 ปี หลังจาก negative HPV testing และ negative cytology

ผู้วิจัย	อายุ (ปี)	จำนวน อาสาสมัคร	Negative test เมื่อเริ่มวิจัย	ความเสี่ยงต่อ			
				CIN3+ ที่ 3 ปี	CIN3+ ที่ 5 ปี	CA ที่ 3 ปี	CA ที่ 5 ปี
Gage J ⁽⁸⁾	30-64	1,011,092	HPV test	0.07	0.14	0.01	0.02
			Cytology	0.19	0.31	0.02	0.03
Wright TC Jr ⁽⁹⁾	25-93	42,209	HPV test	0.34	-	-	-
			Cytology	0.78	-	-	-
Ronco G ⁽²⁾	20-64	176,464	HPV test	-	-	0.005	0.009
			Cytology	-	-	0.015	0.036
Dillner J ⁽¹¹⁾	20+	24,295	HPV test	0.12	0.25	-	-
			Cytology	0.51	0.83	-	-

การศึกษา ATHENA เกี่ยวข้องกับ Primary HPV Screening อย่างไร

การศึกษา ATHENA (Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnostics) เป็น multicenter prospective trial ในสตรีที่อายุ ≥ 25 ปี จำนวนกว่า 42,000 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ตรวจคัดกรองด้วย HPV testing ร่วมกับ cytology ผลการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing สามารถตรวจพบรอยโรค CIN3+ ได้มากกว่าการตรวจ cytology คือร้อยละ 92 และร้อยละ 53 ตามลำดับ⁽¹³⁾ นอกจากนี้สตรีที่ HPV-negative ยังมี 3-year CIR ใกล้เคียงกับสตรีที่ cotesting-negative แต่ต่ำกว่าสตรีที่ cytology-negative **ดังตารางที่ 3**

ตารางที่ 3. 3-year cumulative incidence rate (CIR) ของ CIN3+ ของการตรวจคัดกรองด้วยวิธีต่าง ๆ⁽⁹⁾

วิธีตรวจคัดกรอง	3-year CIR of CIN3+	95% CI
HPV testing	0.34%	0.10-0.65
HPV testing + Cytology	0.30%	0.05-0.62
Cytology	0.78%	0.53-1.09

Primary HPV Screening สามารถใช้เป็นทางเลือกของการตรวจคัดกรองได้หรือไม่

เนื่องจาก primary HPV screening มีประสิทธิภาพเทียบเท่าหรือเหนือกว่า cytology-based screening ในการตรวจหาโรค CIN3 ดังข้อมูลข้างต้น จึงน่าจะใช้เป็นอีกทางเลือก (alternative) หนึ่งใน การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกได้ เช่นเดียวกับ cytology และ co-testing ที่องค์กรแพทย์ทางด้านมะเร็ง ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำข้างต้นในตารางที่ 1

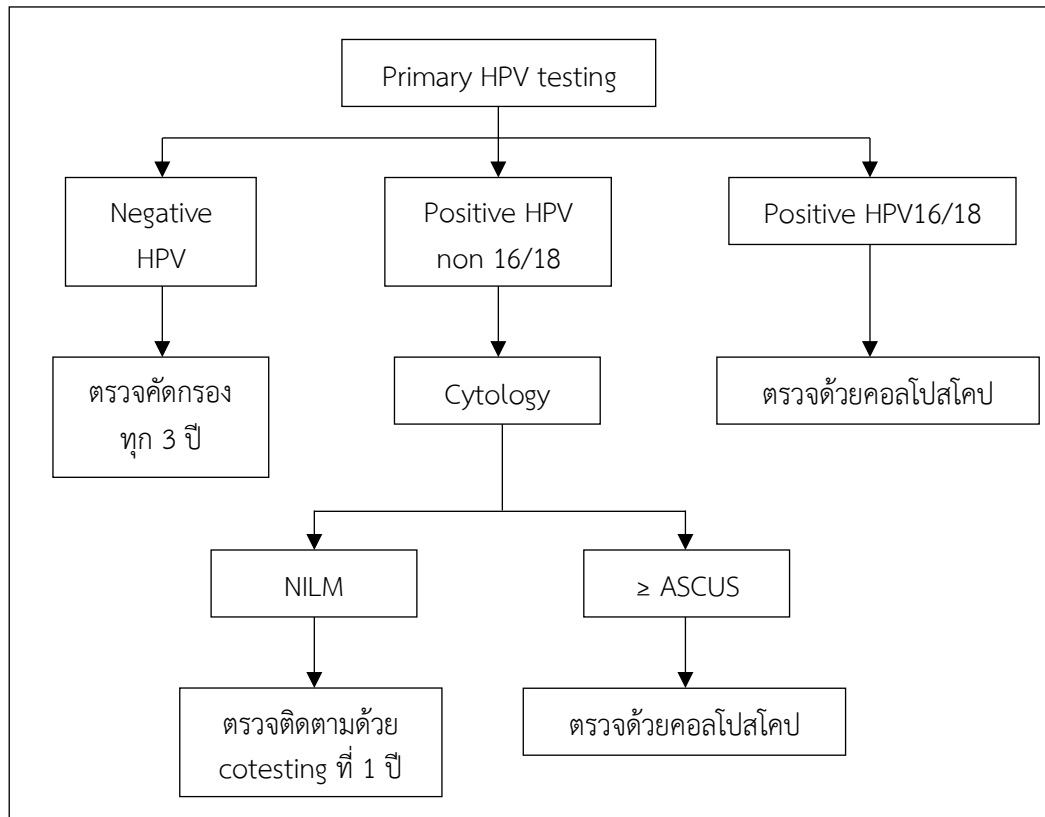
คำแนะนำของการใช้ Primary HPV Screening เป็นอย่างไร

ข้อมูลจาก ATHENA trial สนับสนุนให้ดูแลจัดการสตรีที่ HPV-positive โดยการตรวจ HPV16/18 genotyping โดยพบว่าสตรีที่ HPV16/18-positive มี 3-year CIR ของ CIN3+ สูงถึงร้อยละ 21.6 (95% CI : 18.4-24.0) ในขณะที่สตรีที่ติดเชื้อ HPV สายพันธุ์อื่น มี 3-year CIR ของ CIN3+ เพียงร้อยละ 5.4 (95% CI : 4.5-6.4)⁽⁹⁾ สอดคล้องกับการศึกษาของ Rijkaart DC และคณะ จากประเทศเนเธอร์แลนด์ ซึ่งพบว่า สตรีที่ ติดเชื้อ HPV16/18 มี 3-year CIR ของ CIN3+ สูงถึงร้อยละ 26 ในขณะที่สตรีที่ติดเชื้อ HPV สายพันธุ์อื่นมี 3-year CIR ของ CIN3 เพียงร้อยละ 6.6⁽³⁾

จากข้อมูลดังกล่าวจึงนำมาสู่การกำหนดแนวทางการตรวจคัดกรองโดยใช้ HPV testing อย่าง เดียว ดัง **แผนภาพที่ 1** โดย ถ้าการตรวจ HPV testing เป็น

1. ผลลบ: การตรวจคัดกรองครั้งต่อไปไม่ควรกระทำเร็วกว่าทุก 3 ปี
2. ผลบวก: ให้พิจารณาตามผลการตรวจ HPV 16/18 genotyping
 - ถ้าผลเป็น HPV16/18 positive ให้ตรวจด้วยคอลโปสโกปีเลย (ไม่ต้องทำ cytology)

- ถ้าผลเป็น HPV สายพันธุ์อื่น ให้ตรวจด้วย cytology ต่อไป
 - ถ้าผลเซลล์วิทยาปกติ (NILM) ให้ตรวจติดตามด้วย co-testing ใน 12 เดือน
 - ถ้าผลเซลล์วิทยาเป็น $\geq$ ASCUS ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปต่อไป



แผนภาพที่ 1 แนวทางการตรวจคัดกรองโดยการใช้ HPV testing อย่างเดียว⁽¹⁰⁾

NILM = Negative for intraepithelial lesion and malignancy

ASCUS = Atypical squamous cells of undetermined significance

ระยะห่างที่เหมาะสมของการทำ Primary HPV Screening ควรเป็นเท่าไร

การตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียว ถ้าผลปกติ การตรวจคัดกรองครั้งต่อไปไม่ควรเร็วกว่าทุก 3 ปี⁽¹⁰⁾

คำแนะนำในปัจจุบันของการตรวจคัดกรองด้วย cytology คือทุก 3 ปี ส่วน co-testing คือทุก 5 ปี⁽¹⁾ ส่วนระยะห่างของ primary HPV screening ในปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัด จากการศึกษาของ Ronco และคณะ พบว่าระยะห่างของ HPV screening อย่างน้อยทุก 5 ปี ปลอดภัยกว่าการตรวจคัดกรองด้วย cytology ทุก 3 ปี การศึกษาในทวีปยุโรปส่วนใหญ่ใช้ระยะห่างของการตรวจคัดกรองทุก 3 ปี⁽²⁾

ใน ATHENA trial พบว่าสตรีที่ negative HPV screening มี 3-year CIR ของ CIN3+ น้อยกว่าร้อยละ 1⁽⁹⁾ ดังนั้นระยะห่างของการตรวจคัดกรองในสตรีที่ negative HPV screening จึงไม่ควรเร็วกว่า 3 ปี ถึงแม้ว่า CIR จะเพิ่มขึ้นอีกเล็กน้อยหลังจาก 3 ปี แต่คณะผู้เชี่ยวชาญก็คิดว่าในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเพียงพอ

พอที่จะแนะนำให้ระยะห่างของการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing อย่างเดียวเกิน 3 ปี ดังนั้นระยะห่างของการตรวจคัดกรองหลังจาก negative primary HPV screening จึงกำหนดว่าไม่ควรเร็วกว่าทุก 3 ปี⁽¹⁰⁾

การตรวจคัดกรองด้วย Primary HPV testing ควรเริ่มเมื่ออายุเท่าไร

การตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing ไม่ควรเริ่มก่อนอายุ 25 ปี⁽¹⁰⁾

การตรวจคัดกรองในปัจจุบันแนะนำให้เริ่มเมื่ออายุ 21 ปี โดยการตรวจด้วย cytology อย่างเดียว การตรวจด้วย co-testing แนะนำให้เริ่มเมื่ออายุ 30 ปี⁽¹⁾ ใน ATHENA trial พบว่าประมาณร้อยละ 30 ของรอยโรค CIN3+ ตรวจพบในสตรีที่อายุระหว่าง 25-29 ปี และร้อยละ 37 ตรวจพบในสตรีอายุ 30-39 ปี ที่น่าแปลกใจคือ มากกว่าร้อยละ 50 ของสตรีอายุ 25-29 ปี ที่เป็นรอยโรค CIN3+ มีผล cytology ปกติ แต่มีผล HPV- positive⁽⁹⁾

ประเด็นที่น่าวิตกกังวลมีเล็กน้อยคือ การเริ่มตรวจคัดกรองด้วย HPV testing ที่อายุ 25 ปี ถึงแม้จะช่วยให้ตรวจพบรอยโรค CIN3+ ได้มากขึ้นแต่ก็ทำให้จำนวนการทำ colposcopy สูงขึ้นด้วย การคืบหน้าเป็นมะเร็งระยะลุกลามในสตรีวัยนี้พบได้ไม่บ่อย ดังนั้นการตรวจคัดกรองเพื่อหารอยโรค CIN3+ ในสตรีอายุ 25-29 ปีนี้อาจจะรอได้อย่างปลอดภัยจนถึงอายุ 30 ปี หรือหลังจากนั้น

สมรรถนะของ HPV Testing อย่างเดียว เปรียบเทียบกับ Co-testing เป็นอย่างไร

Gage และคณะ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบในอาสาสมัครสตรีที่มีจำนวนมากที่สุดในการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองด้วย HPV testing คือมากกว่า 1 ล้านคน ที่ Kaiser Permanente Northern California เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงต่อมะเร็งปากมดลูกที่ 3 ปี และ 5 ปี หลังจาก negative primary HPV screening กับ negative co-testing ผลการวิเคราะห์พบว่า สมรรถนะที่ทำให้เกิดความเชื่อมั่นในความปลอดภัยของ co-testing ส่วนใหญ่มาจากผลการตรวจ HPV testing นั่นเอง โดยพบว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่ 3 ปี หลังจาก negative HPV testing ต่ำกว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกที่ 5 ปี หลังจาก negative co-testing และต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่ 3 ปี หลังจาก negative cytology⁽⁸⁾ **ดังตารางที่ 4**

ผลการศึกษาเหล่านี้ชี้แนะว่า การตรวจคัดกรองด้วย primary HPV testing ทุก 3 ปี อย่างน้อยก็มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการตรวจคัดกรองด้วย co-testing ทุก 5 ปี⁽⁸⁾

ตารางที่ 4. ความเสี่ยงต่อการเป็น CIN3+ และ cancer ที่ 3 ปี และ 5 ปี หลังจาก negative test ในอาสาสมัครสตรีอายุ 30-64 ปี จำนวน 1,011,092 ราย⁽⁸⁾

Screening test		ความเสี่ยงต่อการเป็น	
HPV-negative	CIN3+ ที่ 3 ปี	= 0.07%	} P < 0.0001
HPV-negative/Cytology-negative	CIN3+ ที่ 5 ปี	= 0.11%	
HPV-negative	มะเร็งที่ 3 ปี	= 0.011%	} P = 0.21
HPV-negative/Cytology-negative	มะเร็งที่ 5 ปี	= 0.014%	

HPV-negative	CIN3+ ที่ 3 ปี	= 0.07%	} P < 0.0001
Cytology-negative	CIN3+ ที่ 3 ปี	= 0.19%	
HPV-negative	มะเร็งที่ 3 ปี	= 0.01%	} P < 0.0001
Cytology-negative	มะเร็งที่ 3 ปี	= 0.02%	

มะเร็งปากมดลูกที่ HPV-negative พบได้หรือไม่

ถึงแม้ว่า HPV testing จะมีความไวสูงมากในการตรวจหาโรคก่อนมะเร็งปากมดลูก (CIN2, CIN3 และ AIS) และมะเร็งปากมดลูกก็ตาม ผลลบหลวง (false negative) ของ HPV testing วิธีต่าง ๆ ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยมาก แต่ก็มีรายงานว่าเกิดขึ้นได้เช่นกัน^(14,15) Hopenhayn และคณะ ได้ศึกษาชิ้นเนื้อมะเร็งปากมดลูก จำนวน 777 ราย พบว่าตรวจพบเชื้อ HPV เพียงร้อยละ 91 ส่วนหนึ่งของชิ้นเนื้อมะเร็งที่ตรวจไม่พบเชื้อ HPV พบว่าผลพยาธิวิทยาไม่สามารถวินิจฉัยแยกจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้ แสดงว่ามะเร็งที่ตรวจไม่พบเชื้อ HPV เหล่านี้อาจจะไม่ใช่มะเร็งปากมดลูกปฐมภูมิก็ได้⁽¹⁶⁾

Rodriguez-Carunchio และคณะ ได้ทำการศึกษาชิ้นเนื้อมะเร็งปากมดลูก 136 ราย พบว่า 14 ราย (ร้อยละ 10) มีผล HC2-negative เมื่อทำการตรวจเพิ่มเติมด้วย PCR assays 3 วิธี คือ SPF10, GP5+/6+ และ E7-specific assay พบว่ามีเพียง 8 ใน 136 ราย (ร้อยละ 5.8) ที่ HPV-negative จริง ๆ อีก 6 รายตรวจพบเชื้อ HPV11, 16 (2 ราย), 18, 45 และ 68 มะเร็งปากมดลูกที่ HPV-negative นี้พบในชนิด adenocarcinoma มากกว่าชนิด squamous cell carcinoma (ร้อยละ 15.6 และร้อยละ 2.9 ตามลำดับ p = 0.017) มะเร็งปากมดลูกที่ HPV-negative มี disease-free survival แย่กว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งปากมดลูกที่ HPV-positive⁽¹⁷⁾

การเลือกวิธีการตรวจหาเชื้อ HPV สำหรับ primary HPV screening จึงมีความสำคัญด้วย ควรเลือกใช้วิธีการตรวจที่มีระบบการควบคุมภายใน (internal controls) ที่ประเมินความเพียงพอของเซลล์ มีการศึกษาวิจัยและได้รับการรับรองสมรรถนะทางคลินิกโดยองค์การอาหารและยา (FDA) ว่าสามารถใช้สำหรับ primary HPV screening ได้

บทสรุป

องค์กรหลักทางมะเร็งของประเทศสหรัฐอเมริกา คือ ACS, ASCCP และ ASCP ได้นำเสนอแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในปี ค.ศ.2011 โดยไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วยวิธีใด ๆ ในสตรีอายุน้อยกว่า 21 ปี ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปีในสตรีอายุ 21-29 ปี ตรวจคัดกรองด้วย cytology อย่างเดียวทุก 3 ปี หรือ co-testing ทุก 5 ปีในสตรีอายุ 30-65 ปี

หลังจากที่ US FDA ได้รับความเห็นชอบการใช้ HPV testing สำหรับการตรวจคัดกรองปฐมภูมิ (primary screening) ในสตรีที่มีอายุ 25 ปีขึ้นไปในเดือนเมษายน ค.ศ. 2014 ต้นปี ค.ศ. 2015 องค์กรดังกล่าวก็ได้ร่วมกับ Society of Gynecologic Oncologists, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Cancer Society, American Society of Cytopathology & College of American Pathologists ออกคำแนะนำแนวทางการใช้ HPV testing สำหรับการตรวจคัดกรองปฐมภูมิโดยแนะนำให้ใช้

ในสตรีที่มีอายุ 25 ปีขึ้นไป ถ้าผลปกติ การตรวจคัดกรองครั้งต่อไปไม่ควรเร็วกว่าทุก 3 ปี ถ้าผลบวกให้พิจารณาตามผลการตรวจ HPV 16/18 genotyping ถ้า HPV16/18 positive ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคป ถ้าเป็นเชื้อ HPV สายพันธุ์อื่นให้ตรวจด้วย cytology ต่อไป ถ้าผล cytology ปกติให้ตรวจติดตามด้วย co-testing ใน 12 เดือนถ้าผล cytology $\geq$ ASCUS ให้ตรวจด้วยคอลโปสโคปต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147–72.
2. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn, M. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
3. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, et al. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer* 2012;106:975–81.
4. Leinonen MK, Nieminen P, Lönnberg S, Malila N, Hakama M, Pokhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. *BMJ* 2012;345:e7789.
5. Malila N, Leinonen M, Kotaniemi-Talonen., Laurila P, Tarkkanen J, Hakama M. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test — a randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int J Cancer* 2013;132:2141–7.
6. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2012;125:343–5.
7. Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial — the HPV FOCAL Study. *Br J Cancer* 2012;107:1917–24.

8. Gage J, Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:1–4.
9. 2014 meeting materials of the Food and Drug Administration (FDA) microbiology devices panel.
 - a. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/MicrobiologyDevicesPanel/ucm388531.htm>; March 12, 2014. (Accessed January 2015)
10. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015: S0090-8258(14)01577-7.
11. Dillner, J., Rebolj, M., Birembaut, P., Petry, K.U., Szarewski, A., Munk, C. et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:a1754.
12. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12:663–72.
13. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011;12:880-90.
14. Liebrich, C, Brummer, O., Von Wasielewski, R., Wegener, G., Meijer, C., Iftner, T. et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:45–8.
15. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, and Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011;128:927–35.
16. Hopenhayn C, Christian A, Christian WJ, Watson M, Unger ER, Lynch CF, et al. Prevalence of human papillomavirus types in invasive cervical cancers from 7 US cancer registries before vaccine introduction. *J Low Genit Tract Dis* 2014;18:182–9.

17. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen R, Torné A, Martinez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. BJOG 2015;122:119-27.

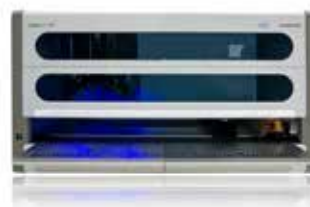


Knowing the Risk Matters - HPV 16/18

The cobas® HPV test gives you to know more about your patient's risk for cervical cancer

- ✓ New Indication for Primary Cervical Cancer Screening
- ✓ One Step for HPV Genotyping 16/18
- ✓ Large Clinical Validation in the USA - ATHENA Trial
- ✓ Fully Automated System

" Notice warnings on the label and accompanying documents before use "



cobas X 480 Instrument



cobas Z 480 Analyzer

"Advertisement for medical professionals and public health officials"



Roche Diagnostics (Thailand) Ltd.,
18th Floor, Rasa Tower1,
555 Phaholyothin Road, Chatuchak,
Chatuchak Bangkok 10900
Tel: +662 791 2200 Fax: +662 937 0850

เลขที่ มพ. 16/2558
(ใช้ได้จนถึง 5 ม.ค. 2561)

cobas®

Life needs answers

วัคซีนสำหรับหญิงตั้งครรภ์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบันประเทศไทยมีการกำหนดโปรแกรมการให้วัคซีนป้องกันโรคในช่วงผู้ใหญ่และผู้สูงอายุโดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557 ดังตารางที่ 1 ขณะเดียวกันก็กำหนดการให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ และผู้ที่มีโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อยเช่น เบาหวาน โรคหัวใจ การให้วัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง การให้วัคซีนในบุคลากรทางการแพทย์ ดังตารางที่ 2 การสนับสนุนให้วัคซีนแก่ผู้หญิงตั้งครรภ์ วัยรุ่น ผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ แต่พบว่าอัตราการให้วัคซีนเพื่อป้องกันโรคในช่วงวัยรุ่น หญิงตั้งครรภ์ ผู้ใหญ่และผู้สูงอายุในประเทศไทยยังอยู่ในอัตราที่ต่ำซึ่งอาจเนื่องมาจากสาเหตุหลายประการ เช่น ไม่มีโปรแกรมการนัดมารับการฉีดวัคซีนชัดเจนเหมือนในคลินิกเด็กเล็ก แพทย์เข้าใจผิดคิดว่าผู้ป่วยเคยรับวัคซีนมาแล้วตั้งแต่ในวัยเด็กทั้งที่แท้จริงยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนแพทย์จึงไม่ได้ให้วัคซีน แพทย์ไม่เข้าใจถึงความสำคัญของการป้องกันโรคที่มีความรุนแรงที่สามารถป้องกันได้ในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อโรค⁽¹⁻³⁾

การให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์เป็นการทำให้หญิงตั้งครรภ์มีภูมิคุ้มกันต่อโรคเพื่อป้องกันการติดเชื้อในระยะตั้งครรภ์และภายหลังคลอดโดยเฉพาะการติดเชื้อที่มีอาจนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในหญิงตั้งครรภ์ เช่น ไข้หวัดใหญ่ ขณะเดียวกันก็ยังเป็นการส่งเสริมการสร้างภูมิคุ้มกันในประชากรของประเทศด้วย ยิ่งกว่านั้นการฉีดวัคซีนในช่วงตั้งครรภ์จะสามารถถ่ายทอดภูมิคุ้มกันไปสู่ลูกในครรภ์และสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ในเด็กแรกเกิด การให้วัคซีนในหญิงมีครรภ์หรือหลังคลอดนอกจากการป้องกันโรคติดเชื้อในแม่แล้วยังมีผลสามารถลดการติดเชื้อในเด็กแรกคลอด (double protection) โดยเฉพาะวัคซีนที่ยังไม่สามารถให้ได้ในเด็กเล็กเช่น ไข้หวัดใหญ่ (วัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถฉีดในเด็กที่มีอายุมากกว่า 6 เดือน) หรือการให้วัคซีนในเด็กเล็กอายุน้อยภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคในเด็กที่ได้รับวัคซีนขึ้นช้าและเมื่อมีการติดเชื้ออาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ เช่น โรคไคกรน (cocooning effect) วัคซีนที่มีความสำคัญในหญิงตั้งครรภ์ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคบาดทะยัก (tetanus vaccine) วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ (diphtheria vaccine) วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ (inactivate influenza vaccine) และวัคซีนป้องกันโรคไคกรน (acellular pertussis vaccine) ซึ่งวัคซีนดังกล่าวมีข้อมูลการใช้ในหญิงตั้งครรภ์และพบว่ามีความปลอดภัยและถูกระบุให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์ในหลายประเทศในยุโรปและสหรัฐอเมริกา^(2,3) วัคซีนบางชนิดที่หญิงตั้งครรภ์บางรายมีความจำเป็นต้องป้องกันการติดเชื้อเนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเนื่องจากการมีโรคเรื้อรัง เช่น วัคซีนป้องกันตับอักเสบบีและซี วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (pneumococcal vaccine) วัคซีนป้องกันโรคไขกาหลังแอ่น (meningococcal vaccine) ซึ่งการให้วัคซีนดังกล่าวในช่วงตั้งครรภ์แพทย์คงต้องพิจารณาผู้ป่วยเป็นราย ๆ ในเรื่องความจำเป็นในการที่ต้องรับวัคซีนในขณะตั้งครรภ์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในกรณีที่กำลังตั้งครรภ์ เพราะวัคซีนดังกล่าวยังมีข้อมูลความปลอดภัยไม่มากพอในหญิงตั้งครรภ์ ดังนั้นแพทย์ควรพิจารณาให้วัคซีนดังกล่าวตามช่วงอายุที่ควรได้รับ (ดังตารางที่ 1 และ 2) ตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์จะเหมาะสมที่สุด ส่วนวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine) เช่น วัคซีนป้องกันโรคหัด หัดเยอรมัน คางทูม (measles,

mumps and-rubella vaccine) วัคซีนป้องกันโรคสุกใส (varicella vaccine) วัคซีนป้องกันไข้เหลือง (yellow fever vaccine) ไม่ควรให้ในหญิงตั้งครรภ์หรือผู้ที่มีความภูมิคุ้มกันบกพร่อง^(1,2) เพราะเป็นวัคซีนมีชีวิตอาจทำให้เกิดการติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนภายหลังการรับวัคซีนได้ ดังนั้นควรพิจารณาให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์เพื่อป้องกันโรคตั้งแต่ในวัยเด็กตามช่วงอายุที่ควรได้รับหรือพิจารณาให้ตั้งแต่ระยะที่มีแผนการตั้งครรภ์ ในกรณีหญิงตั้งครรภ์ที่มีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าไม่เป็นข้อห้ามของฉีควัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงหรือชนิดไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ และอิมมูโนโกลบูลินที่ทำจากม้า (equine rabies immunoglobulin) หรือทำจากมนุษย์ (human rabies immunoglobulin) มีการศึกษาในผู้ป่วยตั้งครรภ์ จากสถานเสาวภาในการศึกษาผู้ป่วยตั้งครรภ์ 202 ราย (59 รายตั้งครรภ์ในช่วง 3 เดือนแรก) ซึ่งมารับการรักษาแบบหลังสัมผัสโรคโดยได้รับวัคซีนร่วมกับอิมมูโนโกลบูลินและได้ติดตามผู้ป่วยจนครบ 1 ปี พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเป็นโรคพิษสุนัขบ้าและผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากคนทั่วไปและเด็กที่คลอดจากแม่ที่ได้รับวัคซีนไม่พบความผิดปกติที่แตกต่างจากเด็กที่คลอดโดยทั่วไป นอกจากนี้การให้วัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ที่จำเป็นต้องเดินทางไปในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคหรือมีโอกาสการติดเชื้อสูงเมื่อเดินทางไปในแถบนั้น ก็จำเป็นต้องให้พิจารณาฉีควัคซีนที่จำเป็นในการป้องกันโรค (travel vaccination) เป็นรายๆ โดยคำนึงถึงความเสี่ยงในการติดโรคในกรณีที่มิได้รับวัคซีนก่อนการเดินทางร่วมกับความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการรับวัคซีนของหญิงตั้งครรภ์ ในอนาคตยังมีวัคซีนที่กำลังมีการพัฒนาเพื่อนำมาใช้ลดการติดเชื้อในหญิงตั้งครรภ์ เช่น วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ Streptococcus group B เป็นต้น

ตารางที่ 1. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557

Vaccines	Age groups (years)		
	19 – 26 years	27 – 64 years	≥ 65 years
Tetanus, diphtheria, pertussis vaccine (Td or TT or Tdap)	Boost with 1 dose of Td (or TT) every 10 years		
	Substitute one-time of Td (or TT) with Tdap		
Varicella vaccine	2 doses (consider serological test before vaccination)		
Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine	2 doses		
Human Papillomavirus (HPV) vaccine	3 doses (female)		
	3 doses (male)		
Inactivated influenza vaccine	1 dose annually		1 dose annually
Hepatitis A vaccine	2 doses (consider serological test before vaccination)		
Hepatitis B vaccine	3 doses (consider serological test before vaccination)		
23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	1 dose (with re-vaccination)		1 dose
13-valent pneumococcal conjugate vaccine	1 dose		1 dose (age ≥ 50 years)
Meningococcal polysaccharide or conjugate vaccine	For high risk persons		
Zoster vaccine			1 dose (age ≥ 60 years)

Recommended vaccine	Optional vaccine (considered in specific conditions: ตารางที่ 2)	Not recommended	Contraindication
---------------------	--	-----------------	------------------

ตารางที่ 2. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัวหญิงตั้งครรภ์และบุคลากรทางการแพทย์ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2557

Vaccines ⁽¹⁾	Conditions						
	Pregnancy	Health-care workers	Heart disease, COPD, chronic kidney disease, cirrhosis, diabetes	Anatomic or functional asplenia	HIV infection (CD4+> 200 /uL)	Severe immune suppressive state	Organ/ bone marrow transplantation
Tetanus, diphtheria, pertussis vaccine (Td or TT or Tdap)	1-2 doses of Td (or TT)	Boost with 1 dose of Td (or TT) every 10 years (substitute one-time of Tdap)	Boost with 1 dose of Td (or TT) every 10 years				
	1 dose of Tdap for pregnancy/ post-partum period		Substitute one-time of Td (or TT) with Tdap				
Varicella vaccine	<i>Contra-indication</i>	2 doses (consider serological test before vaccination)		<i>Contra-indication (except patient who has CD4+ > 500 /uL)</i>	<i>Contra-indication</i>	<i>Contra-indication</i>	<i>Contra-indication</i>
Measles, mumps, rubella (MMR) vaccine	<i>Contra-indication</i>	2 doses		<i>Contra-indication</i>	<i>Contra-indication</i>	<i>Contra-indication</i>	<i>Contra-indication</i>
Human Papillomavirus (HPV) vaccine		3 doses through age 26 years (female)					
		3 doses through age 26 years (male)					
Inactivated influenza vaccine	1 dose at 2 nd or 3 rd trimester of pregnancy	1 dose annually					
Hepatitis A vaccine							2 doses (depend on serological results)
Hepatitis B vaccine		3 doses (consider serological test before vaccination)					3 doses (depend on serological results)

23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine			1 dose	1 dose with re-vaccination	1 dose with revaccination	1 dose with revaccination
13-valent pneumococcal conjugate vaccine			1 dose	1 dose	1 dose	1 dose
Meningococcal polysaccharide or conjugate vaccine						
Zoster vaccine	<i>Contra-indication</i>				<i>Contraindication</i>	<i>Contra- indication</i>

Recommended vaccine	Optional vaccine (considered in specific conditions: ตารางที่ 2)	Not recommended	<i>Contraindication</i>
---------------------	---	-----------------	-------------------------

วัคซีนป้องกันโรคบาดทะยัก (Tetanus vaccine) และวัคซีนป้องกันโรคคอตีบ (Diphtheria vaccine)

โรคบาดทะยักเป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ *Clostridium tetani* โดยเชื้อโรคปนเปื้อนบาดแผล ในปัจจุบันพบว่าอัตราการเกิดโรคและอัตราตายจากโรคนี้ในเด็กแรกเกิดและผู้ใหญ่ลดลงอย่างมากส่วนหนึ่งเกิดจากการรณรงค์การให้วัคซีนป้องกันโรคนี้ในเด็ก ผู้ใหญ่ และผู้หญิงตั้งครรรภ์รวมทั้งการดูแลการคลอดและการดูแลผู้ป่วยที่มีบาดแผลดีขึ้น ในประเทศไทยการเกิดโรคบาดทะยักในเด็กแรกเกิดลดลง แต่พบว่าโรคบาดทะยักยังพบได้ในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุคล้ายกับรายงานจากประเทศพัฒนาแล้ว มักพบโรคนี้ในผู้ป่วยที่มีบาดแผลจากอุบัติเหตุและพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคบาดทะยักส่วนใหญ่มักไม่มีประวัติรับวัคซีนป้องกันโรคมามาก่อน ส่วนน้อยของผู้ป่วยมีประวัติได้รับวัคซีนครบ 3 ครั้งหรือมากกว่าซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบว่ามีประวัติได้รับวัคซีนครั้งสุดท้ายมานานกว่า 10 ปีก่อนเกิดโรค (ไม่ได้ฉีดเข็มกระตุ้น) และพบว่าอาการเกิดโรคบาดทะยักในกลุ่มผู้ป่วยมีประวัติได้รับวัคซีนครบ 3 ครั้งหรือมากกว่ามักไม่รุนแรงและอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มซึ่งไม่ได้รับหรือไม่ทราบว่าเคยได้รับวัคซีน จากการศึกษาพบว่าแนวโน้มของภูมิคุ้มกันโรคบาดทะยักเริ่มลดลงในช่วงอายุ 15-30 ปีซึ่งอาจเนื่องจากการไม่ได้รับการฉีดกระตุ้นในช่วงวัยรุ่น ผู้ใหญ่ช่วงต้น

ในประเทศที่มีการให้วัคซีนป้องกันโรคคอตีบในเด็กในอัตราสูงพบโรคคอตีบเพิ่มสูงขึ้นในเด็กโต ผู้ใหญ่ และผู้สูงอายุรวมทั้งอาจพบมีการระบาดในบางพื้นที่ (epidemic) อัตราการเกิดโรคคอตีบในประเทศไทยลดลงอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามการเกิดโรคคอตีบกลับพบว่าพบสูงขึ้นในช่วงอายุ 5-14 ปี และผู้ใหญ่อายุมากกว่า 15 ปี (ร้อยละ 21.7 ในช่วงปี พ.ศ. 2533-2542) และอัตราป่วยตายก็สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับในอดีต ในปี พ.ศ. 2533-2537 มีการระบาดของโรคคอตีบในผู้ใหญ่ในกลุ่มประเทศยุโรปตะวันออก และยังพบการระบาดของโรคคอตีบในประเทศแถบยุโรป จีน ไนจีเรีย พบว่าการระบาดในประเทศรัสเซียพบที่เกิดโรคในผู้ป่วยผู้ใหญ่และผู้สูงอายุโดยพบว่าอัตราการเกิดโรคคอตีบสูงในช่วงอายุ 40-49 ปีและมากกว่าและการระบาดเริ่มจากเขตเมืองแพร่สู่ชนบทและการแพร่กระจายมักพบในที่ที่มีกลุ่มคนอยู่รวมกันมากเช่น ค่ายทหาร แล้วแพร่ไปสู่คนที่ใกล้ชิดกลุ่มอื่นที่มีความเกี่ยวข้องกัน พบว่ากลุ่มคนที่ไม่ป่วยเป็นโรคในการระบาดมีประวัติได้รับวัคซีนมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ป่วยเป็นโรค และพบว่าประชากรที่ได้รับวัคซีนมากกว่าเมื่อป่วยเป็นโรคจะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า และการระบาดของโรคสิ้นสุดลงเมื่อมีการให้วัคซีนป้องกันโรคแก่ประชากรกลุ่มเสี่ยงรวมทั้งผู้ใหญ่และผู้สูงอายุภายหลังมีการระบาดของโรคและพบว่าประชากรที่ได้รับวัคซีนมากกว่าเมื่อป่วยเป็นโรคจะมีความรุนแรงน้อยกว่า^(4,5) พบว่าภูมิคุ้มกันโรคคอตีบลดลงอย่างชัดเจนในผู้ใหญ่โดยเฉพาะในผู้สูงอายุในประเทศตะวันตกที่มีการให้วัคซีนป้องกันโรคคอตีบในเด็กอย่างแพร่หลายพบว่าร้อยละ 20-60 ของผู้ใหญ่และผู้สูงอายุมี susceptibility ต่อการติดเชื้อ ในประเทศไทยมีรายงานการระบาดของโรคคอตีบในอีกหลายจังหวัดเป็นครั้งคราวและการระบาดของโรคมักเกิดในพื้นที่ที่มีคนอพยพ ชาวเขาหรือชาวต่างชาติที่มีประวัติได้รับวัคซีนไม่เพียงพออย่างไรก็ตามโรคคอตีบที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ก็ยังพบว่าเป็นเด็กแต่พบว่าอายุสูงขึ้นกว่าในอดีตและพบเกิดในผู้ใหญ่ได้ด้วยและภายหลังที่มีการระบาดก็มีการให้วัคซีนแก่ประชากรที่มีกลุ่มเสี่ยง ในปี พ.ศ. 2555 ก็มีการระบาดของโรคคอตีบในจังหวัดเลยและหลายจังหวัดในภาคอีสานและภาคกลางโดยพบผู้ป่วยในเด็ก วัยรุ่นและผู้ใหญ่ การศึกษาถึงภาวะภูมิคุ้มกันโรคคอตีบในประชากรในทุกช่วงอายุที่อาศัยในกรุงเทพมหานครและต่างจังหวัดพบว่าประชากรมากกว่าร้อยละ 85 มีภูมิคุ้มกันต่อการเกิดโรคคอตีบระดับสูง

เพียงพอในการป้องกันโรค (anti-diphtheria toxin antibody ≥ 0.1 IU/มล.)⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามพบว่ายังมีบุคคลซึ่งไม่มีภูมิคุ้มกันเพียงพอด้วย โดยเฉพาะในผู้ใหญ่อายุน้อย จึงมีการสนับสนุนให้มีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโดยใช้ Td แทนการใช้ TT ในเวชปฏิบัติทั่วไปเช่น การนำ Td มาใช้แทน TT ในผู้ป่วยที่มีบาดแผลและการฉีดป้องกันบาดทะยักในผู้ตั้งครรภ์ การฉีดกระตุ้นในผู้ใหญ่มักกำหนดให้ฉีดทุก 10 ปีในกรณีที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักครบ 3 เข็มมาก่อน (primary immunization) พบว่าการฉีดวัคซีน Td กระตุ้นเพียง 1 ครั้งก็สามารถทำให้ผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุที่มีประวัติเคยรับวัคซีนมาก่อนมีภูมิคุ้มกันต่อโรคบาดทะยักได้มากกว่าร้อยละ 81-94 และสามารถทำให้มีภูมิคุ้มกันเพียงพอในการป้องกันโรคคอตีบมากกว่าร้อยละ 81-90 โดยเฉพาะผู้ที่เคยรับวัคซีนคอตีบมาก่อน⁽⁷⁾ หากไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนเลยให้ฉีด 3 เข็ม ที่ 0, 4-8 สัปดาห์ และ 6-12 เดือน ดังตาราง 1 (หากมาไม่ตรงนัด ให้ฉีดเข็มต่อไปเลย โดยไม่ต้องเริ่มต้นใหม่) หญิงตั้งครรภ์หากไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักมาก่อน ให้ฉีดวัคซีนป้องกันบาดทะยักและโรคคอตีบ (Td) 3 ครั้ง (ในกรณีที่ไม่มี Td อาจใช้ TT ฉีดแทนได้) โดยมีระยะห่าง 0, 1 และ 6 เดือน (ไตรมาสที่ 2 และ 3) หากเคยได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักมาแล้ว 1 ครั้งให้ฉีด Td อีก 2 ครั้งห่างกัน 6 เดือน (ไตรมาสที่ 2 และ 3) หากเคยได้รับมาแล้ว 2 ครั้งให้ฉีด Td อีก 1 ครั้งระหว่างตั้งครรภ์ แต่หากเคยได้มาแล้ว 3 ครั้งและเกิน 10 ปี ให้กระตุ้น โดยฉีด Td อีก 1 เข็ม (ในกรณีที่ไม่มี Td อาจใช้ TT ฉีดแทนได้) แต่หากมีประวัติได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักภายใน 10 ปีไม่ต้องฉีดเข็มกระตุ้น อาจพิจารณาให้ Tdap แทน Td หรือ TT 1 ครั้ง ในช่วงตั้งครรภ์ 27-36 สัปดาห์

วัคซีนป้องกันโรคไอกรน (Acellular pertussis vaccine) สำหรับวัยรุ่น ผู้ใหญ่ หญิงตั้งครรภ์

โรคไอกรน (pertussis) ซึ่งเกิดจากเชื้อก่อโรค *Bordetella pertussis* ซึ่งติดต่อโดยการไอ จามจากบุคคลที่เป็นโรค (airborne droplets) ทำให้โรคติดต่อจากบุคคลหนึ่งไปสู่อีกบุคคลหนึ่งเป็นไปได้โดยง่าย โดยเฉพาะการแพร่เชื้อจากเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อซึ่งอาจมีหรือไม่มีอาการไปสู่คนที่อยู่ใกล้ชิดกัน เช่น คนในบ้าน ในโรงเรียน คนเลี้ยงเด็ก ทหารในค่ายทหาร โรคไอกรนก่อให้เกิดอาการรุนแรงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1 ปี เพราะพบว่าเด็กเล็กซึ่งป่วยด้วยโรคนี้มีโอกาสเกิดการชัก ปอดบวมและเด็กเล็กที่ป่วยด้วยโรคไอกรนมักต้องถูกนำเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล รายงานในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าร้อยละ 70 ของเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 6 เดือนที่ป่วยด้วยโรคนี้ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและพบว่าร้อยละ 42 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคไอกรนที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นกลุ่มเด็กเล็กและในผู้ป่วยที่เสียชีวิตก็พบว่าเป็เด็กเล็กถึงร้อยละ 87 โรคไอกรนในวัยรุ่นและผู้ใหญ่มักมีอาการไอเรื้อรังมากกว่า 2-3 สัปดาห์และพบว่ามีความรุนแรงน้อยกว่าในเด็ก^(8,9) และสิ่งที่สำคัญคือผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นโรคไอกรนเป็นแหล่งแพร่เชื้อโรคไอกรนที่สำคัญสู่เด็กเล็ก เพราะผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการไอเรื้อรังทำให้แพทย์อาจไม่คิดถึงโรคนี้ พบว่าอัตราการป่วยจากโรคไอกรนในผู้ใหญ่ซึ่งรายงานในประเทศต่าง ๆ นั้นต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากลักษณะของโรคไอกรนในผู้ใหญ่มีอาการไม่รุนแรงและมีความคล้ายคลึงกับอาการที่เกิดจากการติดเชื้อในทางเดินหายใจจากสาเหตุอื่น ๆ ขณะเดียวกันแพทย์ผู้ให้การวินิจฉัยก็มักไม่คำนึงถึงโรคนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยผู้ใหญ่มาด้วยอาการไอเรื้อรัง ยิ่งกว่านั้นวิธีการตรวจเพาะเชื้อและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อโรคไอกรนทำได้ยาก และมักไม่สามารถส่งตรวจวินิจฉัยได้⁽⁹⁻¹¹⁾ รายงานจากต่างประเทศพบว่า อัตราการเกิดโรค

ไอกรนพบสูงขึ้นในทั้งเด็กโตและวัยรุ่น ที่อาศัยอยู่ในประเทศที่มีอัตราการให้วัคซีนป้องกันโรคไอกรนในวัยเด็กสูง ซึ่งอาจเป็นผลของการที่ภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการฉีดวัคซีนในวัยเด็กเริ่มลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ในหลายประเทศ มีการให้วัคซีนฉีดเข็มกระตุ้นเพื่อป้องกันโรคไอกรนเพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคไอกรนในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ซึ่งจะส่งผลในการลดการแพร่เชื้อสู่บุคคลซึ่งไม่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคนี้โดยเฉพาะเด็กเล็กซึ่งมีอัตราป่วยตายสูง การศึกษาเพื่อหาแหล่งแพร่โรคสู่ทารกที่ป่วยด้วยไอกรนที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เดือน พบว่า บิดา มารดา เป็นต้นเหตุแพร่โรค นอกจากนี้ยังมีรายงานที่สนับสนุนว่า สมาชิกในครอบครัวเป็นต้นเหตุแพร่โรคไอกรนสู่ทารก^(9,12) แม้ว่าการให้วัคซีนป้องกันโรคไอกรนในเด็กเล็กพบว่าสามารถลดอัตราการป่วย/อัตราตายของเด็กจากการติดเชื้อโรคไอกรนชัดเจน อย่างไรก็ตามการป้องกันโรคในเด็กเล็กยังเป็นปัญหาดังจะเห็นได้จากรายงานจากประเทศฟินแลนด์ซึ่งพบว่าการแม้ว่าให้วัคซีนในเด็กในอัตราที่สูงแต่ก็ยังพบว่าอัตราการป่วยจากโรคไอกรนในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี ยังเพิ่มขึ้นถึง 5 เท่าคล้ายกับในสหรัฐอเมริกา และพบว่าเด็กที่ติดเชื้อโรคไอกรนส่วนใหญ่เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 3 เดือนซึ่งเป็นกลุ่มเด็กซึ่งยังไม่ถึงเวลาของการได้รับวัคซีนตามโปรแกรมการฉีดวัคซีนในเด็ก เพราะการให้วัคซีนป้องกันโรคไม่สามารถให้ได้ก่อนเด็กอายุ 6 สัปดาห์และการให้วัคซีนจนครบ 3 dose นั้นก็ใช้เวลาอย่างน้อย 2-3 เดือน (ซึ่งกำหนดให้วัคซีนโดยทั่วไปควรครบ 3 ครั้ง ในเด็กช่วงอายุ 4-6 เดือน) ดังนั้นการให้วัคซีนฉีดเข็มกระตุ้นแก่หญิงตั้งครรภ์หรือหญิงภายหลังคลอดเพื่อป้องกันโรคไอกรนน่าจะเป็นทางเลือกเดียวในการลดอุบัติการณ์เกิดโรคไอกรนในเด็กเล็กโดยจุดประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดโรคในแม่เพื่อลดการแพร่เชื้อสู่เด็กเล็กซึ่งมีอัตราป่วยตายในกรณีที่ป่วยเป็นโรค (cocooning strategy)⁽¹³⁾ จึงมีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไอกรนในหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงภายหลังคลอดเพื่อป้องกันการเกิดโรคในมารดาที่เลี้ยงดูบุตร ปัจจุบันวัคซีนป้องกันโรคไอกรนสำหรับผู้ใหญ่มีจำหน่ายเป็นวัคซีนรวม Tdap (tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine) โดยแนะนำให้ฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นโรคไอกรนด้วย Tdap ในวัยรุ่น 1 ครั้ง และหลายประเทศทั้งในยุโรปและสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ฉีด Tdap ในผู้ใหญ่ ผู้สูงอายุแทน Td (ที่ระบุควรได้รับเข็มกระตุ้นทุก 10 ปี) 1 ครั้งในช่วงชีวิตผู้ใหญ่ด้วยซึ่งพบว่าการฉีดเข็มกระตุ้นด้วย Tdap 1 เข็มในผู้ใหญ่เนื่องจากสาเหตุหลักของการติดเชื้อไอกรนรุนแรงในทารกมาจากการติดเชื้อในทารกในบ้านที่ป่วยเป็นโรคไอกรน ดังนั้นในกรณีที่ทารกอายุน้อยกว่า 1 ปีในบ้าน อาจพิจารณาฉีด Tdap ให้ผู้ใหญ่ทุกคนในบ้าน โดยไม่ต้องสนใจว่าผู้ใหญ่ได้ฉีด Td หรือ TT ครั้งสุดท้ายเมื่อไหร่ (cocooning effect) และอาจแนะนำให้ฉีด Tdap แก่หญิงตั้งครรภ์ในระหว่างตั้งครรภ์เกิน 20 สัปดาห์โดยเฉพาะภายหลังตั้งครรภ์เกิน 28 สัปดาห์ แทน Td หรือ TT หรืออาจให้ฉีด Tdap ภายหลังคลอดเพื่อป้องกันการติดเชื้อไอกรนในทารกแต่ผลการป้องกันทารกน้อยกว่าการฉีดในระหว่างตั้งครรภ์⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine)

โรคไข้หวัดใหญ่ เป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจที่พบได้ทั่วโลก เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ก่อโรคในมนุษย์มี 2 ชนิด (type) คือ ชนิด A และ B เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A ยังสามารถแบ่งเป็นชนิดย่อย (subtype) ตามเปลือกนอก (surface antigen) คือ hemagglutinin (H) และ neuraminidase (N) โดยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A ที่พบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในมนุษย์ที่สำคัญ ได้แก่ H1N1, H2N2 และ H3N2

และ เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด B ซึ่งไม่มี subtype ปัจจุบันมีรายงานพบว่าไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ปีก (avian influenza) และในหมู (swine influenza) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดในสัตว์สามารถก่อโรคในมนุษย์ได้เช่นกัน ในกรณี que เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์อย่างมาก (antigenic shift) กรณีนี้จะทำให้เกิดการระบาดของไข้หวัดใหญ่อย่างรุนแรงไปทั่วโลก (pandemic influenza) ปรากฏการณ์นี้เกิดใน pandemic influenza type A ในอดีตหลายครั้ง เช่น การระบาดของไข้หวัดใหญ่ในปี 1918 (Spanish flu) การระบาดของไข้หวัดใหญ่ A (H1N1) 2009 ในปี 2009 และมีผลทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากทั้งผู้ป่วยอายุน้อย หญิงตั้งครรภ์ และผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตามเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้งชนิด A และ B จะมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เล็กน้อย (antigenic drift) อยู่เป็นระยะๆ ทำให้เกิดการระบาดเป็นประจำทุกปี (seasonal influenza)^(17,18) โดยพบว่าในประเทศไทยแถบอากาศหนาวมักพบการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในช่วงฤดูหนาวคือเดือนธันวาคมจนถึงมีนาคม แต่ในประเทศไทยเขตร้อนอาจพบการระบาดของโรคได้ทั้งปีแต่พบได้มากขึ้นในช่วงฤดูฝน พบว่าการเกิดโรคนี้นั้นในผู้สูงอายุ หรือ ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรังอาจทำให้มีความจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคไข้หวัดใหญ่ได้บ่อย ในผู้สูงอายุ เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่มีโรคประจำตัวเรื้อรัง เช่น โรคหัวใจ โรคปอดและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่^(19,20) ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อในช่วงที่มีการระบาดประจำปี (season influenza) โดยเฉพาะในกลุ่มบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงจึงเป็นสิ่งสำคัญ พบว่าการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคด้วยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ถือเป็นมาตรการที่มีความสำคัญและคุ้มค่าที่สุด⁽¹⁷⁾

การให้วัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ประจำปีจึงต้องเปลี่ยนแปลงไปตามชนิดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่คาดว่าจะระบาดในปีนั้น วัคซีนที่ใช้ในแต่ละปีได้ถูกกำหนดให้มี influenza type A 2 สายพันธุ์คือ A/H1N1 และ A/H3N2 และ influenza ชนิด B อีก 1 สายพันธุ์บรรจุในวัคซีน อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีวัคซีนที่ใช้ในต่างประเทศที่เป็นแบบ 4 สายพันธุ์คือ A/H1N1 และ A/H3N2 และ influenza ชนิด B อีก 2 สายพันธุ์บรรจุในวัคซีน วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ประจำปีที่ใช้ในประเทศไทยปัจจุบันมี 2 ชนิด ได้แก่ วัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated virus vaccine) หรือ trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) ทั้งชนิด split virion vaccine และ subunit vaccine วัคซีนชนิดเชื้อตายนี้นี้เป็นวัคซีนที่ใช้ในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ประจำปี(seasonal influenza) แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 โดส ต้องฉีดวัคซีนทุกปีแม้ว่าจะเป็นสายพันธุ์เหมือนกับวัคซีนที่เคยฉีดในปีก่อนหน้านี้นี้⁽¹⁸⁾ อีกชนิดหนึ่งเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated influenza vaccine; LAIV) ประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ (ปัจจุบันในต่างประเทศมีแบบวัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์แล้ว) วัคซีนนี้บริหารโดยการพ่นทางจมูกเพื่อเลียนแบบการติดเชื้อตามธรรมชาติ และเนื่องจากเป็นวัคซีนเชื้อเป็นจึงไม่สามารถให้ในหญิงตั้งครรภ์ ปัจจุบันวัคซีนชนิดนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ประจำปีฤดูกาล (seasonal influenza vaccine) แนะนำให้ฉีดในช่วงเวลาก่อนที่จะมีการระบาดประจำปีของโรค โดยในประเทศไทยแถบอากาศหนาวซีกโลกเหนือ มักพบการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในช่วงฤดูหนาว คือ เดือนธันวาคมจนถึงเดือนมีนาคม จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนในช่วงเดือนตุลาคมถึงกลางเดือนพฤศจิกายน⁽¹⁷⁾ ส่วนประเทศในเขตร้อน เช่น ประเทศไทย อาจมีการระบาดของโรคได้ทั้งปีแต่พบได้มากขึ้นในช่วงฤดูฝน จึงสามารถฉีดวัคซีนได้ตลอดปี หรือฉีดก่อนเริ่มฤดูฝนในเดือนมิถุนายน วัคซีนป้องกันโรค

ไขหวัดใหญ่ที่ใช้ในแต่ละปีจะเปลี่ยนแปลงตามชนิดของไวรัสไขหวัดใหญ่ที่คาดว่าจะระบาดในปีนั้น ไวรัสไขหวัดใหญ่ที่เพาะแยกได้ในประเทศไทย คล้ายกับสายพันธุ์ของซีกโลกใต้มากกว่าทางซีกโลกเหนือแต่ถือได้ว่าสามารถใช้วัคซีนทั้งของซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ฉีดป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ได้สำหรับประชากรในประเทศไทย⁽¹⁸⁾ วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่สามารถให้แก่หญิงตั้งครรภ์ได้อย่างปลอดภัย ไม่ควรให้แก่ผู้ที่มีประวัติแพ้ไข่รุนแรงหรือผู้ที่มีประวัติป่วยเป็น Guillain–Barré syndrome มาก่อน วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่อาจให้ร่วมกับวัคซีนอื่น เช่น วัคซีนป้องกันโรคบาดทะยัก คอตีบ ไอกรน บุคคลที่มีข้อบ่งชี้ในการที่ต้องฉีดวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ได้แก่ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไขหวัดใหญ่รุนแรง หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคไขหวัดใหญ่ ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป หญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3 โดยเฉพาะในช่วงที่มีการระบาดของไขหวัดใหญ่^(17,20) (เพราะมีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายสูงในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไขหวัดใหญ่และอาจป้องกันการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อในเด็กทารกที่เกิดจากแม่ที่ได้รับวัคซีน) บุคคลที่เป็นโรคปอดเรื้อรัง (COPD) รวมทั้งหอบหืด โรคระบบหัวใจ โรคเบาหวาน โรคไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease) บุคคลที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลบ่อย ๆ จากโรคเรื้อรังต่อไปนี้ได้แก่ โรคเลือด มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่น ผู้ป่วยโรคเอดส์ รวมทั้งผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เด็กหรือวัยรุ่นอายุ 6 เดือน – 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินเป็นประจำนาน ๆ และ กลุ่มที่สามารถแพร่โรคไขหวัดใหญ่ไปสู่กลุ่มเสี่ยง เช่น บุคลากรทางการแพทย์และบุคลากรในหึ่งปฏิบัติการโรคไขหวัดใหญ่ บุคคลที่เป็นผู้ดูแล หรือ พักอาศัยในบ้านเดียวกับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไขหวัดใหญ่รุนแรงหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคไขหวัดใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนจากการให้วัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่นิดเดียวพบอาการเฉพาะที่ ปวด บวม คัน บริเวณที่ฉีด ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการไม่รุนแรงและหายเองได้ใน 1-2 วัน อาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทรุนแรง เช่น Guillain–Barré syndrome (GBS) พบได้ประมาณ 0.7 - 1 ใน 1,000,000 คน ของผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ ซึ่งอาจไม่แตกต่างจากอัตราการเกิดโรคนี้นี้ในประชากรปกติ⁽¹⁷⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. MMWR 2006; 55(RR-15):1-48.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended adult immunization schedule: United States, 2014. MMWR 2014;61(4):1-4.
3. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:817-40.
4. Galazka A. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. J Infect Dis 2000;18(suppl1):S2-9.

5. Tharmaphornpilas P, Yoocharoen P, Prempre P, Youngpairoj S, Sriprasert P, Vitek CR. Diphtheria in Thailand in the 1990s. Clin Infect Dis 2001;184:1035-40.
6. Tantawichien T, Thisyakorn U, Jitapunkul S, et al. Immunity against diphtheria and tetanus in Bangkok, Thailand, (Abstract presented in 7th Western Pacific Congress of Chemotherapy & Infectious Diseases; Hong Kong; December 2000).
7. Brennan M, Vitek C, Strebel P, et al. How many doses of diphtheria toxoid are required for protection in adults? J Infect Dis 2000; 181(suppl1):s193-6.
8. Tan T. Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2005;24:s35-8.
9. World Health Organization. Pertussis vaccine. WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec 2010;40:385-400.
10. Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, et al. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2001;32:1691-7.
11. Siriyakorn N, Leethong P, Sripakdee S, Kerdsin A, Dejsirilert S, Tantawichien T. Etiologies of prolonged cough in Thai adults: The roles of *Bordetella pertussis* and atypical pathogens. (Abstract presented in ECCMID; London, England; March 2012).
12. Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. Clin Infect Dis 2010;50(10):1339-45.
13. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): A review of evidences and recommendations. Vaccine 2012;30(35):5179-90.
14. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. Clin Infect Dis 2013;56(4):539-44.
15. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis Vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months. MMWR 2011; 60(41):1424-6.
16. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis Vaccine (Tdap) in pregnant women. MMWR 2013;62(7):131-5.
17. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR 2013;62(7):1-42.

18. Curran MP, Leroux-Roels I. Inactivated split-virion seasonal influenza vaccine. *Drug* 2010;70(12):1519-43.
19. Simmerman JM, Chittaganpitch M, Levy J, et al. Incidence, Seasonality and Mortality Associated with Influenza Pneumonia in Thailand: 2005–2008. *Plos ONE* 2009;4(11):e7776.
20. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51(12):1355–61.

Vaccine During Pregnancy

พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ
นายแพทย์ทรงคุณวุฒิ
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
(แพทย์ใช้ทุนรุ่น 17)

Vaccines help keep a pregnant woman and her growing family healthy.

วัตถุประสงค์ ของการให้วัคซีนระหว่างตั้งครรภ์

- เพื่อปกป้องแม่ : หญิงมีครรภ์มีความเสี่ยงต่อโรคบางชนิดสูงขึ้น
- เพื่อปกป้องทารกแรกเกิด : ภูมิคุ้มกันจากแม่ถ่ายทอดไปยังลูกแรกเกิด ปกป้องทารกในช่วงที่ทารกยังไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันหลังรับวัคซีนเองได้

Vaccines help keep a pregnant woman and her growing family healthy.

What is vaccine?

วัคซีนเป็นชีววัตถุที่ผลิตขึ้นเพื่อใช้กระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันโรค

- ▶ กลุ่มที่ 1 **Toxoid:**
ผลิตจากพิษของแบคทีเรียที่ทำให้สิ้นพิษแล้ว จึงป้องกันเฉพาะผลจากพิษ ไม่ป้องกันการติดเชื้อโดยตรง
- ▶ กลุ่มที่ 2 **Killed/Inactivated vaccine:**
ทำจากเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสทั้งตัวที่ทำให้ตายแล้ว หรือบางส่วนของเชื้อ (subunit)
- ▶ กลุ่มที่ 3 **Live attenuated vaccine:**
ทำจากเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่ แต่ทำให้ฤทธิ์อ่อนลงแล้ว

หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับวัคซีน 2 ชนิด

1. วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่
2. วัคซีนป้องกัน คอตีบ-บาดทะยัก หรือ คอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก (Td หรือ Tdap)

Recommendation for Influenza vaccine

- ▶ ให้วัคซีน 1 เข็มในหญิงตั้งครรภ์ระหว่างฤดูการระบาด

วัคซีน flu ในประเทศไทยเป็นวัคซีนเชื้อตาย แบบ **split virion**
จึงไม่มีอันตรายต่อหญิงตั้งครรภ์และทารก

ข้อควรระวังในการให้วัคซีน Influenza

- ▶ ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ส่วนประกอบของวัคซีนอย่างรุนแรง
- ▶ ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ไข่อย่างรุนแรง (เนื่องจากวัคซีนเพาะเลี้ยงจากไข่ไก่ฟัก)
- ▶ ผู้ที่ป่วยเฉียบพลัน ให้รอจนอาการทุเลาก่อน
- ▶ วัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต (ชนิดพ่นจมูก) ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์

CDC, US statement regarding Influenza vaccine in pregnant women

- ▶ It is **safe**, and **very important**, for a woman who is pregnant to receive the inactivated flu vaccine (also called the "flu shot").
- ▶ Pregnant women who get the flu are at **increased risk for severe illnesses from influenza and their babies are also at risk.**
- ▶ Complications from the flu can include **premature labor, babies that are small for gestational age, hospitalization, and, rarely, death.**
- ▶ Because babies younger than 6 months are too young to receive flu vaccine, it is important that **everyone who cares for your baby also get a flu vaccine.**

<http://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/pregnant.html>

access 23 Mar 2015

จุดประสงค์ของการให้วัคซีน Influenza

- ▶ ป้องกันมารดา
- ▶ ป้องกันเด็กทารก

ปี 2557 มีรายงานผู้เสียชีวิตจากไข้หวัดใหญ่ 86 ราย ในจำนวนนี้เป็นหญิงมีครรภ์ 5 ราย คิดเป็นสัดส่วน ร้อยละ 5.8 ของผู้เสียชีวิตทั้งหมด ทั้งที่หญิงมีครรภ์มีสัดส่วนเพียงร้อยละ 1.2 ของประชากรไทย

คาดว่ามารดาป่วยรุนแรงจากไข้หวัดใหญ่ในหญิงมีครรภ์จะสูงกว่าประชากรทั่วไป 5 เท่าด้วยเช่นกัน

เด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน ยังไม่สามารถรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้ หากเจ็บป่วยมีโอกาสเกิดโรคแทรกซ้อนรุนแรง หากมารดาได้รับวัคซีนระหว่างตั้งครรภ์ ภูมิคุ้มกันจะส่งต่อถึงทารก

Recommendation for Td / Tdap

- ▶ ให้วัคซีน Td ครบชุดในหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งไม่มีประวัติรับวัคซีนนี้มาก่อน หรือ ได้รับไม่ครบตามเกณฑ์ หรือ ถึงเกณฑ์ต้องกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

รับเพิ่ม		
ไม่เคยรับมาก่อน	3 เข็ม	เข็มที่ 1 และ 2 ห่างกัน 1 เดือน, เข็มที่ 2 และ 3 ห่างกัน 6 เดือน
เคยได้รับมา 1 เข็ม	2 เข็ม	สองเข็มห่างกัน 6 เดือน
เคยได้รับมา 2 เข็ม	1 เข็ม	ครั้งแรกที่มาฝากครรภ์
เคยได้รับมา 3 เข็ม	ไม่ต้องรับเพิ่มหากไม่เกิน 10 ปี	หากเกิน 10 ปี ให้กระตุ้น 1 เข็ม
เคยได้รับ แต่จำนวนเข็มไม่ได้	2 เข็ม	สองเข็มห่างกัน 6 เดือน

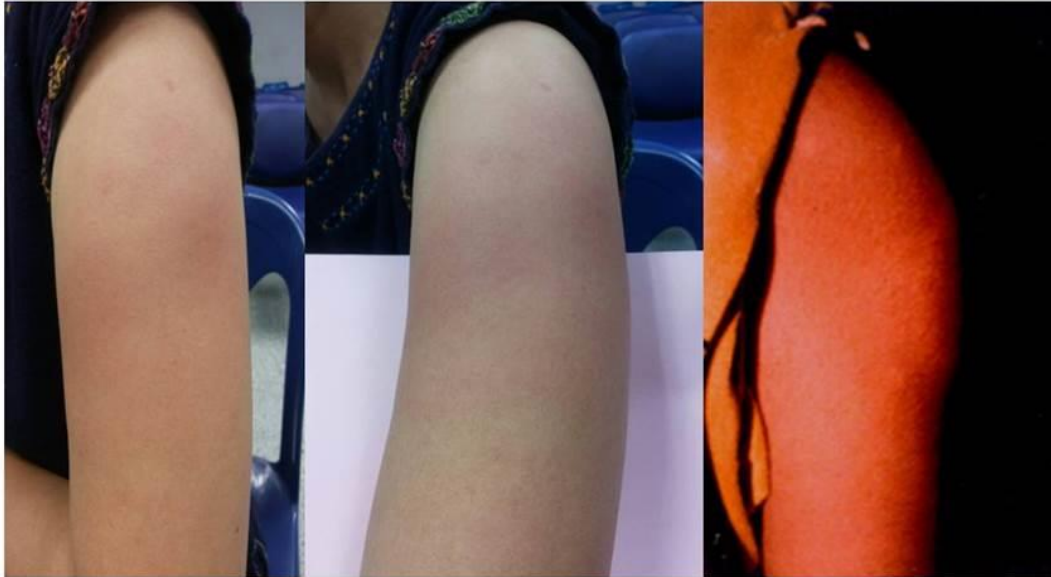
- ▶ สามารถให้วัคซีน Tdap ทดแทน Td 1 เข็ม เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อ Pertussis

ข้อควรระวังในการให้วัคซีน Td / Tdap

- ▶ ผู้ที่เคยรับวัคซีนที่มีส่วนประกอบของบาดทะยักบ่อยมาก จะเกิด Arthus reaction ได้ (หากเคยมีอาการรุนแรง อาจดฉีดครั้งต่อไป)
- ▶ ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้วัคซีนอย่างรุนแรง (อัตราประมาณ 1 ใน 1-2 ล้านคน)

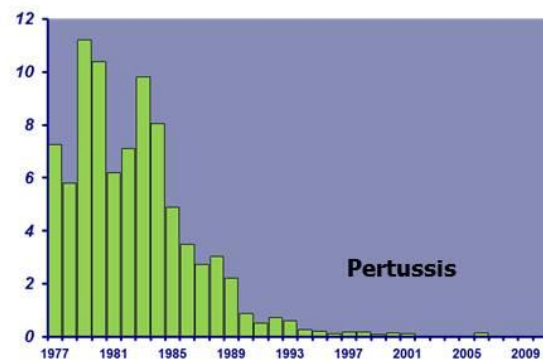
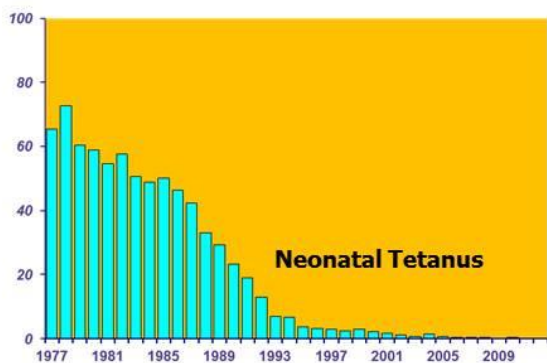
วัคซีนประกอบด้วย tetanus และ diphtheria toxoid
ส่วน Pertussis เป็น subunit จากเชื้อ
จึงไม่มีอันตรายต่อหญิงตั้งครรภ์และทารก

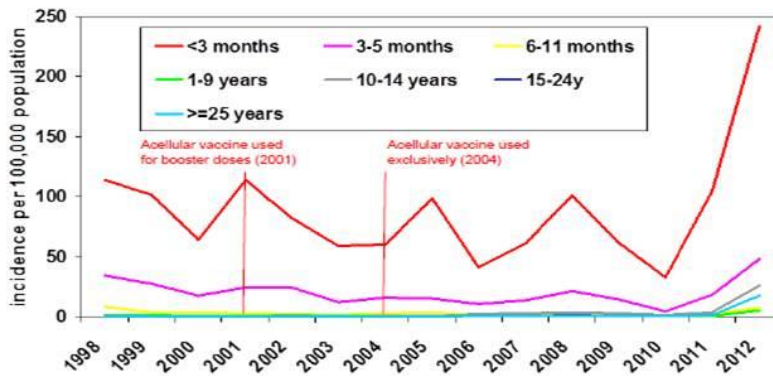
Arthus' Reaction



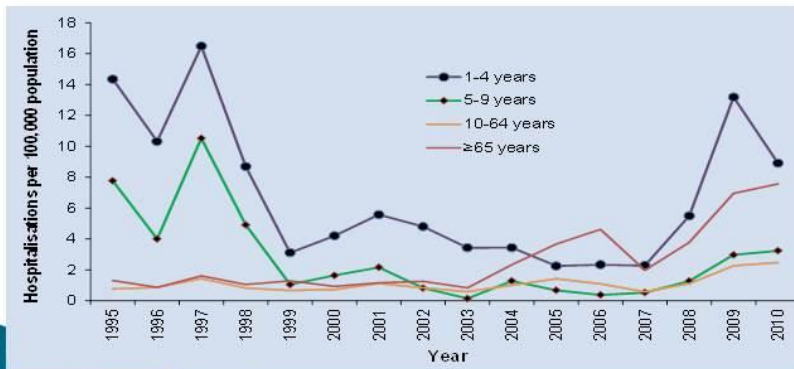
จุดประสงค์ของการให้วัคซีน Td / Tdap

- ▶ ป้องกัน Neonatal Tetanus
- ▶ ป้องกัน Pertussis ในเด็กทารก
- ▶ ป้องกัน Diphtheria ในมารดา





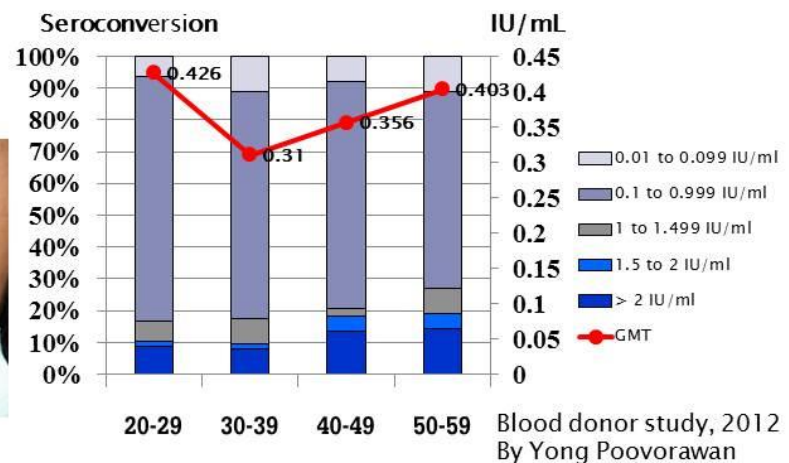
UK



ไทรคอสในทารก
ระบาดใน
บางประเทศ

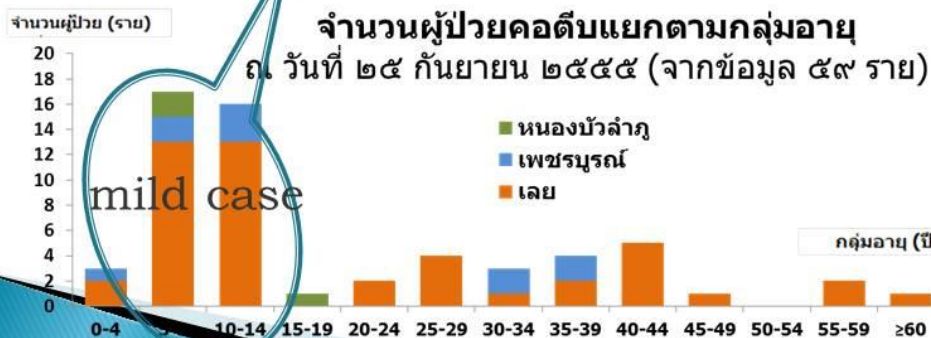
Australia

ปัญหาคอติบ



จำนวนผู้ป่วย (ราย)

จำนวนผู้ป่วยคอติบแยกตามกลุ่มอายุ
ณ วันที่ ๒๕ กันยายน ๒๕๕๕ (จากข้อมูล ๕๙ ราย)



สำนักโรคระบาดวิทยา

Thank you



The NIFTY Test

A new era of noninvasive prenatal testing

A non-invasive prenatal (NIPT) test

World largest clinical validation

นิฟตี้ คืออะไร ?

นิฟตี้ เป็นวิธีการตรวจกรองทารกตัวใหม่ล่าสุด ปลอดภัย และมีประสิทธิภาพสูงที่สุดในปัจจุบัน ไม่มีความเสี่ยงต่อมารดาและทารกในครรภ์

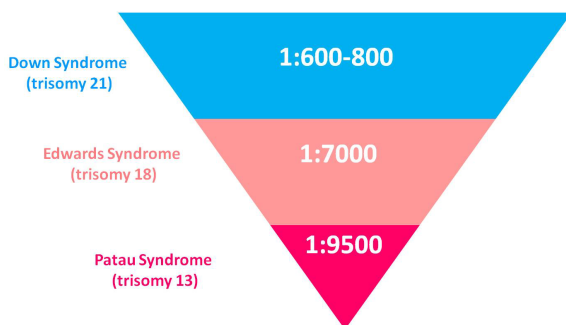
ความผิดปกติของการมีโครโมโซมเกินมา 1 แท่ง (Trisomy) ในโครโมโซมชุดที่ 21 (Down's syndrome), 18 (Edwards syndrome), และ 13 (Patau syndrome) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย ซึ่งการตรวจ NIFTY test จะประเมินโอกาสเสี่ยงที่ทารกจะมีโครโมโซมผิดปกติ โดยการตรวจวิเคราะห์ปริมาณของ DNA ซึ่งอยู่ในพลาสมาของมารดาโดยใช้เทคโนโลยี high-throughput DNA sequencing ร่วมกับการใช้ชีวสารสนเทศขั้นสูงในการวิเคราะห์ข้อมูล และการตรวจ NIFTY test ไม่มีความเสี่ยงอันตรายต่อทารกในครรภ์ เนื่องจากทำโดยการเจาะเลือดมารดาเพียง 10 มิลลิลิตร ที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 10 - 24 สัปดาห์ และด้วยเทคโนโลยีการตรวจสามารถทราบเพศของทารกได้

NIFTY test เหมาะสมกับหญิงตั้งครรภ์ทุกคนไหม

การตรวจกรองทารกตัวใหม่โดย cell-free fetal DNA สามารถตรวจได้ในมารดาตั้งครรภ์เกือบทุกรายการโดยทำการตรวจได้ในช่วงอายุครรภ์ 10 - 24 สัปดาห์ โดยสูติแพทย์อาจพิจารณาเลือกใช้การตรวจ cell-free fetal DNA เพื่อการตรวจกรองทารกตัวใหม่ในกรณีดังต่อไปนี้

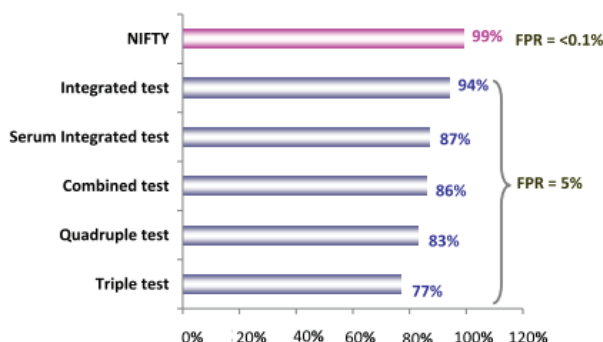
1. ในมารดาตั้งครรภ์ที่ต้องการเลือกวิธีตรวจกรองที่มีความแม่นยำสูงที่สุด โดยไม่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย สามารถใช้การตรวจ cell-free fetal DNA เป็น primary screening modality แทนการตรวจกรองชนิดอื่นซึ่งมีประสิทธิภาพต่ำกว่า
2. ในมารดาตั้งครรภ์ที่อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป หรือ ผลการตรวจกรองวิธีอื่นให้ผลเป็นบวก (screen positive) แต่ไม่ต้องการรับความเสี่ยงจากการเจาะน้ำคร่ำอาจใช้เป็น secondary screening modality หากผลการตรวจ NIFTY เป็นบวก จึงตรวจยืนยันโดยการตรวจโครโมโซมทารก
3. ในมารดาตั้งครรภ์ที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูงจากการเจาะน้ำคร่ำ หรือมีความกังวลสูงต่อผลแทรกซ้อนจากการเจาะน้ำคร่ำ เช่น แผลเป็นขนาดใหญ่บริเวณพุงหน้าท้อง เนื่องจากมีดลูกขนาดใหญ่ ประวัติการคลอดก่อนกำหนด ภาวะปากมดลูกสั้น ภาวะมีบุตรยาก และมารดาที่มีเชื้อ HIV หรือ HBV เป็นต้น

The 3 most common trisomies (experienced at birth across all age groups)

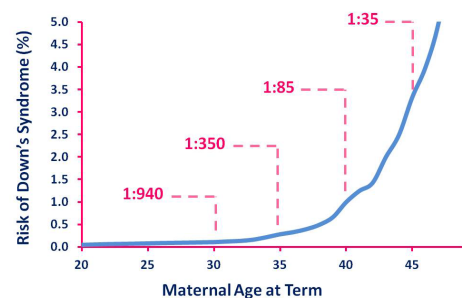


Source: Oxford desk reference clinical genetics, Oxford University Press, 2005

Performance of Screening Tests for Trisomy 21



Maternal Age Specific Risk (Down syndrome)



Source: Queen Mary University of London, Morris et al., 2013

Abbreviated Prescribing Information.

Based on full International Product Information (version number 18)

Cervarix™. Human Papillomavirus vaccine Types 16 and 18 (Recombinant, AS04 adjuvanted). **Composition:** Human Papillomavirus type 16 L1 protein 20 micrograms, Human Papillomavirus type 18 L1 protein 20 micrograms, 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) 50 micrograms, Aluminium hydroxide, hydrated 0.5 milligrams Al³⁺ **Indications:** For females aged 9 years onwards for the prevention of persistent infection, premalignant genital (cervical, vulvar and vaginal) lesions and cervical, vulvar and vaginal cancers (squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma) caused by oncogenic Human Papillomaviruses (HPV). Prevention of vulvar and vaginal lesions and cancers caused by oncogenic Human Papillomaviruses are based on the result of study HPV-008 in women aged 15-25 years.

Administration: From age 9 to 14 years of age at the time of the first injection, **Cervarix™** can be administered as either a 2 dose (0, 5-13 months) or 3 dose (0, 1-2.5, 5-12 months) schedules intramuscularly in the deltoid region. From age 15 years and above, only the 3-dose schedule is recommended.

Contraindications: Subjects with known hypersensitivity to any component of the vaccine. **Special Precautions:** Precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable events) and a clinical examination. As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine. Syncope (fainting) can occur following, or even before, any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from faints. As with other vaccines, the administration of **Cervarix™** should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination. **Cervarix™** should under no circumstances be administered intravascularly or intradermally. No data are available on subcutaneous administration of **Cervarix™**. As for other vaccines administered intramuscularly, **Cervarix™** should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects. As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited in all vaccinees. **Cervarix™** is a prophylactic vaccine. It is not intended to prevent progression of HPV-related lesions present at the time of vaccination. **Cervarix™** does not provide protection against all oncogenic HPV types. Vaccination is primary prevention and is not a substitute for regular cervical screening (secondary prevention) or for precautions against exposure to HPV and sexually transmitted diseases. In subjects with impaired immune responsiveness such as patients receiving immunosuppressive treatment, an adequate immune response may not be elicited. Duration of protection has not fully been established. **Interactions:** can be given concomitantly with: reduced antigen diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (dTpa), inactivated poliovirus vaccine (IPV) and the combined dTpa-IPV vaccine; hepatitis A (inactivated) vaccine (HepA), hepatitis B (rDNA) vaccine (HepB) and the combined HepA-HepB vaccine. If **Cervarix™** is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always

be administered at different injection sites. There is no evidence that the use of hormonal contraceptives has an impact on the efficacy of **Cervarix™**. **Pregnancy and Lactation:** Data are insufficient to conclude whether or not vaccination with **Cervarix™** affects the risk of spontaneous abortion. Women who are pregnant or trying to become pregnant, are advised to postpone vaccination until completion of pregnancy. **Cervarix™** should only be used during breast-feeding when the possible advantages outweigh the possible risks. **Undesirable Effects:** Clinical trial data: Headache, myalgia, injection site reactions including pain, redness, swelling, fatigue, gastrointestinal including nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain, itching/pruritus, rash, urticaria, arthralgia, fever ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), upper respiratory tract infection, lymphadenopathy, dizziness, other injection site reactions such as induration, local paraesthesia, Post marketing data: allergic reactions (including anaphylactic and anaphylactoid reactions), angioedema, syncope or vasovagal responses to injection, sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

Full Prescribing Information is available from GlaxoSmithKline (Thailand) Limited.

12th Floor, Wave Place, 55 Wireless Road, Lumpini, Patumwan, Bangkok 10330 Thailand Tel: 0-2655-4567 Fax: 0-2655-4568

GSK is committed to the effective collection and management of human safety information relating to our products and we encourage healthcare professionals to report adverse events to us on 081 903 4499 or safety_th@gsk.com

Unique complication in Twin pregnancy: Pathophysiology and Diagnosis

ผศ.พญ.ต้องตา นันทโกมล

หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์

ภาควิชาสูติเวช คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

จากการพัฒนาทางการแพทย์ด้านเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ที่เพิ่มสูงขึ้น ร่วมกับอายุหญิงตั้งครรภ์ที่เพิ่มขึ้นจากปัจจัยด้านเศรษฐกิจและสังคม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศที่พัฒนาแล้วเป็นสาเหตุให้อัตราของการตั้งครรภ์แฝด (multiple pregnancy) ในปัจจุบันเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก และแม้ว่าในปัจจุบันนี้การวินิจฉัยก่อนคลอด ตลอดจนการดูแลรักษาภาวะผิดปกติของทารกในครรภ์จะก้าวหน้าไปมาก เป็นผลให้อัตราตายและทุพพลภาพปริกำเนิดของทารกแรกเกิดลดลง แต่พบว่าอัตราตายและทุพพลภาพปริกำเนิดของการตั้งครรภ์แฝดยังคงสูงอยู่เช่นเดิม ทั้งนี้เนื่องจากการตั้งครรภ์แฝดนั้นมีภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยและรุนแรงกว่าการตั้งครรภ์เดี่ยวเป็นอย่างมาก รวมทั้งการดูแลรักษาก็ซับซ้อนกว่าเช่นกัน จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องมีความเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาในภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างจากในครรภ์เดี่ยว เพื่อให้มีการวินิจฉัย การดูแลรักษาอย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ^(1, 2)

ชนิดของการตั้งครรภ์แฝด

การตั้งครรภ์แฝดคือมีการตั้งครรภ์มากกว่า 1 ขึ้นไปเช่น แผลสอง (twins) แผลสาม (triplets) แผลสี่ (quadruplets) เป็นต้น โดยแฝดที่พบบ่อยที่สุดคือ การเกิดแผลสอง แผลสองที่เกิดจากการผสมของไข่ 2 ใบกับอสุจิ 2 ตัว เรียกว่า แผลไข่คนละใบ (dizygotic twins: DZ หรือ fraternal twins) หรือแฝดเทียมและแผลสองที่เกิดจากการผสมของไข่ 1 ใบกับอสุจิ 1 ตัวจากนั้นมีการแบ่งตัวแยกเป็นสอง เรียกว่า แผลไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins: MZ หรือ identical twins) หรือแฝดแท้ ซึ่งแฝดทั้งสองแบบอาจมีการแบ่งตัวมากขึ้นเป็นแผลสาม หรือ แผลสี่ ได้

สิ่งที่มีผลต่ออัตราตายและทุพพลภาพของทารกที่เป็นแฝดคือ ชนิดของเยื่อหุ้มทารกหรือจำนวนรก (chorionicity) มากกว่าจำนวนไข่ที่ปฏิสนธิ (zygosity) ซึ่งมีรายงานว่าอัตราการตายของทารกแรกเกิดของครรภ์แฝดที่มีเยื่อหุ้มทารกเป็นแบบ monochorion (MC) สูงกว่าแฝดที่มีเยื่อหุ้มทารกเป็นแบบ dichorion (DC) ประมาณ 3-12 เท่า โดยมีสาเหตุเกิดจากการเชื่อมต่อของระบบไหลเวียนเลือดระหว่างทารกทั้งสองซึ่งเกิดขึ้นในเกือบทุกรายที่เป็นครรภ์แฝดชนิด monochorion⁽³⁾ การตั้งครรภ์แฝดชนิดแฝดไข่คนละใบจะมีเยื่อหุ้มทารกเป็นแบบ dichorion เสมอ ในขณะที่การตั้งครรภ์แฝดชนิดแฝดไข่ใบเดียวกันจะมีลักษณะของรกและเยื่อหุ้มทารกที่ต่างกันออกไป ขึ้นอยู่กับการแบ่งตัวที่ระยะเวลาต่างกันหลังการปฏิสนธิ ดังรายละเอียดต่อไปนี้^(4,5)

ดังรูปที่ 1

1. แผลที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน เกิดจากการปฏิสนธิของไข่ 1 ใบ กับอสุจิ 1 ตัว และเกิดการแบ่งตัวที่ระยะเวลาที่ต่างกัน ทำให้เกิดลักษณะของรกและเยื่อหุ้มทารกที่ต่างกันออกไป โดยทั่วไปจะมีลักษณะทางกายภาพเหมือนกัน เช่น เพศ สีผม สี ตา ผิวหนัง กลุ่มเลือด เป็นต้น

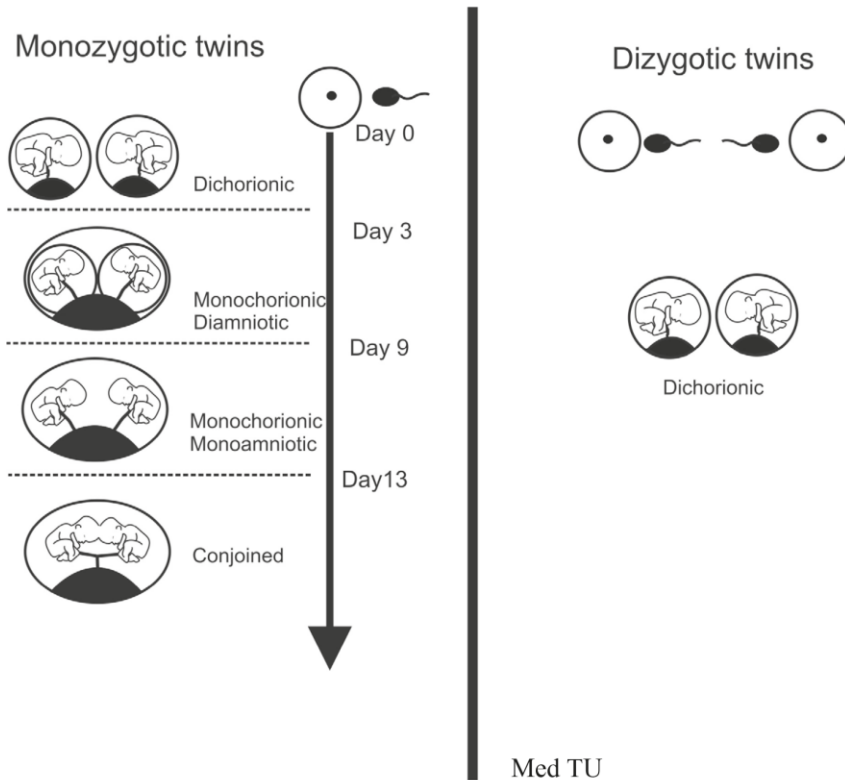
1.1 การแบ่งตัวที่เกิดขึ้นภายใน 3 วันหลังการปฏิสนธิ หรือก่อนระยะ morula ซึ่งพบได้ 1 ใน 3 ของแฝดไข่ใบเดียวกัน โดยตัวอ่อนจะมีถุงน้ำและรกของตัวเองแยกจากกัน เรียกว่า dichorionic - diamniotic twins (DC/DA) โดยรก 2 อันนี้อาจแยกหรือรวมกันก็ได้ ซึ่งหากรวมกันอาจทำให้ดูลำตัวมีรกอันเดียว

1.2 การแบ่งตัวที่เกิดขึ้นระหว่างวันที่ 4-8 หลังการปฏิสนธิ เป็นช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงของ trophoblast ก่อนจะมีการสร้าง amnion พบว่าตัวอ่อนจะมีถุงน้ำ 2 ถุงและมีรก 1 อัน เป็น monochorionic - diamniotic twins (MC/DA) และอาจมีการไหลเวียนของเลือดต่อเชื่อมกันในรก พบลักษณะเช่นนี้ได้ 2 ใน 3 ของแฝดไข่ใบเดียวกัน

1.3 การแบ่งตัวเกิดขึ้นระหว่างวันที่ 9 - 12 หลังการปฏิสนธิ คือมีการแบ่งตัวหลังจากมีการสร้าง amnion แล้ว โดยพบว่าตัวอ่อนทั้งสองตัวอยู่ในถุงน้ำเดียวกันและมีรก 1 อันร่วมกัน เป็น monochorionic-monoamniotic twins (MC/MA) ภาวะนี้พบได้น้อยประมาณร้อยละ 1 ของแฝดไข่ใบเดียวกัน

1.4 การแบ่งตัวเกิดขึ้นหลังวันที่ 12 ของการปฏิสนธิพบว่าทารกแยกตัวจากกันได้ไม่สมบูรณ์เนื่องจากการสร้างแกนกลางโครงสร้างของร่างกายแล้ว เรียกว่า conjoined twins

2. แผลที่เกิดจากไข่คนละใบ เกิดจากการผสมของไข่ 2 ใบกับอสุจิ 2 ตัว จะมีลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน อาจเป็นเพศเดียวกันหรือต่างเพศกันก็ได้ มีถุงน้ำแยกจากกันเป็นลักษณะ dichorionic - diamniotic twins โดยมีรก 2 อันซึ่งแยกจากกันหรืออาจมารวมกันภายหลัง



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของรกและเยื่อหุ้มรกของแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน และไข่คนละใบ
(ที่มา: หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ)

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

การยืนยันชนิดของแฝดว่าเป็นไข่ใบเดียวกันหรือไข่คนละใบ (zygosity) นั้นสามารถทำได้โดยการตรวจด้วยวิธี DNA fingerprinting ซึ่งหากทำการตรวจดังกล่าวนี้ในขณะตั้งครรภ์จะต้องใช้หัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการแท้ง เช่น การตัดชิ้นเนื้อรก หรือการเจาะเลือดจากสายสะดือของทารกในครรภ์มาตรวจ จึงไม่นิยมใช้วิธีนี้ในการวินิจฉัยก่อนคลอด และแม้ว่า zygosity จะเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงชนิดของแฝดว่าเป็นจากไข่ใบเดียวกันหรือไม่ แต่สิ่งที่สำคัญกว่า zygosity คือ chorionicity ซึ่งจากการศึกษาพบว่า chorionicity มีความสำคัญดังนี้⁽³⁻⁵⁾

- chorionicity มีผลต่ออัตราตายและทุพพลภาพปริกำเนิดของครรภ์แฝดมากกว่าจำนวนของไข่ที่ได้รับการผสม
- การวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ขึ้นกับ chorionicity
- การดูแลติดตามครรภ์แฝดและการตัดสินใจเกี่ยวกับการให้การรักษาทารกในครรภ์ขึ้นกับ chorionicity
- การทำหัตถการในครรภ์แฝดขึ้นกับ chorionicity ดังนั้นการให้การวินิจฉัยชนิดของ chorionicity อย่างถูกต้องจึงมีความสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการทำ selective fetocide

- ในบางภาวะของครรภ์แฝด เช่น ภาวะของการเสียชีวิตในครรภ์ของทารกคนหนึ่ง ปัจจัยที่สำคัญต่อการพยากรณ์โรค และการดูแลทารกที่ยังมีชีวิตต่อไป คือ chorionicity
- chorionicity มีความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติทางโครงสร้างและทางพันธุกรรม
- chorionicity เป็นตัวสำคัญในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด twin to twin transfusion syndrome เพื่อการวางแผนในการดูแลรักษาตั้งแต่ระยะแรก

การบอกชนิดของ chorionicity นั้นสามารถทำได้โดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงตั้งแต่อายุครรภ์เพียง 5 สัปดาห์

1. การประเมิน chorionicity ในไตรมาสแรกการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสแรกนั้น มีความสำคัญและความถูกต้องสูงในการระบุ chorionicity⁽⁶⁾ และยังสามารถบอกจำนวนแฝดได้อย่างถูกต้องชัดเจน สามารถวัดขนาดของทารกเพื่อประเมินอายุครรภ์ได้อย่างแม่นยำ และยังสามารถวัด nuchal translucency เพื่อการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิด twin to twin transfusion syndrome ได้อีกด้วย⁽⁷⁾ การระบุ chorionicity ในไตรมาสแรกพิจารณาจากจำนวนถุงการตั้งครรภ์ (gestational sac) จำนวนถุงไข่แดง (yolk sac) จำนวนตัวอ่อน ต่อถุงการตั้งครรภ์ (embryo/sac) และ จำนวนถุงน้ำคร่ำ (amniotic cavity) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. การประเมิน chorionicity จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในไตรมาสแรก(6)

ชนิดของรก	จำนวนถุงการตั้งครรภ์ (gestational sac)	จำนวนถุงไข่แดง (yolk sac)	จำนวนตัวอ่อนต่อถุงการตั้งครรภ์ (embryo/sac)	จำนวนถุงน้ำคร่ำ (amniotic cavity)
DCDA	2	2	1	2
MCDA	1	2	2	2
MCMA	1	1	2	1

DC; dichorion, DA; diamniotic, MC; monochorion, MA; monoamniotic

2. การประเมิน chorionicity ในไตรมาสที่สอง

- เพศของทารก ในกรณีทารกคนละเพศแสดงว่าเกิดจากไข่คนละใบซึ่งจะเป็น dichorionic twins เสมอ แต่ถ้าเป็นเพศเดียวกัน ซึ่งพบได้ 2 ใน 3 ของการตั้งครรภ์แฝด มีโอกาสเป็นได้ทั้งแฝดไข่ใบเดียวกันและแฝดไข่คนละใบ
- จำนวนรก (placental mass) หากได้ทำการตรวจในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ และพบว่ามีสองรกแยกกันชัดเจน จะบ่งชี้ว่าเป็น dichorionic twins ซึ่งมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยสูงโดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 97 และ 100 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามมี

รายงานไว้ใน monochorionic twins อาจพบว่ามีสองรกแยกกันได้ โดยพบประมาณร้อยละ 3 และอาจเป็นรkn้อย (succenturiated lobe) ได้⁽⁸⁾

- ความหนาของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารก (intertwins membrane thickness) เนื่องจากครรภ์แฝดชนิด dichorionic twins มีเยื่อชั้นแบ่งกันระหว่างทารกประกอบไปด้วย decidua หรือ chorion แทรกอยู่ระหว่าง amnion ทั้ง 2 ชั้น ความหนาของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกจึงมักหนากว่า 2 มิลลิเมตร โดยมีความถูกต้องในการวินิจฉัยร้อยละ 89 ในขณะที่ monochorionic twins มีเพียงชั้น ของ amnion เท่านั้น ความหนาของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกจึงมักบางกว่า 2 มิลลิเมตร⁽⁹⁾
- จำนวนชั้นของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกเนื่องจากเครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในปัจจุบันมีประสิทธิภาพสูง จึงทำให้สามารถนับจำนวนชั้นของเยื่อหุ้มทารกได้ โดยใน dichorionic twins ชั้นของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกจะมี 4 ชั้นซึ่งประกอบด้วย chorion 2 ชั้นและ amnion 2 ชั้นโดยมีความถูกต้องในการวินิจฉัยร้อยละ 100 และนับได้ 2 ชั้นจากชั้นของ amnion เท่านั้นใน monochorionic twins ซึ่งมีความถูกต้องในการวินิจฉัยร้อยละ 93⁽¹⁰⁾
- ลักษณะของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารก (characterization of dividing membrane)⁽¹¹⁾ Lambda sign หรือ twin peak sign จะมีลักษณะเป็นสามเหลี่ยม (Lambda sign) ที่บริเวณผิวของรก หรือเรียกว่า twin peak sign เป็นลักษณะที่พบใน dichorionic twins ดังรูปที่ 2

T sign พบในครรภ์แฝดชนิด monochorionic twins โดยเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกบางกว่า 2 มิลลิเมตร เนื่องจากมีเพียงชั้นของ amnion เท่านั้นไม่มีส่วนของ decidua หรือ chorion แทรกระหว่าง amnion ทั้ง 2 ชั้น ทำให้มีลักษณะคล้ายอักษร T ดังแสดงในรูปที่ 3

การใช้ข้อมูลหลาย ๆ อย่างประกอบกันจะช่วยให้การวินิจฉัยชนิดของ chorionicity มีความถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น โดยในช่วงอายุครรภ์ 10-14 สัปดาห์ ลักษณะสำคัญที่สุดในการวินิจฉัย dichorionic twins คือ twin peak sign และ ตำแหน่งรกที่แยกออกจากกัน โดยมีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 97.4 และมีความจำเพาะร้อยละ 100⁽¹²⁾ และจากการศึกษาในครรภ์แฝดที่มีอายุครรภ์เฉลี่ย 22.6 สัปดาห์ พบว่าหากใช้ข้อมูลร่วมกันระหว่างเพศ จำนวนรก ความหนาของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารก และลักษณะ twin peak sign จะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยถึงร้อยละ 91⁽¹³⁾ การวินิจฉัยชนิดของการตั้งครรภ์แฝดนั้นสามารถทำได้ทั้งในขณะตั้งครรภ์และหลังคลอด โดยการตรวจวินิจฉัยหลังคลอดนั้นสามารถทำได้โดยการตรวจลักษณะของเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารก ซึ่งใน monochorionic twins จะพบเยื่อชั้นบาง ๆ ประกอบด้วย amnion 2 ชั้น ไม่มี chorion หรือ decidua ในขณะที่ dichorionic twins นั้นมีเยื่อชั้นแบ่งระหว่างทารกที่หนากว่า เนื่องจากมีชั้น chorion 2 ชั้น และชั้น amnion 2 ชั้น รวมทั้งมีส่วนของ decidua ระหว่างเยื่อชั้นด้วย นอกจากนี้ยังสามารถทำการตรวจรกเพื่อแยกระหว่าง monochorionic กับ dichorionic placentas

โดยการฉีดสีเพื่อยืนยันหลอดเลือดของรก โดยใน monochorionic twins มักพบการเชื่อมต่อของหลอดเลือดภายในรก ในขณะที่ dichorionic twins จะพบภาวะดังกล่าวได้น้อยมาก(14)



รูปที่ 2 แสดงลักษณะ Lambda sign หรือ twin peak sign ของเยื่ออันแบ่งระหว่างทารกในอายุครรภ์ 10 สัปดาห์ (ที่มา: หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ)



รูปที่ 3 แสดงลักษณะ T sign ของเยื่ออันแบ่งระหว่างทารกในอายุครรภ์ 15 สัปดาห์ (ที่มา: หน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ)

ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์แฝด^(4-5, 15)

การตั้งครรภ์แฝดมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง ทั้งภาวะแทรกซ้อนทั่วไปและภาวะแทรกซ้อนเฉพาะของการตั้งครรภ์แฝดเอง โดยภาวะแทรกซ้อนทั่วไปที่สำคัญและพบบ่อยที่สุด คือการคลอดก่อนกำหนด ซึ่งภาวะแทรกซ้อนนี้จะทวีความรุนแรงมากขึ้นหากพบร่วมกับภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ ซึ่งเป็นผลให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราตายปริกำเนิด และเพิ่มผลกระทบทั้งระยะสั้นและระยะยาวต่อทารก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลต่อระบบประสาทเมื่อเปรียบเทียบกับทารกครรภ์เดี่ยวที่คลอดที่อายุครรภ์เดียวกัน โดยพบว่าทารกมีโอกาสการเกิดภาวะสมองพิการ (cerebral palsy) มากขึ้น 17 เท่าในครรภ์แฝดสาม และ 4 เท่าในครรภ์แฝดสองเมื่อเปรียบเทียบกับครรภ์เดี่ยว โดยความเสี่ยงดังกล่าวไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนดเพียงอย่างเดียว เพราะเมื่อเปรียบเทียบกับครรภ์เดี่ยวที่คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์เดียวกันแล้ว พบว่าทารกครรภ์แฝดมีโอกาสเกิด cerebral palsy มากกว่าครรภ์เดี่ยวถึง 3 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 25 ของทารกครรภ์แฝดสอง ร้อยละ 75 ของครรภ์แฝดสาม และทารกทุกคนของครรภ์แฝดสี่จำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต การตั้งครรภ์แฝดนอกจากเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อทารกแล้ว ยังส่งผลกระทบต่อมารดาเช่นกัน โดยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจากภาวะต่าง ๆ ระหว่างการตั้งครรภ์ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ การคลอดก่อนกำหนด ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์ในอายุครรภ์ก่อนกำหนด รกลอกตัวก่อนกำหนด กรวยไตอักเสบ และการตกเลือดหลังคลอด เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนจำเพาะที่เกิดในครรภ์แฝด (unique complication) โดยส่วนใหญ่เกิดจากการตั้งแฝดแบบรกเดียวกัน (monochorion twin) จึงมีความจำเป็นและมีความสำคัญอย่างยิ่งที่แพทย์ควรให้การวินิจฉัยลักษณะของ chorionicity ในครรภ์แฝดจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดังข้อมูลข้างต้น เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัย เฝ้าระวัง และติดตามเพื่อการรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ในบทความนี้จะกล่าวถึงภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญดังนี้

1. Complications related to intertwin transfusion
 - Twin-twin transfusion syndrome
 - Reversed twin-twin transfusion syndrome
 - Twins anemic polycythemic sequence (TAPS)
 - Twins reversed arterial perfusion sequence (TRAPS) : Acardiac twins
2. Complications not related to intertwin transfusion
 - Severe selective fetal growth restriction
 - Monoamniotic twins
 - Conjoined twins

1. ภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับการถ่ายเลือดกันระหว่างแฝด (Complications related to intertwin transfusion)

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS) ^(1, 4-5, 15-20)

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและรุนแรง และเป็นสาเหตุสำคัญของการตายของทารกแรกเกิดและภาวะทุพพลภาพของครรภ์แฝดชนิด monochorionic twins อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะนี้พบได้ 1: 10,000 ของการเกิดมีชีพ และพบ 1:40-1:60 ของครรภ์แฝด หรือประมาณร้อยละ 9-15 ของครรภ์แฝดชนิด monochorionic twins

พยาธิสรีรวิทยา ครรภ์แฝดชนิด monochorionic twins นั้นจะพบว่าการเชื่อมต่อของหลอดเลือดภายในรกทำให้มีการไหลเวียนเลือดระหว่างทารกโดยการเชื่อมต่อของหลอดเลือดนั้นอาจเป็นแบบ arterio-arterial (AA), venovenous (VA), arterio-venous (AV) หรือ venoarterial (VA) ก็ได้ ภาวะ TTTS นี้เกิดจากการไม่สมดุลกันระหว่างการเชื่อมต่อหลอดเลือด arteriovenous เกิดเป็นการไหลของเลือดทางเดียวระหว่างการเชื่อมต่อของหลอดเลือด AV (unidirectional flow through arteriovenous anastomoses) ทำให้มีเลือดผ่านจากแฝดคนหนึ่งไปยังแฝดอีกคนหนึ่ง โดยแฝดผู้ให้ถ่ายเทเลือดไปเรียกว่าแฝดผู้ให้ (donor twin) โดยจะถ่ายเทเลือดที่มีออกซิเจนต่ำ (deoxygenated blood) ไปที่หลอดเลือดแดงที่รก หลังจากมีการแลกเปลี่ยนออกซิเจน เลือดที่มีออกซิเจนสูงจะไหลผ่านหลอดเลือดดำที่รกที่มีการเชื่อมต่อไปให้แฝดผู้รับ (recipient twin) จากการศึกษาต่อมาพบว่าพยาธิสรีรวิทยาอาจมีความซับซ้อนมากกว่าที่กล่าวข้างต้น เนื่องจาก TTTS บางรายอาจไม่มีความแตกต่างของความเข้มข้นเลือดเป็นต้น

การวินิจฉัย กลุ่มอาการ TTTS มักเกิดอาการในช่วงกลางของการตั้งครรภ์ โดยแฝดผู้ให้ หรือ donor twin จะเริ่มมีปัสสาวะน้อยลง จากการลดลงของเลือดที่มาเลี้ยงไต ทำให้เห็นลักษณะของน้ำคร่ำน้อย ทารกมีขนาดเล็ก มีภาวะโตช้าในครรภ์ ตัวซีด อวัยวะภายในมีขนาดเล็ก ทารกอาจเกิด lung hypoplasia จากน้ำคร่ำที่น้อย เมื่อภาวะนี้เป็นรุนแรงขึ้นปริมาณน้ำคร่ำใน donor twin อาจลดลงจนไม่มีน้ำคร่ำในถุงน้ำคร่ำเลยจนทารกถูกห่อหุ้มด้วยถุงการตั้งครรภ์ เรียกว่า stuck twin ส่วน recipient twin หลังรับเลือดมาปริมาณมากเกิดภาวะ circulatory overload มีภาวะหัวใจวายจากปริมาณเลือดที่มากขึ้นผิดปกติ เกิดลิ่มเลือดอุดตัน เกิดภาวะเลือดข้น นำไปสู่การเกิด hyperbilirubinemia และ kernicterus ทารกจะมีขนาดโต ตัวแดง บวม น้ำน้ำคร่ำมาก หัวใจโต โดยส่วนใหญ่มักพบในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์และเป็นสาเหตุการตายประมาณร้อยละ 15-20 ของครรภ์แฝด ความรุนแรงของภาวะนี้แปรผันตามระยะเวลาที่เกิด ซึ่งหากเกิดอาการเร็วจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี ซึ่งในภาวะนี้หญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มักไม่มีการ เว้นแต่อาจมีอาการแน่นท้องจากปริมาณน้ำคร่ำที่มากขึ้น ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเช่น การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด มีภาวะน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์คลอดเป็นต้น ในปัจจุบันเราสามารถตรวจภาวะนี้ได้ตั้งแต่ระยะตั้งครรภ์โดยการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยแนะนำให้มีการเฝ้าระวังในกรณี monochorionic twin โดยตรวจในช่วงไตรมาสสองตั้งแต่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ทุกประมาณ 2 สัปดาห์ โดยจะตรวจพบทารกเป็นเพศเดียวกันแต่มีขนาดแตกต่างกันอย่างชัดเจน มีขนาดของสายสะดือแตกต่างกัน และมีรกเดียวโดยใน recipient twin จะมีขนาดใหญ่กว่า มีปริมาณน้ำคร่ำมาก มีลักษณะของทารกบวม น้ำหัวใจโตและกระเพาะปัสสาวะใหญ่ ส่วนใน donor twin จะมีขนาดเล็ก

กว่า มีปริมาณน้ำคร่ำน้อย หรือไม่พบกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งอาการดังกล่าวจะเป็นอาการแสดงเมื่ออาการเป็นมากซึ่งในภาวะดังกล่าวนี้หากไม่ได้รับการรักษาจะพบอัตราการตายของแฝดทั้งสองคนได้สูงถึงร้อยละ 90 ในปัจจุบันมีการเปลี่ยนแปลงข้อวินิจฉัยไปจากเดิมอย่างมาก โดย ปี พ.ศ.2556 Society for Maternal-Fetal-Medicine(20) ได้เสนอการวินิจฉัยโดยใช้ข้อบ่งชี้ 2 ข้อดังนี้

- 1) เป็นแฝดชนิด monochorion diamnion
- 2) มีภาวะน้ำคร่ำมาก hydramnios (largest vertical pocket > 8 ซม.) ในแฝดคนหนึ่ง และมีภาวะน้ำคร่ำน้อย oligohydramnios (largest vertical pocket < 2 ซม.) ในแฝดอีกคนหนึ่ง

การใช้ปริมาณน้ำคร่ำเป็นข้อมูลหลักในการวินิจฉัยใหม่นี้เนื่องจากพบว่าพบเพียงร้อยละ 15 เท่านั้นที่จะมีอาการโดยไม่เกิดความไม่สมดุลของปริมาณน้ำคร่ำดังกล่าว

การแบ่งระดับความรุนแรงของ TTTS เป็นไปเพื่อแสดงความรุนแรงของโรค ทำให้สะดวกในการสื่อสารและส่งต่อปัจจุบันมีรายงานการแบ่งระดับความรุนแรงของ TTTS ได้หลายวิธี ดังนี้

1. Quintero stages เป็นการแบ่ง TTTS ออกเป็น 5 ระยะตามลักษณะที่ได้จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์ของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำสายสะดือ และ ductus venosus

- | | |
|-----------|--|
| Stage I | พบลักษณะ oligohydramnios- polyhydramnios sequence |
| Stage II | ไม่พบกระเพาะปัสสาวะใน donor twin |
| Stage III | ผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์ผิดปกติในทารกทั้งสองคน |

โดยจะพบว่าไม่มีเลือดในหลอดเลือดแดงสายสะดือ ในระยะ end-diastole (absence of end-diastolic velocity; AEDV) หรือมีการไหลย้อนกลับของเลือดในระยะ end-diastole (reverse of end-diastolic velocity; REDV) ใน donor twin หรือมีการไหลย้อนกลับในขณะที่หัวใจห้องบนขวาบีบตัว (reverse a-wave) ของ ductus venosus หรือมีการเต้นเป็นจังหวะของหลอดเลือดดำสายสะดือ (typical end-diastolic pulsation) โดยใน recipient twin จะพบลักษณะการไหลเวียนเวียนที่บ่งชี้ว่ามีเลือดไหลผ่านหัวใจมาก เช่น การไหลย้อนกลับของเลือดผ่านลิ้นหัวใจ tricuspid (tricuspid regurgitation)

- | | |
|----------|--|
| Stage IV | ทารกคนหนึ่งหรือทั้งสองคนเกิดภาวะทารกบวมน้ำ |
| Stage V | ทารกคนหนึ่งหรือทั้งสองคนเสียชีวิต |

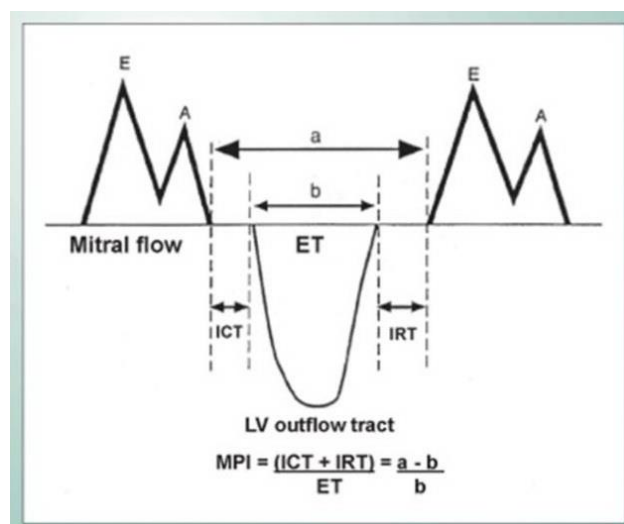
จาก Quintero stages พบว่ายังมีข้อจำกัดในการกำหนดระดับความรุนแรงดังกล่าวในกรณีที่มีลักษณะที่แตกต่างออกไป เช่น donor twin อาจยังเห็นกระเพาะปัสสาวะ แต่ผลการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์พบลักษณะที่ผิดปกติ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม พบว่าการแบ่งระดับความรุนแรงด้วยวิธีนี้มีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคและยังพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงทั้งการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับความรุนแรงอาจเปลี่ยนข้ามระดับได้ เช่น TTTS stage I อาจเปลี่ยนแปลงไปเป็น stage III โดยไม่ต้องเป็น stage II ก่อน นอกจากนี้ยังมีการรายงาน Cardiovascular score โดย Children's Hospital of Philadelphia (CHOP score) โดยพิจารณาจากการตรวจคลื่นเสียง ความถี่สูงดอปเพลอร์และหัวใจทารกในครรภ์ (echocardiography) ซึ่งประกอบไปด้วย 4 ระดับตามความรุนแรงของระบบไหลเวียนโลหิต เมื่อเปรียบเทียบกับ Quintero stages

พบว่าในระดับของ Quintero อาจประกอบไปด้วยหลายระดับของ CHOP score รายงานในปี พ.ศ.2553 พบว่าการใช้ CHOP score ประเมินก่อนการให้การรักษาด้วย laser พบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต

2. The Cincinatti modification of the Quintero staging system เป็นระบบการประเมินที่มีการแบ่ง Quintero

stage III เป็น A, B และ C ตามลักษณะของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงหัวใจทารกในครรภ์ (fetal echocardiography) เนื่องจากพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ cardiac function ใน recipient มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของทารก cardiomyopathy ใน recipient twin เช่น atrioventricular valvular incompetence, ventricular wall thickening และ ventricular function ที่วัดด้วย Myocardial performance index (MPI) หรือ Tei index

การแบ่งระดับการเปลี่ยนแปลงทุกวิธีเหล่านี้เป็นไปเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบผลลัพธ์การตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังช่วยในการประเมินการรักษาและงานวิจัยให้มีความเข้าใจตรงกัน



รูปที่ 4 แสดงการวัด Myocardial performance index (MPI) หรือ Tei index⁽¹⁹⁾

a; time interval between the start and the end of mitral flow, b; ET ejection time, ICT; isovolumetric contraction time, IRT; isovolumetric relaxation time, LV; left ventricle

Reversed twin-twin transfusion syndrome

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยมากใน monochorionic twin โดยมีการเปลี่ยนสลับลักษณะของแฝดที่ได้รับการวินิจฉัย TTTS (reverse donor-recipient phenotype) อาจเกิดขึ้นเองในอายุครรภ์ที่มากขึ้น หรืออาจเกิดหลังมีทารกเสียชีวิตคนหนึ่ง หรือพบหลังการรักษา twin twin transfusion syndrome ด้วย fetoscopic laser ablation พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางคลินิกจากแฝดผู้ให้ (donor) กลับมีอาการแสดงเป็นแบบแฝดผู้รับ เช่น เต็ม donor จากเดิมที่มีภาวะน้ำคร่ำน้อย กลับพบมีน้ำคร่ำมาก ในขณะที่

recipient เดิมจากที่น้ำคร่ำมากกลับมี น้ำคร่ำน้อย หรือปกติ เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังการรักษาด้วย laser photocoagulation พบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามมาในช่วงหลังได้ เช่น ทารกตายในครรภ์ร้อยละ 1-7 recurrent TTTS ร้อยละ 14 และอาจพบ reversed TTTS ร้อยละ 5 โดย reversed TTTS นั้นสัมพันธ์กับการที่แฝดคู่หนึ่งมีการเชื่อมกันของเลือดหลายตำแหน่งและหลายระดับ และอาจสัมพันธ์กับ aneuploidy หรือ genetic syndrome อื่น ๆ ได้⁽²¹⁻²²⁾

พยาธิสรีรวิทยา มีการรายงานแฝดคู่ที่มีการสลับการไหลของเลือดที่มีการเชื่อมกัน เลือดจาก recipient ย้อนกลับไปสู่ donor เนื่องจาก donor เสียชีวิต เพื่อปรับสมดุลการไหลของเลือด ทำให้ตรวจพบ donor มีลักษณะตัวแดงหลังคลอด จากเลือดที่ย้อนกลับมา ทั้งที่ควรจะเป็นลักษณะตัวซีด ส่วนในกรณีของการเกิด reversed TTTS หลังการรักษาด้วย laser photocoagulation สาเหตุเนื่องจากยังมีหลอดเลือดดำที่มีการเชื่อมกันอยู่ในรกที่ระดับลึกลงไป เมื่อมีการจี้ทำลายเส้นเลือดที่เชื่อมต่อกันบริเวณพื้นผิวเพื่อการรักษา กลับมีการปรับตัวเพื่อคงความสมดุลเลือด ส่งผลให้มีการถ่ายเทเลือดแบบย้อนกลับ recipient เปลี่ยนเป็น donor ส่วน donor กลับเปลี่ยนเป็น recipient

การวินิจฉัย การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง และคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์ ติดตามหลังทำหัตถการ แล้วพบมีการสลับลักษณะทางคลินิกระหว่าง donor และ recipient ของ TTTS อาจพบหลังทำหัตถการ หรือหลายสัปดาห์หลังจากหัตถการ มีบางรายงานพบหลังหัตถการได้ถึง 7 สัปดาห์⁽²³⁾

Twins anemic polycythemic sequence (TAPS)

คือภาวะที่แฝดมีความแตกต่างของความเข้มข้นเลือด โดยมีโลหิตจางในแฝดคนหนึ่ง และมีภาวะเลือดข้นในแฝดอีกคนหนึ่ง พบร้อยละ 3-5 ของการตั้งครรภ์แฝดแบบ monochorionic และพบมากกว่าร้อยละ 13 โดยมักพบก่อนอายุครรภ์ 26 สัปดาห์ และอาจในหญิงตั้งครรภ์หลังการผ่าตัด laser photocoagulation เพื่อรักษา TTTS มักพบภายใน 5 สัปดาห์หลังทำหัตถการ⁽²⁴⁾

พยาธิสรีรวิทยา เป็นภาวะที่มีการถ่ายเลือดกันระหว่างแฝดทั้งสองแบบเรื้อรัง มีอาการแสดงโดยมีความแตกต่างอย่างชัดเจนของความเข้มข้นของเลือด (Hemoglobin) ระหว่างแฝดผู้ให้ และแฝดผู้รับ โดยไม่มีความแตกต่างของปริมาณน้ำคร่ำในแฝดทั้งสองถุง ซึ่งต่างจากการถ่ายเทเลือดของ twin twin transfusion syndrome⁽²⁵⁾

การวินิจฉัย การวินิจฉัยทำได้โดย การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์ของหลอดเลือดแดง middle cerebral (MCA) peak systolic velocity (PSV) > 1.5 multiple of the median (MoM) ในแฝดผู้รับซึ่งแสดงถึงภาวะโลหิตจาง และ < 1.0 MoM ในแฝดผู้ให้⁽²⁶⁾

Twins reversed arterial perfusion sequence (TRAPS): Acardiac twins⁽²⁷⁻³⁰⁾

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย โดยพบประมาณร้อยละ 1 ของแฝดไข่ใบเดียวกันหรือประมาณ 1 ใน 35,000 ของทารกคลอดมีชีวิต โดยหนึ่งในสามพบใน monochorionic monoamniotic twin และหนึ่งในสามพบใน monochorionic diamniotic twin แต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและมีอัตราการตายของทารก

แฝดถึงร้อยละ 50-75 ภาวะนี้เกิดจากการพัฒนาที่ผิดปกติของการไหลเวียนเลือดระหว่างหลอดเลือดแดงกับหลอดเลือดแดงของแฝดทั้งสองคน ทำให้เกิดความผิดปกติของแฝดที่เป็นแฝดผู้รับ (recipient twin หรือ acardiac twin) คือ ไม่มีศีรษะ ไม่มีหัวใจ ไม่มีระบบการไหลเวียนเลือดที่ติดต่อกับรกโดยตรง ทำให้การพัฒนาของร่างกายผิดปกติไป และเลือดจะไหลเวียนจากแฝดที่เป็นผู้ให้ (donor twin หรือ pump twin) ผ่านแฝดที่เป็นผู้รับแล้วกลับเข้าหลอดเลือดแดงสายสะดือ ของ donor twin อีกครั้ง จึงเรียกภาวะนี้ว่า twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP) ทำให้เกิดภาวะ polyhydramnios การเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และเกิดภาวะหัวใจวายใน donor twin ได้ การดูแลรักษาในขณะตั้งครรภ์จะช่วยให้ donor twin มีชีวิตรอดได้ โดยการอุดหลอดเลือดที่เชื่อมต่อกันระหว่าง donor twin กับ recipient twin ซึ่งอาจใช้วิธี endoscopic ligation หรือ laser coagulation หรือใช้ฉีดแอลกอฮอล์เข้าหลอดเลือดที่เชื่อมต่อ TRAPS

พยาธิสรีรวิทยา ทารกคนที่มีลักษณะปกติ เรียกว่า ทารกผู้ให้ (donor หรือ pump twin) จะมีภาวะหัวใจวาย ในขณะที่แฝดผู้รับมีความผิดปกติทั้งหัวใจและอวัยวะอื่น ๆ สาเหตุและพยาธิสรีรวิทยาของการที่หัวใจผิดปกติ หรือไม่มีหัวใจ (acardiac twin) ของแฝดผู้รับ มี 2 สมมติฐาน กล่าวคือ 1) มีความผิดปกติของระบบเลือดจากรกทำให้มีความผิดปกติในการพัฒนาหัวใจ (abnormal placental vasculature) หรือ 2) มีความผิดปกติของการสร้างหัวใจตั้งแต่การพัฒนาตัวอ่อน (abnormal cardiac embryogenesis)

พยาธิสรีรวิทยาที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกของทารกดังกล่าวข้างต้น เป็นไปตามชื่อของภาวะนี้คือ แฝดที่มีการไหลย้อนกลับของเลือดในหลอดเลือดแดง (twin reverse arterial perfusion sequence; TRAPS) กล่าวคือมีการไหลของเลือดจากผู้ให้ (donor หรือ pump twin) ที่มีลักษณะทางกายภาพปกติ ไปสู่แฝดตัวรับที่มีรูปร่างผิดปกติ (recipient หรือ acardiac twin) ผ่านการเชื่อมต่อจากหลอดเลือดแดงไปหลอดเลือดแดง และหลอดเลือดดำไปหลอดเลือดดำโดยตรง ระหว่างสายสะดือทารกทั้งสองคน หรือเชื่อมต่อในเนื้อรก เลือดในหลอดเลือดแดงซึ่งเป็นเลือดที่มีออกซิเจนต่ำ ไหลย้อนจาก pump twin ไป acardiac twin จากนั้นเลือดจากหลอดเลือดดำซึ่งเป็นเลือดที่มีออกซิเจนสูงไหลย้อนกลับคืนผ่านรกกลับไปให้ pump twin ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการที่เลือดจากหลอดเลือดแดงที่มีออกซิเจนต่ำไหลไปสู่ acardiac twin ทำให้ acardiac twin ได้รับเลือดที่มีออกซิเจนและสารอาหารต่ำ โดยการไหลจะย้อนทางผ่านชั้นทางหลอดเลือด iliac ที่ระดับความดันต่ำ ๆ เลือดดังกล่าวจะเลี้ยงส่วนล่างของร่างกาย acardiac twin จากสาเหตุดังกล่าวจึงทำให้ acardiac twin ส่วนใหญ่มีการพัฒนาเฉพาะส่วนล่าง ในขณะที่อวัยวะส่วนบนมีความบกพร่องไม่เป็นรูปร่าง ในส่วนของทารกผู้ให้หรือ pump twin หลังจากให้เลือดออกซิเจนต่ำไปสู่ acardiac twin จะมีการรับเลือดโดยนอกจากจะรับเลือดจากระบบเลือดปกติแล้ว ยังได้รับเลือดจาก acardiac twin ย้อนผ่านหลอดเลือดดำซึ่งมีออกซิเจนสูงเพิ่มด้วยจึงเป็นสาเหตุให้ donor pump twin เกิดภาวะหัวใจวาย มีหัวใจโต น้ำคร่ำมาก จากปริมาณเลือดที่มากขึ้นผิดปกติ

การวินิจฉัย จากที่กล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าทารกผู้รับหรือ cardiac fetus ไม่มีโอกาสรอดชีวิต การวินิจฉัยก่อนคลอดมีความมุ่งหวังเพื่อให้ทารกผู้ให้มีชีวิตรอด การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในระยะแรกเป็นสิ่งที่จะช่วยให้มีการเตรียมการรักษา และเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตของ pump twin การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นการตรวจที่ดี และมีประสิทธิภาพ การตรวจจะตรวจไม่พบการเต้นของหัวใจของทารกคนหนึ่ง (acardiac twin)

โดยมักไม่สามารถพบส่วน หัว ลำตัว แขนและมือได้ชัดเจน อาจตรวจพบส่วนขาที่อาจมีความผิดปกติ ทารกมักบวม และอาจพบลักษณะเป็นถุงน้ำบริเวณส่วนบนของร่างกาย และอาจพบความพิการร่วมอื่น ๆ เช่น anencephaly club foot ส่วนของขาอาจเหมือนมีการเคลื่อนไหวได้ ซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวของ pump twin กระทบมา มากกว่าสองในสามมีหลอดเลือดสายสะดือเพียงสองเส้น มีการรายงานพบการเต้นของหัวใจใน acardiac fetus จาก rudimentary heart หรืออาจเป็นการส่งการสั่นมาจากการเต้นของหัวใจทารก pump twin⁽³¹⁾ ในส่วนของทารก pump twin จะพบลักษณะทางกายภาพที่ปกติ มีภาวะหัวใจวาย อันได้แก่ cardiomegaly hepatosplenomegaly pericardial effusion pleural effusion ascites polyhydramnios และอาจพบลักษณะของทารกบวมน้ำได้ร้อยละ 9 มีรายงานการพบความผิดปกติร่วมได้ร้อยละ 10 ได้แก่ cardiogenic defect gastroschisis และ skeletal anomalies

ปัจจุบันการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์เป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัย TRAPS โดยตรวจพบเลือดย้อนกลับจากหลอดเลือดแดงเข้าสู่ acardiac twin จากส่วนกันเข้าไปทางส่วนหัวผ่านทางหลอดเลือดแดง aorta อาจตรวจพบ reverse flow ในหลอดเลือดแดงสายสะดือใน acardiac twin⁽³²⁾ ส่วนการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง 3 มิติ และ MRI จะช่วยให้เห็นรูปร่างความผิดปกติของ cardiac twin ชัดเจนขึ้น หลังจากการตรวจหาความพิการในส่วนของ pump twin แล้ว หลังการวินิจฉัยควรมีการตรวจติดตามทุก 1-2 สัปดาห์เพื่อดูการเจริญเติบโตของทารก และลักษณะหัวใจวายของ pump twin การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญคือการวินิจฉัย TRAPS แยกจากการวินิจฉัยทารกผิดปกติที่เสียชีวิตไป 1 คน (single intrauterine demise) เนื่องจากในยุคก่อนที่จะมีการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์มาช่วย มักมีการวินิจฉัยผิดโดยให้การวินิจฉัยเป็นทารกเสียชีวิตในครรภ์ 1 คน เนื่องจากไม่เห็นการเต้นของหัวใจทารก แต่เมื่อตรวจติดตามกลับพบว่าทารกที่คิดว่าเสียชีวิตดังกล่าวมีการเจริญเติบโต นอกจากนี้ยังต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ placenta teratoma ซึ่งพบได้ค่อนข้างน้อย

2. ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่สัมพันธ์กับการถ่ายเลือดระหว่างแฝด (Complications not related to intertwin transfusion)

Severe selective fetal growth restriction

ทารกแฝดที่มีขนาดต่างกัน(Discordant twin) พบได้บ่อยในครรภ์แฝด โดย 2 ใน 3 ของ discordant twins นั้น แฝดคนหนึ่งมักมีภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์คือน้ำหนักตัวน้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 10 และมีผลต่อผลลัพธ์การตั้งครรภ์ที่ไม่ดี ซึ่งพบว่าหากน้ำหนักยังต่างกันมาก อัตราตายปริกำเนิดยิ่งเพิ่มสูงขึ้นเป็นสัดส่วนกัน โดยพบว่าหากน้ำหนักต่างกันถึงร้อยละ 30 จะพบอัตราตายสูงถึง 43 ต่อ 1,000 ของการเกิดมีชีพ ซึ่งอัตราตายที่เพิ่มสูงขึ้นนี้พบในแฝดทั้งสองคน ในขณะที่ครรภ์แฝดที่ทารกมีน้ำหนักไม่แตกต่างกันพบว่ามีอัตราการตายของทารกแรกเกิดเพียง 3.8 ต่อ 1,000 ของการเกิดมีชีพ⁽³³⁾

พยาธิสรีรวิทยา ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์นี้ จะเริ่มเกิดขึ้นในช่วงปลายไตรมาสที่สองถึงช่วงแรกของไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์ และมักเป็นภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์แบบไม่สมมาตรส่วน (asymmetrical intrauterine growth restriction) สาเหตุมักเกิดจาก uteroplacenta insufficiency ซึ่งมี

ความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความต้องการทาง metabolic ของครรภ์แฝด หรืออาจเกิดจากการฝังตัวในตำแหน่งที่ผิดปกติของรก ในครรภ์แฝดชนิด monochorionic twins นั้นมีโอกาสที่เกิดภาวะ IUGR ได้สูงกว่าครรภ์แฝดชนิด dichorionic twins เพราะใช้รกร่วมกัน(34) ทำให้มีการเชื่อมต่อของหลอดเลือดภายในรก ส่งผลให้แฝดทั้งสองคนได้รับเลือดไปเลี้ยงไม่เท่ากันหรือจากการเกิดภาวะ TTTS ในขณะที่ภาวะ IUGR ในครรภ์แฝดชนิด dichorionic twins นั้นมักเกิดจากความแตกต่างกันทางพันธุกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแฝดไข่คนละใบรวมทั้งการที่มีพื้นที่จำกัดในโพรงมดลูกทำให้รกรมีขนาดเล็กหรือมีการฝังตัวได้ไม่ดีทำให้เกิดภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ได้เช่นกัน นอกจากนี้การเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์และการเกิดเลือดออกขณะตั้งครรภ์เองก็ล้วนมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ selective IUGR ดังนั้นการทราบชนิดของเยื่อหุ้มทารกจึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้

การวินิจฉัย การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อวัด crown-rump length ของแฝดทั้งสองในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์จะช่วยในการประเมินและเฝ้าระวังการเกิดภาวะ discordant twins ได้(35) อุบัติการณ์ของภาวะ discordant twins นี้พบประมาณร้อยละ 15-20 และพบผลลัพธ์การตั้งครรภ์อันไม่พึงประสงค์ในภาวะนี้ร้อยละ 15-40⁽³⁶⁻³⁷⁾ แม้ว่าการวินิจฉัยภาวะ discordant twins ในปัจจุบันจะยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ชัดเจน แต่โดยทั่วไปจะใช้การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินน้ำหนักของทารกในครรภ์ เปรียบเทียบกันโดยใช้อัตราส่วนระหว่างน้ำหนักที่แตกต่างกันของแฝดทั้งสองคนต่อน้ำหนักของแฝดคนที่ตัวโตกว่า ซึ่งหากมากกว่าร้อยละ 20-25 จะนึกถึงภาวะ discordant twins นอกจากนี้อาจยังใช้ค่า abdominal circumference ซึ่งจะบอกถึงภาวะโภชนาการของทารกในครรภ์ ซึ่งหากทารกแฝดมี abdominal circumference ต่างกันมากกว่า 20 มิลลิเมตรร่วมกับน้ำหนักต่างกันตามข้อกำหนดข้างต้น จะให้การวินิจฉัยภาวะ discordant twins จากนั้นเทียบกับน้ำหนักเปอร์เซนไทล์ที่ 10 ของแต่ละอายุครรภ์เพื่อวินิจฉัย IUGR การดูแลรักษาทารกครรภ์แฝด ควรได้รับการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินการเจริญเติบโตเป็นระยะ รวมทั้งประเมินปริมาณน้ำคร่ำ และตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ด้วยการตรวจ biophysical profile การพิจารณาให้คลอดนั้นขึ้นกับการเจริญเติบโตของทารก ความรุนแรงของภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ และการเกิดภาวะ fetal distress รวมทั้งอาจต้องพิจารณาถึงความสมบูรณ์ของการทำงานของปอดของทารกด้วย โดยทั่วไปหากเกิดภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ของแฝดคนใดคนหนึ่งเพียงคนเดียวในครรภ์แฝดชนิด dichorionic twins การรักษาส่วนใหญ่จะแนะนำให้รักษาแบบประคับประคองเพื่อรอให้ทารกคนที่ภาวะเจริญเติบโตช้าในครรภ์แข็งแรงพอที่จะสามารถมีชีวิตรอดได้จึงจะพิจารณาให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์

Monoamniotic twins

คือแฝดที่เกิดจากการปฏิสนธิของไข่ 1 ใบและอสุจิ 1 ตัว หลังแบ่งตัวได้ 1 รก และ 1 ถุงหุ้ม พบร้อยละ 1 ของแฝดไข่ใบเดียวกัน หรือร้อยละ 1-5 ของ monochorion twin⁽³⁸⁻³⁹⁾ แฝดชนิดนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูงจากสาเหตุของการพันกันของสายสะดือ (cord entanglement) ความพิการแต่กำเนิด การคลอดก่อนกำหนด twin-twin-transfusion syndrome จากการศึกษารายงานถึงอัตราการตายของ monoamniotic twin ร้อยละ 17⁽⁴⁰⁾ และอาจเกิดจาก diamniotic twin ที่มีการฉีกขาดของถุงหุ้มจนกลายเป็น monoamnion

twin ความเสี่ยงที่จะเกิดสายสะดือพันกันก็เป็นเช่นเดียวกัน ยังไม่มีข้อสรุปถึงการรักษาที่เหมาะสมเนื่องจากยังไม่สามารถมีการทำนายการเสียชีวิตจากการพันกันของสายสะดือ

พยาธิสรีรวิทยา เป็นแฝดไข่ใบเดียว ที่มีการแบ่งตัวเกิดขึ้นระหว่างวันที่ 9 - 12 หลังการปฏิสนธิ คือมีการแบ่งตัวหลังจากมีการสร้าง amnion แล้ว โดยพบว่าตัวอ่อนทั้งสองตัวอยู่ในถุงน้ำเดียวกันและมีรก 1 อันร่วมกัน เป็น monochorionic – monoamniotic twins (MC/MA)

การวินิจฉัย ใช้คลื่นเสียงความถี่สูงวินิจฉัย โดยตรวจพบรก 1 อัน และถุงหุ้ม 1 ถุง การตรวจในไตรมาสแรกให้สงสัยในกรณีอายุครรภ์ 8 สัปดาห์พบทารก 2 คน แต่มี yolk sac เพียง 1 อัน การตรวจเยื่อหุ้มสามารถเห็นได้ชัดเจนตั้งแต่อายุครรภ์ 9-10 สัปดาห์ อาจใช้หัวตรวจทางช่องคลอดในกรณีอายุครรภ์น้อยกว่า 14 สัปดาห์ ส่วนการตรวจในไตรมาสที่สอง จะวินิจฉัยได้ชัดเจนเมื่อตรวจพบทารกเพศเดียวกัน พบรก 1 อัน โดยไม่พบ intertwin membrane อาจแยกจาก monochorion diamnion กรณีที่ผนังหุ้มบางมาก และต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก TTTS ที่มีลักษณะเยื่อหุ้มแนบตัวทารกคนหนึ่งหรือ stuck twin จากนั้นควรตรวจหาตำแหน่งสายสะดือ โดยส่วนใหญ่มักจะเกาะใกล้ ๆ กัน มักห่างกันไม่เกิน 6 ซม. หนึ่งในสามอาจมีการเกาะแบบ marginalis หรือ velamentous⁽⁴¹⁾ หลังจากนั้นควรมีการตรวจหาลักษณะ cord entanglement อันเป็นลักษณะเฉพาะและเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในครรภ์ โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงดอปเพลอร์ดูตำแหน่งก่อนของสายสะดือที่มีการพันกัน โดยมีความแตกต่างของอัตราการเต้นของหัวใจทารกในสายสะดือนั้น และอาจมีลักษณะของการกดของสายสะดือ เช่น high blood velocity ในหลอดเลือดดำสายสะดือ พบ notch ที่ waveform หรือ absent end diastolic flow ของหลอดเลือดแดงสายสะดือ จากการศึกษาพบ cord entanglement ใน monoamniotic twin ได้ถึงร้อยละ 89 โดยไม่มีความแตกต่างของอัตราตายปริกำเนิดในกลุ่มที่มีหรือไม่มี cord entanglement⁽⁴²⁾ อย่างไรก็ตามแม้มีการวินิจฉัยและมีรายงานการพยายามที่จะมีการตรวจสุขภาพทารกในครรภ์ทุกวันตั้งแต่อายุครรภ์ 26-28 สัปดาห์ ยังสามารถป้องกันการเสียชีวิตได้เพียงร้อยละ 50⁽⁴³⁾ และแนะนำให้คลอดที่อายุครรภ์ 34 สัปดาห์หลังการกระตุ้นการเจริญเติบโตของปอด

Conjoined twins

ทารกแฝดมีการใช้อวัยวะร่วมกัน พบอุบัติการณ์ 1 ใน 60,000 การคลอด มีการเชื่อมต่อหลายแบบ โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดได้แก่หน้าอกติดกัน thoracopagus⁽⁴⁴⁾

พยาธิสรีรวิทยา การแบ่งตัวของทารกชนิดไข่ใบเดียวกันโดยการแบ่งเกิดขึ้นหลังวันที่ 12 ของการปฏิสนธิพบว่าทารกแยกตัวจากกันได้ไม่สมบูรณ์ เนื่องจากมีการสร้างแกนกลางโครงสร้างของร่างกายแล้ว เรียกว่า conjoined twins

การวินิจฉัย การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงจะยืนยันความล้มเหลวในการแบ่งตัวของทารก โดยจะไม่สามารถตรวจแยกทารกออกจากกันได้ โดยทารกอยู่ในถุงน้ำคร่ำเดียวกัน การวินิจฉัยตั้งแต่อันตรมาสที่สองจะเป็นประโยชน์ช่วยให้บิดามารดาสามารถตัดสินใจในการยุติการตั้งครรภ์ หรือตั้งครรภ์ต่อ ในไตรมาสแรกอาจเห็นเป็น bifid fetal pole โดยพยายามเปลี่ยนตำแหน่งแล้วไม่สามารถแยกจากกันได้ ร่วมกับพบเส้นเลือดสายสะดือมากกว่า 3 เส้น อย่างไรก็ตามการตรวจก่อน 10 สัปดาห์ อาจมีความผิดพลาดในการวินิจฉัยสูงจึงควร

ทำการตรวจติดตามต่อ การตรวจในไตรมาสที่สองจะช่วยหาตำแหน่งที่มีการเชื่อมกันได้ชัดเจนขึ้น ในส่วนของการตรวจเพิ่มเติมด้วย MRI มีความสำคัญและประสิทธิภาพเหนือคลื่นเสียงความถี่สูงในการดูอวัยวะที่มีการใช้ร่วมกัน เพื่อประโยชน์ในการประเมินการผ่าตัดหลังคลอด

การตั้งครรภ์แฝดเป็นการตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและทารกได้บ่อยกว่าการตั้งครรภ์เดี่ยว โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิด unique complication ดังที่กล่าวมาข้างต้น การที่สูติแพทย์ตระหนักถึงความสำคัญ ความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ให้ความใส่ใจ และพยายามในการแยกลักษณะของ chorionicity เนื่องจาก monochorion twin จะพบภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า dichorionic twin ความพยายามในการวินิจฉัยจะมีส่วนช่วยอย่างยิ่งในการตรวจติดตาม เพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์เหล่านั้นได้ การวินิจฉัยได้รวดเร็วและถูกต้อง จะนำมาซึ่งการส่งต่อ และดูแลรักษาที่ถูกต้องอันช่วยลดอัตราการตายและทุพพลภาพของหญิงตั้งครรภ์และทารกได้

เอกสารอ้างอิง

1. Malone FD, D'Alton ME. Multiple gestation: clinical characteristics and management. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009: 453-76.
2. Luke B. Maternal complications. In: Newman RB, Luke B, editors. Multiple pregnancy: a handbook for care of the pregnant patient. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 173-91.
3. Rydhstroem H, Danskin FH, Neilson JP. Twin-to twin transfusion syndrome: what are appropriate diagnostic criteria. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:25-32.
4. Multifetal gestation. In : Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS, editors. Williams Obstetrics. 24rd ed. New York: McGraw-Hill, 2014: 891-924.
5. Newman RB, Rittenberg C. Multiple gestation. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, editors. Danforth's Obstetrics & Gynecology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:220-45.
6. Monteagudo A, Roman AS. Ultrasound in multiple gestations: twins and other multifetal pregnancies. Clin Perinatol 2005; 32: 329-54.
7. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Hum Reprod 2000; 15: 2008-10.

8. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 804-8.
9. Townsend RR, Simpson GF, Filly RA. Membrane thickness in ultrasound prediction of chorionicity of twin gestations. *J Ultrasound Med* 1988; 7: 327-32.
10. D'Alton ME, Dudley DK. The ultrasonographic prediction of chorionicity in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 557-61.
11. Wood SL, St Onge R, Connors G, Elliot PD. Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 6-9.
12. Carroll SG S, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002; 109: 182-6.
13. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1376-80.
14. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18: 557-76.
15. Cleary-Goldman J, Chitkara U, Berkowitz RL. Multiple gestation. In : Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem Livingstone/Elsevier*, 2007: 733-70.
16. Newman RB. Obstetrical complications unique to multiple gestations. In: Newman RB, Luke B, editors. *Multiple pregnancy: a handbook for care of the pregnant patient*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 149-72.
17. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, et al. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 965-71.
18. Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1203-7.
19. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, et al: Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:965, 2007
20. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL: Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 208(1):3, 2013
21. Mielke G, Mayer R, Franz H, Gonser M, Marzusch K, Prenatally detected reversal of donor-recipient roles in twin-to-twin transfusion syndrome following in utero treatment. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Apr; 104(4):503-5.

22. Wataganara T, Chanprapaph P, Chuangsuwanich T, Kanokpongsakdi S, Chuenwattana P, Titapant V, Reverse twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation of chorionic anastomoses: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(2):111-4
23. Fox CE, Chan BC, Cox P, Gornall A, Kilby MD, Reversed twin-to-twin transfusion syndrome following successful laser therapy, *Fetal Diagn Ther*. 2009; 26(2):115-8.
24. Liem S, Schuit E, Hegerman M, et al: Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 382(9901):1341, 2013
25. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al: Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 27(4):181, 2010
26. Simpson LL: Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol* 37(5):348, 2013
27. Chanthasenont A, Pongrojapaw D. Acardiac twin, *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1721-4.
28. Spellacy WM: Multiple pregnancies. *Danforth's Obstetrics & Gynecology* 1999; 293-300.
29. Pinette MG, Pan Y, Pinette SG, Stubblefield PG. Treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 841-6.
30. Moore TR, Galoe S, Bernischke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:907-12.
31. Sebire NJ, Sepulveda W, Jeanty P, Nyberg DA, Nicolaides KH. Multiple gestations. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 777-81.
32. Ishimatsu J, Nakanami H, Hamada T, Yakushiji M. Color and pulsed Doppler ultrasonography of reversed umbilical blood flow in an acardiac twin. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993; 19:271-5.
33. Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 570-4.
34. Papageorghiou AT, Bakoulas V, Sebire NJ, Nicolaides KH. Intrauterine growth in multiple pregnancies in relation to fetal number, chorionicity and gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 890-3.
35. Tai J, Grobman WA. The association of crown-rump length discordance in twin gestations with adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:369 e1-4.

36. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004; 103: 71-6.
37. Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 570-4.
38. Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, et al. Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: sonographic diagnosis, detection of cord entanglement, and obstetric management. *Obstet Gynecol* 1995; 86:218.
39. Derom C, Vlietinck R, Derom R, et al. Population-based study on sex proportion in monoamniotic twins. *N Engl J Med* 1988; 319:119.
40. Hack KE, Derks JB, Schaap AH: Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):353, 2009
41. Baldwin V. Twinning mechanisms and zygosity determination. In: *Pathology of Multiple Pregnancy*, Springer-Verlag, New York 1994. p.17
42. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:131.
43. Quinn KH, Cao CT, Lacoursiere Y, et al: Monoamniotic twin pregnancy: continuous inpatient electronic fetal monitoring—an impossible goal? *Am J Obstet Gynecol* 204:161, 2011
44. Mutchinick OM, Luna-Munoz L, Amar E, et al: Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the international clearinghouse for birth defects surveillance and research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 15;157C(4):274, 2011

Update in Menopause Management: Vasomotor Symptoms and Mood Labile

ศ.นพ.นิมิตร เตชไกรชนะ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

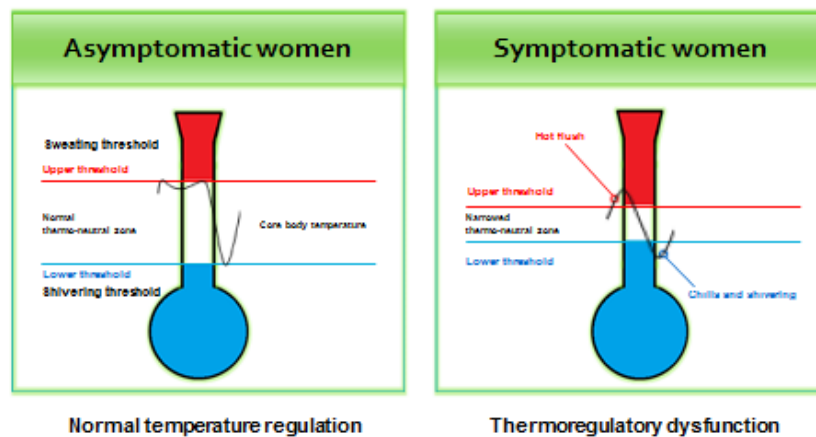
บทนำ

ตลอดช่วงชีวิตของสตรี จะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเพศในหลายระยะ ตั้งแต่เริ่มเข้าวัยรุ่น จนเมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในแต่ละระยะมักสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และจิตใจ อย่างเช่น ระยะที่เป็นสาวรุ่นมักมีอาการแปรปรวน เมื่อตั้งครรภ์ระดับฮอร์โมนเพศจะเปลี่ยนแปลงอย่างมาก สตรีในระยะนี้มักมีอาการอ่อนไหว ภายหลังคลอดฮอร์โมนจะลดระดับลงอย่างรวดเร็ว บางรายเกิดภาวะซึมเศร้า (postpartum depression) และเมื่อเข้าสู่วัยใกล้หมดระดู (perimenopause) มีการแกว่งไกวก่อนลงสู่ระดับต่ำ ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ตามมา จึงเชื่อกันว่าการลดลงของเอสโตรเจนเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ในระยะเปลี่ยนผ่าน ในส่วนของสตรีสูงวัยที่หมดระดูมานาน มีระดับฮอร์โมนเพศต่ำแต่กลับไม่มีอาการของวัยหมดระดู เชื่อว่าเกิดจากการปรับตัวให้เกิดสมดุลใหม่ของสารส่งผ่านประสาทในสมอง (neurotransmitter) จึงเชื่อว่า ช่วงเปลี่ยนผ่านที่มีการแกว่งไกวของฮอร์โมนเพศ เป็นระยะสำคัญที่ก่อให้เกิดอาการต่าง ๆ ในวัยหมดระดู การทำความเข้าใจและให้การดูแลรักษาที่เหมาะสม จะช่วยให้สตรีเปลี่ยนผ่านเข้าสู่วัยนี้ได้อย่างราบรื่นมากขึ้น และไม่จำเป็นต้องอาศัยยาหรือฮอร์โมนในระยะยาว

อาการทาง vasomotor และอารมณ์แปรปรวน (mood labile)

อาการทาง vasomotor โดยเฉพาะ hot flush มีจุดเริ่มต้นที่ไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งมีศูนย์ควบคุมอุณหภูมิกาย (thermoregulatory center) อยู่ในบริเวณ preoptic และ anterior hypothalamic nuclei โดยเชื่อว่าการลดลงของระดับเอสโตรเจนทำให้มีการลดลงของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) ในบริเวณ synaptic junction เช่น serotonin, norepinephrine ทำให้มีการแคบลงของ thermo-neutral zone จน core temperature เกว่งออกนอก upper หรือ lower threshold จึงทำให้เกิดอาการร้อนและเหงื่อออก (sweating) เพื่อลดอุณหภูมิลงหรือเกิดอาการหนาวสั่น (chill) เพื่อเพิ่มอุณหภูมิ ตามลำดับ (รูปที่ 1)⁽¹⁾

Mechanism of hot flush



รูปที่ 1. ภาพซ้ายแสดงถึงระยะห่างของ thermo-neutral zone ที่ปกติระหว่าง upper และ lower threshold (แตกต่างกัน 0.4 องศาเซลเซียส) อุณหภูมิภายในกาย จึงไม่ได้แกว่งออกนอกกรอบ แต่เมื่อมีการลดลงของเอสโตรเจนหรือมีสิ่งกระตุ้น จะทำให้ thermo-neutral zone แคบลง อุณหภูมิภายในกายจึงแกว่งออกนอกกรอบ ถ้าเกิน upper threshold ก็จะทำให้เกิดอาการร้อนและ เหงื่อออกเพื่อลดอุณหภูมิ แต่ถ้าลดต่ำกว่า lower threshold ก็จะทำให้เกิดอาการหนาวสั่นเพื่อเพิ่มอุณหภูมิขึ้น⁽¹⁾

นอกจากนี้ ปัจจัยที่อาจกระตุ้นให้ thermo-neutral zone แคบลงยังเกิดได้ 3 ช่องทาง ประกอบด้วย⁽¹⁾

1. สมอง (brain) ถูกกระตุ้นได้ด้วยความเครียด
2. อุณหภูมิภายในร่างกาย (body core temperature) เช่น ทางหลอดเลือดจากการดื่มของร้อน แอลกอฮอล์ กาแฟ รับประทานของเผ็ด หรือ ทางหลอดลม เช่น จากการสูบบุหรี่
3. เส้นเลือดบริเวณผิว (peripheral vasculature) การเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิทำให้การเป็นมากขึ้น อาการทาง vasomotor มักเกิดในเวลากลางคืนจึงรบกวนต่อการนอน⁽²⁾ ทำให้หลับไม่สนิท เชื่อว่าเป็นสาเหตุให้มีอาการทางอารมณ์และจิตใจตามมา เช่น โกรธง่าย หงุดหงิดง่าย ไม่มีสมาธิ ขาดความอดทน ไม่มี

ความสุข มีอารมณ์แปรปรวน โมโหง่าย ไม่สามารถยับยั้งอารมณ์ของตนเองได้

แนวทางการดูแลรักษา

อาการทาง vasomotor และการแกว่งของอารมณ์มักพบบ่อยในระยะใกล้หมดระดู (perimenopause) และในวัยหมดระดูระยะต้น (early postmenopause) อาการต่าง ๆ เหล่านี้มักบรรเทาลงหรือหายไปเมื่อเข้าสู่ระยะสูงวัย แนวทางการดูแลรักษาสตรีในวัยนี้จึงเป็นการประคับประคองให้สตรีผ่านระยะนี้ไปได้อย่างราบรื่น เช่นเดียวกับการประคองให้เครื่องบินลงจอดได้อย่างนุ่มนวล (soft landing) โดยประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ดังนี้⁽³⁾

1. การลดการแกว่งไกวของฮอร์โมน (stabilizing the hormonal level) ด้วยฮอร์โมนทดแทน
 2. การหลีกเลี่ยงหรือจัดการกับสิ่งที่มากระทบหรือกระตุ้นให้มีอาการมากขึ้น (avoidance of triggers)
 3. การปรับเปลี่ยนมุมมองของชีวิต (change of life perspectives)
- โดยจะขอกล่าวถึงรายละเอียดของแต่ละประเด็นต่อไปนี้

การให้ฮอร์โมนในวัยหมดระดู (Menopausal Hormone Therapy, MHT)

1. จุดเริ่มต้นและการพัฒนา⁽⁴⁻⁶⁾

นับเป็นเวลากว่าหนึ่งร้อยปีมาแล้วที่นักวิทยาศาสตร์ชาวเวียนนาชื่อ Emil Knauer ค้นพบว่า หนูที่ถูกตัดรังไข่ออกไปแล้ว จะเกิดการฝ่อของมดลูกตามมา แต่เมื่อนำรังไข่กลับไปฝังในหนูที่ถูกตัดรังไข่ทิ้ง จะช่วยป้องกันการฝ่อนั้นได้ ภายหลังการค้นพบดังกล่าว นักวิทยาศาสตร์จากทวีปยุโรปและอเมริกาต่างมุ่งมั่นที่จะสกัดหาสารหลักที่เป็นตัวออกฤทธิ์ในการแสดงลักษณะทางเพศของสตรี จนกระทั่งปี พ.ศ. 2472 นักวิทยาศาสตร์ชาวอเมริกันชื่อ Edward Doisy และนักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมันชื่อ Adolph Butenandt สามารถวิเคราะห์แยกเอสโตรเจน (Estrone) ซึ่งเป็นหนึ่งในเอสโตรเจนสามตัวหลัก (Estrone E1, Estradiol E2, Estriol E3) จากปัสสาวะของสตรีตั้งครรภ์ได้เป็นครั้งแรก ภายหลังจากการค้นพบเอสโตรเจน ได้มีการวิเคราะห์แยกเอสโตรเจนที่สำคัญอีกสองชนิดรวมทั้งการค้นพบโปรเจสเตอโรน ซึ่งในภายหลังได้มีการนำฮอร์โมนทั้งสองชนิดมาใช้ทางคลินิกเพื่อการคุมกำเนิดและรักษาอาการในสตรีวัยหมดระดู ในปี พ.ศ.2484 Albright ได้แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของภาวะกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนและการขาดเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดู⁽⁷⁾ ซึ่งได้มีการศึกษาตามมามากมายที่แสดงให้เห็นว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนช่วยป้องกันการสูญเสียกระดูกในสตรีวัยดังกล่าว

กระแสความนิยมเกี่ยวกับการใช้เอสโตรเจนได้ขึ้นสูงสุดเมื่อมีการแต่งหนังสือที่ชื่อว่า Feminine Forever โดยมีความเชื่อว่า เอสโตรเจน เป็นสารวิเศษที่จะช่วยป้องกันการเกิดโรคในวัยหมดระดูและช่วยคงความสาวของสตรีไปได้ยาวนาน นับจากศักราชแห่งความเฟื่องฟูของการใช้ฮอร์โมนเพศเพื่อรักษาและป้องกันโรคเป็นต้นมา สตรีมักได้รับคำแนะนำให้ใช้ ฮอร์โมนทดแทน (Hormone Replacement Therapy, HRT) เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู โดยถือว่า การเข้าสู่วัยหมดระดู เป็นสภาวะของการขาดฮอร์โมน (Hormone deficiency state) เช่นเดียวกับโรคเบาหวาน หรือ ภาวะ Hypothyroidism ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการชดเชยในสิ่งที่ขาด

อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (Unopposed estrogen) ในสตรีวัยหมดระดูที่ยังคงมีมดลูกอยู่เป็นระยะเวลานาน ก็เริ่มปรากฏรายงานเกี่ยวกับการกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูก ไม่ว่าจะเป็นภาวะ Endometrial hyperplasia หรือ มีการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องจนเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial cancer) ขาวร้ายดังกล่าว เป็นจุดเริ่มต้นในการกระตุ้นเตือนผู้คนให้เริ่มมองเห็นเหรียญอีกด้านของสรรพสิ่ง จนมีข้อเสนอแนะให้ใช้ยาในกลุ่มโปรเจสเตอโรน (progestogen) ร่วมกับการใช้เอสโตรเจนในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูก ความห่วงกังวลเกี่ยวกับเอสโตรเจนจึงได้

เบาบางลงไป และมีการกลับมาใช้ฮอร์โมนกันอย่างแพร่หลายจนสามารถติดตามผลจากการใช้ฮอร์โมนในระยะยาวดังที่ปรากฏในการศึกษาชนิดเฝ้าสังเกต (observational study) ที่จะได้กล่าวต่อไป

2. งานวิจัยชนิดเฝ้าสังเกตและชนิดทดลอง (Randomized controlled trial, RCT)⁽⁸⁻¹¹⁾

ในระยะก่อนปี พ.ศ. 2541 แม้จะเป็นยุคแห่งกระแสการใช้ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู แต่ก็ยังมีความหวาดระแวงต่อผลข้างเคียงจากการใช้ฮอร์โมนอย่างปราศจากข้อบ่งชี้ เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (vascular thrombosis) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นต้น แนวคิดในการให้ฮอร์โมนทดแทนแก่สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูทุกราย จึงยังไม่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป และได้มีการเรียกหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่จะพิสูจน์ถึงประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ฮอร์โมนทดแทน จึงได้เกิดกลุ่มศึกษาวิจัยขนาดใหญ่ ทั้งชนิดที่เฝ้าติดตามประชากรสตรีที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนมาเป็นระยะเวลานาน โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน (cohort study) ตัวอย่างเช่น Nurse Health Study, Framingham study, Leisure World Study หรือการศึกษาในลักษณะของการชักถามประวัติย้อนหลังในการใช้ฮอร์โมนในอดีตเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีโรคและไม่มีโรค (case-control study) อย่างเช่นการศึกษาของ Sullivan และคณะ ในผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) หรือ การศึกษาของ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer ในผู้ที่เป็นมะเร็งเต้านม (breast cancer)

ผลการศึกษาส่วนใหญ่ก่อนปี พ.ศ. 2541 พบว่า ผู้ที่ได้รับฮอร์โมนทดแทนมาเป็นระยะเวลานานจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และช่วยบรรเทา หรือ ป้องกันอาการของวัยหมดระดู แต่อาจเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) สำหรับความเสี่ยงที่ยังเป็นที่กังขาว่าจะเพิ่มขึ้นหรือไม่ ได้แก่ การเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer) อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบประโยชน์ที่ได้รับและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น พบว่า ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง คำนวณที่จะแนะนำให้สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูใช้ฮอร์โมน

ประเด็นสำคัญที่ทำให้น้ำหนักของประโยชน์จากการใช้ฮอร์โมนทดแทนมากกว่าความเสี่ยง อยู่ที่การลดอัตราต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เพราะสตรีอเมริกันมีโอกาสเกิดโรคดังกล่าวในอัตราที่สูง ดังนั้น ถ้าฮอร์โมนทดแทนสามารถลดการเกิดโรคนี้ได้จริง ก็จะมีผลกระทบในทางที่ดีต่อสุขภาพของสตรีอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงจากภาวะภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำและมะเร็งเต้านม ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำ และตัวเลขที่แท้จริง (absolute number) ของสตรีที่จะเป็นโรคดังกล่าวจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนก็อยู่ในจำนวนที่ต่ำมาก ทั้งนี้ ผลการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ในสัตว์ทดลองก็ยืนยันถึงประโยชน์ของเอสโตรเจนในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเช่นเดียวกับผลการศึกษาทางคลินิก

อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2541 Hulley และคณะ⁽¹²⁾ ได้รายงานผลการศึกษาที่ชื่อว่า HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) ซึ่งเป็นการศึกษาชนิด randomized controlled trial (RCT) ในลักษณะ secondary prevention กล่าวคือ ทำการศึกษาในสตรีที่พิสูจน์แล้วว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และแบ่งกลุ่มโดยการสุ่มให้ฮอร์โมนทดแทนที่ประกอบด้วย conjugated equine estrogen (CEE)

0.625 มิลลิกรัม ร่วมกับ medroxy progesterone acetate (MPA) 2.5 มิลลิกรัม หรือ ยาหลอก (placebo) และติดตามว่า กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนทดแทน จะมีความเสี่ยงจากการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ มากน้อยเพียงใด

ภายหลังติดตามการศึกษาได้เป็นระยะเวลากว่า 4 ปี พบว่า อุบัติการณ์การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ มิได้แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ซึ่งหมายความว่า ฮอร์โมนทดแทนไม่ได้ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในผู้ที่มิภาวะดังกล่าวอยู่แล้ว ยิ่งไปกว่านั้น กลับพบว่า อุบัติการณ์ของโรคในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนสูงขึ้นในปีแรกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ จึงมีข้อสรุปว่า ไม่ควรให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่แล้ว (No indication for secondary prevention)

คำถามที่ตามมาก็คือ ควรใช้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ที่ยังไม่มีโรคหรือไม่ (primary prevention) เนื่องจากผลการศึกษาที่ยืนยันถึงประโยชน์ของการใช้ฮอร์โมนทดแทนในอดีตส่วนใหญ่เป็นการศึกษาชนิดสังเกต (observational study) ไม่ว่าจะเป็นชนิด cohort หรือ case-control studies บางการศึกษาแม้จะเป็นงานวิจัยชนิดทดลอง (RCT หรือ experimental study) แต่ก็วัดผลจาก intermediate outcome เช่น ผลต่อระดับไขมันในเลือด หรือ ผลต่อ coagulation factors มิได้ดูที่ final endpoint โดยตรง เช่น ผลต่ออัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ การเสียชีวิตจากโรคดังกล่าว

จากความไม่แน่ชัดในเรื่องประโยชน์และความเสี่ยงจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนจากผลการศึกษาที่ผ่านมา ทำให้มีความจำเป็นที่ต้องทำการวิจัยทางคลินิกชนิดทดลองเพื่อให้ได้ผลที่แน่ชัด เนื่องจากผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จะเป็นประเด็นชี้ขาดว่า ควรหรือไม่ควร แนะนำสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูให้ใช้ฮอร์โมนทดแทน ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการริเริ่มการศึกษานานาชาติที่ชื่อว่า Women's Health Initiative (WHI)⁽¹³⁾ ในปี พ.ศ. 2535 ซึ่งเป็นการศึกษาที่สลับซับซ้อน มีหลาย ๆ การศึกษาอยู่ในโครงการดังกล่าว โดยหนึ่งในการศึกษานั้นคือ การศึกษาถึงผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจในลักษณะของ primary prevention เนื่องจากประชากรกลุ่มที่ศึกษาถือเป็นกลุ่มที่มีสุขภาพปกติ ในขณะที่เดียวกันก็ศึกษาถึงผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยแบ่งกลุ่มย่อยในการศึกษาออกเป็นอีก 2 โครงการ คือโครงการซึ่งศึกษาเปรียบเทียบสตรีที่ใช้ฮอร์โมนในสูตรที่ใช้กันอยู่โดยทั่วไปคือ CEE 0.625 มิลลิกรัม ร่วมกับ MPA 2.5 มิลลิกรัม กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ส่วนโครงการที่สองเปรียบเทียบสตรีที่ได้รับ CEE 0.625 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว กับกลุ่มยาหลอก ในสตรีที่ได้รับการตัดมดลูกไปแล้ว (hysterectomized women)

ผลการศึกษาจากโครงการแรกที่มีรายงานออกมาระหว่างปี พ.ศ. 2545-2546⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ ที่ได้ศึกษามาเป็นระยะเวลากว่า 5 ปีในสตรีที่ได้รับฮอร์โมนรวมระหว่างเอสโตรเจนและโปรเจสเตอเจนพบว่า กลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนมีความเสี่ยงต่อกระดูกสะโพกหัก (hip fracture) และการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) ลดลง แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) และมีแนวโน้มว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม และภาวะสมองเสื่อม (dementia) อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวมิได้ประเมินผลของฮอร์โมนต่อการลดอาการในวัยหมดระดู

ผลการศึกษาจากโครงการที่สอง รายงานในปี พ.ศ. 2547⁽²⁰⁾ ในสตรีที่ได้รับเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว เป็นระยะเวลาเกือบ 7 ปี ให้ผลที่แตกต่างจากการศึกษาแรก โดยไม่พบว่า เอสโตรเจนเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือ มะเร็งเต้านม แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดดำอุดตัน

อย่างไรก็ตาม ประเด็นเกี่ยวกับผลของเอสโตรเจนต่อการป้องกันการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ยังเป็นประเด็นที่แย้งกับผลการศึกษาในสัตว์ทดลองและในห้องปฏิบัติการที่พบว่า⁽²¹⁾ เอสโตรเจนมีผลในการลด LDL cholesterol (ซึ่งเป็นตัวเริ่มต้นในกลไกการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และช่วยเพิ่ม HDL cholesterol (เป็นตัวช่วยป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) นอกจากนี้ เอสโตรเจนยังมีกลไกในการป้องกันการเกาะของเม็ดเลือดขาวต่อผนังหลอดเลือดแดง (leukocyte attachment) ป้องกันการเกิด foam cell ซึ่งกลไกเหล่านี้เป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) อย่างไรก็ตาม ถ้ามี plaque เกิดขึ้นแล้ว การได้รับเอสโตรเจนจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory markers ทั้งหลาย เช่น C-reactive protein (CRP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) ซึ่งเชื่อว่าจะเป็นต้นเหตุในการย่อยสลาย plaque ทำให้เกิด plaque rupture ได้ ซึ่งจะก่อให้เกิดเลือด (platelet) ในกระแสเลือดสัมผัสกับเนื้อเยื่อใต้ผนังชั้น endothelium ทำให้เกิดเกาะติดของเหล่าเม็ดเลือดจนเกิดการอุดตันเฉียบพลันของหลอดเลือดแดง (acute arterial thrombosis)

แนวคิดในปัจจุบันจึงยังเชื่อว่า ในผู้ที่มีสภาพหลอดเลือดแดงที่ปกติ (healthy endothelium) เอสโตรเจนน่าจะช่วยป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ได้ ซึ่งก็มีหลักฐานทางอ้อมที่สนับสนุนแนวคิดดังกล่าว ดังที่พบว่าสตรีที่หมดระดูก่อนกำหนด (premature ovarian insufficiency) ซึ่งขาดเอสโตรเจนตั้งแต่อายุยังน้อย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูงกว่าสตรีที่หมดระดูตามวัยอันควร แต่ถ้ามี atherosclerotic plaque เกิดขึ้นแล้ว เอสโตรเจนน่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจดังที่ปรากฏผลในการศึกษาทางคลินิกที่กล่าวมาข้างต้น ปัญหาจึงอยู่ที่ว่า จะทราบได้อย่างไรว่าใครมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เกิดขึ้นแล้ว

ด้วยประเด็นข้อสงสัยที่ยังคาใจ จึงเป็นที่มาของแนวคิดที่จะทำการศึกษานิตทดลองเพื่อให้ได้ความชัดเจนว่า การเริ่มให้ฮอร์โมนตั้งแต่เนิ่น ๆ เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู โดยเฉพาะการให้ในขนาดต่ำ ใช้ฮอร์โมนชนิดธรรมชาติ และไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral route) จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ได้หรือไม่ ด้วยเชื่อว่า ผลจากการศึกษาใน HERS และ WHI เป็นผลที่ศึกษาในผู้สูงวัยที่อายุเฉลี่ยเกินกว่า 60 ปี ซึ่งน่าจะมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) แล้ว การให้ฮอร์โมนทดแทนจึงน่าจะก่อให้เกิดผลเสียมากกว่าประโยชน์ที่ได้ การศึกษาที่ได้มีการริเริ่มดำเนินการมาจนถึงปัจจุบัน ได้แก่ **KEEPS (The Kronos Early Estrogen Prevention Study)**⁽²²⁾ ซึ่งให้ฮอร์โมนตั้งแต่เริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู ในสตรี 727 ราย อายุระหว่าง 42-58 ปี หมดระดูมาไม่เกิน 3 ปี ติดตามผลการศึกษาเป็นเวลา 4 ปี โดยให้เอสโตรเจนในขนาดต่ำ [conjugated equine estrogens (CEE) วันละ 0.45 มิลลิกรัม หรือ transdermal estradiol 50 ไมโครกรัม สัปดาห์ละแผ่น ร่วมกับการให้ micronized progesterone ชนิดรับประทานขนาด

200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 วันต่อเดือน โดยพยายามจำกัดปริมาณของ progesterone ให้ได้เท่าที่จำเป็นเพื่อไม่ให้ต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)] วัดผลจาก carotid intima-media thickness และดูปริมาณแคลเซียมของหลอดเลือดหัวใจ (coronary calcium) ซึ่งผลการศึกษาในเบื้องต้นไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ฮอร์โมนและกลุ่มที่ได้ยาหลอก นอกจากนี้ยังได้มีการริเริ่มการศึกษาชนิดทดลองที่ชื่อว่า **ELITE (The Early and Late Intervention Trial with Estradiol)**⁽²³⁾ ซึ่งศึกษาการให้ micronized 17 β -estradiol ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน ชนิดรับประทาน ร่วมกับการให้ 4% micronized progesterone gel ขนาด 45 มิลลิกรัมต่อวัน ทางช่องคลอด เป็นเวลา 10 วันต่อเดือน โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (double-matched placebo) แก่สตรีวัยหมดระดู 643 ราย ที่ไม่ได้มีโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มในสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูต่างกัน (กลุ่มที่หมดระดูมาไม่เกิน 6 ปีและหมดระดูมานานเกินกว่า 10 ปี) เพื่อพิสูจน์ว่า การให้เอสโตรเจนในสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูที่ต่างกันจะมีผลต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ต่างกันหรือไม่ โดยวัดผลจาก carotid artery intima-media thickness (CMT) และ cardiac computer tomography โดยตามผลการศึกษาเป็นเวลา 6-7 ปี โดยขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการดำเนินงานวิจัย

3. ข้อตกลงของการให้ฮอร์โมนในวัยหมดระดูในปัจจุบัน (Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy 2012)⁽²⁴⁾

แนวคิดในการใช้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อป้องกันโรคในสตรีวัยหมดระดูที่เรียกกันมานานว่า Hormone Replacement Therapy (HRT) ได้ถูกเปลี่ยนไปเป็นการใช้เพื่อการรักษาเฉพาะในรายที่มีข้อบ่งชี้ และเรียกชื่อเป็น Menopausal Hormone Therapy (MHT) โดยในปี ค.ศ.2012 ได้มีข้อตกลงร่วมกันระหว่างองค์กรและสมาคมเกี่ยวกับวัยหมดระดูในระดับชาติและนานาชาติในลักษณะของ consensus statement ประกอบด้วย American Society of Reproductive Medicine (ASRM), Endocrine Society, North American Menopause Society (NAMS), International Menopause Society (IMS), European Menopause and Andropause Society (EMAS), Asia Pacific Menopause Federation (APMF) และ International Osteoporosis Foundation (IOF) เพื่อบอกถึงจุดยืนและข้อแนะนำในการใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู โดยพิจารณาจากข้อมูลเท่าที่ปรากฏ ซึ่งจะขอสรุปเพียงสั้น ๆ พอเป็นหลักเกณฑ์ดังนี้คือ

1. การให้ฮอร์โมน (Menopausal Hormone Therapy, MHT) เพื่อรักษาอาการทาง vasomotor ที่เกิดจากการหมดระดู ยังเป็นการรักษาที่มีประสิทธิผลสูงสุดในทุกกลุ่มอายุ แต่น่าจะมีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงในสตรีที่มีอาการและอายุน้อยกว่า 60 ปีหรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี
2. การให้ฮอร์โมน (Menopausal Hormone Therapy, MHT) เพื่อป้องกันกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุน (prevention of osteoporosis-related fracture) ยังเป็นการรักษาที่มีประสิทธิผลและเหมาะสมในสตรีกลุ่มเสี่ยงที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปีหรือหมดระดูมาไม่เกิน 10 ปี
3. ผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า การให้ฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว ในขนาดมาตรฐาน (standard-dose estrogen-alone MHT) อาจช่วยลดอัตราตายจากโรคหลอดเลือด

หัวใจ (coronary heart disease) และอัตราการตายโดยรวม (all-cause mortality) ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 60 ปีหรือหมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี ในส่วนของฮอร์โมนที่มีเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสเตอเจน (estrogen plus progestogen MHT) ไม่พบว่าช่วยลดหรือเพิ่มโรคหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มสตรีดังกล่าว

4. ในรายที่มีเฉพาะอาการช่องคลอดแห้ง (vaginal dryness) และ/หรือเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ แนะนำให้ใช้เอสโตรเจนเฉพาะที่ทางช่องคลอดในขนาดต่ำ
5. ในรายที่ตัดมดลูกแล้ว แนะนำให้ใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว (systemic estrogen) แต่ถ้ายังมีมดลูกอยู่ ควรให้โปรเจสเตอเจนร่วมด้วย
6. การให้ฮอร์โมนในวัยหมดระดูควรพิจารณาประโยชน์และความเสี่ยงเป็นราย ๆ ไป โดยพิจารณาในประเด็นของ คุณภาพชีวิต ลำดับความสำคัญของปัญหาสุขภาพ อายุ ระยะเวลาเมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู ความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) และมะเร็งเต้านม (breast cancer)
7. การให้ฮอร์โมนในวัยหมดระดูชนิดรับประทาน พบว่า เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) และโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (ischemic stroke) แต่ความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk) พบได้ต่ำมากในสตรีที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ผลการศึกษาชนิดเฝ้าสังเกต (observational study) แสดงให้เห็นว่า การให้ฮอร์โมนทางผิวหนัง (transdermal therapy) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวที่ต่ำกว่า
8. ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสัมพันธ์กับการเสริมโปรเจสเตอเจนในการให้ฮอร์โมนและขึ้นกับระยะเวลาในการใช้ฮอร์โมน อย่างไรก็ตาม พบว่า เป็นความเสี่ยงที่ต่ำและจะลดลงเมื่อหยุดใช้ฮอร์โมน
9. ขนาดและระยะเวลาในการใช้ฮอร์โมน ให้พิจารณาเป็นราย ๆ ขึ้นกับเป้าหมายและความปลอดภัยในการรักษา
10. ในรายที่หมดระดูก่อนกำหนด (premature ovarian insufficiency) ควรให้ฮอร์โมน (systemic MHT) เป็นระยะเวลา อย่างน้อย จนถึงอายุเฉลี่ยของการเข้าสู่วัยหมดระดูตามธรรมชาติ
11. ยังไม่แนะนำให้ใช้ bio-identical hormone
12. หลักฐานที่มีในปัจจุบันไม่สนับสนุนให้ใช้ฮอร์โมนในผู้ที่เคยเป็นมะเร็งเต้านม

4. งานวิจัยและข้อสรุปเกี่ยวกับ Tibolone

Tibolone เป็นอนุพันธ์ของโปรเจสเตอเจนชนิด 19-nortestosterone ที่ชื่อว่า norethynodrel ที่ออกฤทธิ์ได้ทั้งเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน และแอนโดรเจน ขึ้นกับว่า metabolite ตัวใดของ tibolone ออกฤทธิ์อย่างไรในแต่ละเนื้อเยื่อ tibolone อาจถูกเปลี่ยนไปเป็น 3-alpha hydroxyl tibolone หรือ 3-beta hydroxy tibolone (สองชนิดนี้เรียกรวมกันว่า 3 hydroxytibolone) หรือ delta-4-isomer โดย

3-hydroxytibolone ทั้งสองตัวจะสามารถจับและกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) ได้ดี โดยจับกับ ER-alpha ได้ดีกว่า ER-beta ส่วน delta-4-isomer ออกฤทธิ์ในการจับและกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนได้น้อยกว่า (ออกฤทธิ์เพียง 0.1% ของ เอสตราไดออล(estradiol) แต่สามารถจับและกระตุ้นตัวรับโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor, PR) และตัวรับแอนโดรเจน (androgen receptor, AR) ได้ดี ในขณะที่ 3-hydroxytibolone ทั้งสองตัวไม่สามารถจับกับตัวรับโปรเจสเตอโรนและแอนโดรเจนได้^(25, 26)

ผลการศึกษาในมนุษย์พบว่า tibolone ออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน โปรเจสเตอโรน หรือ แอนโดรเจน ในแต่ละเนื้อเยื่อแตกต่างกันไป โดยจะออกฤทธิ์ของเอสโตรเจนในส่วนของกระดูก สมอง และเยื่อบุช่องคลอด แต่ไม่ออกฤทธิ์เอสโตรเจนในบริเวณเยื่อบุโพรงมดลูกและเต้านม⁽²⁵⁾ โดย delta-4-isomer ซึ่งเป็น metabolite ของ tibolone ในเยื่อบุโพรงมดลูกจะจับกับตัวรับของโปรเจสเตอโรน และออกฤทธิ์ด้านการกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูกของเอสโตรเจนทั้งจากที่ร่างกายสร้างขึ้น และจาก 3-hydroxytibolone ที่เปลี่ยนมาจาก tibolone ทั้งสองตัว⁽²⁵⁾ จึงไม่จำเป็นต้องให้โปรเจสเตอโรนร่วมด้วยเพื่อป้องกันการกระตุ้นเยื่อบุโพรงมดลูกดังเช่นในกรณีของการให้เอสโตรเจนเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทน

สำหรับเต้านม tibolone จะกระตุ้นเอ็นไซม์ sulfotransferase ให้เปลี่ยน estrone ไปเป็น estrone sulphate ซึ่งเป็นเอสโตรเจนที่มีฤทธิ์อ่อนลง นอกจากนี้ tibolone ยังยับยั้งเอ็นไซม์ sulfatase ไม่ให้เปลี่ยน estrone sulphate กลับมาเป็น estrone ซึ่งมีฤทธิ์ของเอสโตรเจนที่สูงขึ้น และ tibolone ยังยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ 17 hydroxy steroid dehydrogenase ไม่ให้เปลี่ยน estrone ไปเป็น estradiol ซึ่งมีฤทธิ์ของเอสโตรเจนแรงขึ้นไปอีก⁽²⁶⁾ ดังนั้น ผลโดยรวมของ tibolone ต่อเนื้อเยื่อเต้านมคือ การเปลี่ยนเอสโตรเจนให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์อ่อนลง จึงเชื่อว่าจะกระตุ้นเต้านมน้อยกว่าเอสโตรเจนโดยทั่วไป

จากข้อมูลของ tibolone จากผลการทดลองทางห้องปฏิบัติการ และการวิจัยทางคลินิกในเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่า tibolone ช่วยบรรเทาอาการที่เกิดขึ้นในวัยหมดระดู เช่น อาการทาง vasomotor เช่น ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมากตอนกลางคืน บรรเทาอาการช่องคลอดแห้งและป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในวัยหมดระดู⁽²⁷⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการศึกษาชนิดทดลอง (experimental study / randomized controlled trial) ที่พิสูจน์ให้เห็นแน่ชัดว่า tibolone ลดความเสี่ยงต่อกระดูกหัก เช่นเดียวกับฮอร์โมนทดแทน หรือ ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนโดยทั่วไป จึงได้มีการศึกษาชนิดทดลองที่กล่าวมาข้างต้นที่เรียกชื่อย่อว่า LIFT study (Long-term Intervention on Fracture with Tibolone study)⁽²⁸⁾

LIFT เป็นการศึกษาชนิด randomized controlled trial ในสตรีสูงอายุที่มีโรคกระดูกพรุนจำนวน 4,538 รายที่มีอายุระหว่าง 60-85 ปี (อายุเฉลี่ย 68 ปี) ซึ่งได้รับการสุ่มจำแนกกลุ่มสตรีให้ได้รับ tibolone 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน (ครึ่งหนึ่งของขนาดมาตรฐานที่ใช้ในทางคลินิก) หรือ ยาหลอก โดยมีระยะติดตามเฉลี่ยเป็นเวลา 34 เดือน เนื่องจากคณะกรรมการตรวจติดตามข้อมูลและความปลอดภัย (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) ได้เสนอให้ยุติการศึกษาก่อนกำหนด เนื่องจากพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) สูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ tibolone มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (1.24% VS 0.57%; relative risk 2.19 (95% CI, 1.14-4.23; P=0.02)

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ เป็นการศึกษาแรกที่พิสูจน์ได้ว่า tibolone ช่วยลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสันหลัง (vertebral fracture, 3.11% VS 5.58%; relative hazard 0.55 (95% CI, 0.41-0.74); $P < 0.001$) ช่วยลดความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกส่วนอื่น (non-vertebral fracture, 5.42% VS 7.35%; relative hazard 0.74 (95% CI, 0.58-0.93); $P = 0.01$) นอกจากนี้ยังช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (invasive breast cancer, 0.26% VS 0.84%; relative hazard 0.32 (95% CI, 0.13-0.80); $P = 0.02$) และลดความเสี่ยงต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer, 0.17% VS 0.57%; relative hazard 0.31 (95% CI, 0.10-0.96); $P = 0.04$) โดยไม่พบว่า เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

จากข้อมูลการวิจัยพื้นฐาน (basic research) ที่พบว่า tibolone กระตุ้นเต้านมน้อยกว่าเอสโตรเจน เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ที่เต้านมดังที่กล่าวมาข้างต้น ร่วมกับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา ไม่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ tibolone มีอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูงขึ้น จึงมีแนวคิดที่จะทำการวิจัยชนิดทดลอง เพื่อพิสูจน์ว่า สามารถใช้ tibolone เพื่อบรรเทาอาการของวัยหมดระดูได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมแล้ว เนื่องจากยังไม่มีการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนชนิดใดที่พิสูจน์ได้ว่า มีความปลอดภัยในรายที่เป็นมะเร็งเต้านมแล้ว จึงเป็นที่มาของงานวิจัยที่มีชื่อว่า **LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoints) Study**⁽²⁹⁾

LIBERATE เป็นการศึกษาชนิด randomized controlled trial ในสตรีวัยหมดระดูจำนวน 3,148 ราย อายุไม่เกิน 75 ปี อายุเฉลี่ย 52.7 ปี ที่มีอาการ vasomotor ที่ต้องการการรักษา และได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งเต้านมในระยะ $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ ภายในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา โดยอาสาสมัครได้รับการสุ่มให้ได้รับ tibolone 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน (ขนาดปกติ) หรือ ยาหลอก โดยมีระยะติดตามเฉลี่ยประมาณ 3 ปี แต่เนื่องจากคณะกรรมการตรวจติดตามข้อมูลและความปลอดภัย (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) ได้เสนอให้ยุติการศึกษาก่อนกำหนด 5 เดือน เนื่องจากพบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดซ้ำ (recurrence) ของมะเร็งเต้านมสูงขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ tibolone มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (15.2% VS 10.7%; hazard ratio 1.40 (95% CI 1.14-1.70); $P = 0.001$) แต่ไม่แตกต่างจากยาหลอกในผลของความปลอดภัยด้านอื่น ๆ เช่น อัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular event) มะเร็งทางนรีเวชอื่น ๆ โดยพบว่า อาการทาง vasomotor ลดลงและความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density) เพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มยาหลอก

ผลจากการศึกษานี้ ทำให้ได้ข้อแนะนำว่า ไม่ควรใช้ tibolone ในรายที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน ถึงแม้จะยังมีข้อสงสัยในเรื่องของตัวกวน (confounding factor) ต่อผลการศึกษา เนื่องจากผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ได้รับ tamoxifen ถึงร้อยละ 66 ได้รับ aromatase inhibitor ร้อยละ 6 และอุบัติการณ์ของการเกิดซ้ำของมะเร็งเต้านมในกลุ่มยาหลอกพบเพียงร้อยละ 10 ซึ่งต่ำกว่าอุบัติการณ์โดยทั่วไปที่มักพบได้ร้อยละ 15 ในระยะเวลาที่ติดตาม จึงอาจเป็นไปได้ว่า tamoxifen และ aromatase inhibitor ช่วยลดอุบัติการณ์ของการ

เกิดซ้ำของมะเร็ง แต่ tibolone อาจมีผลรบกวนการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองในการป้องกันการเกิดซ้ำ อย่างไรก็ตาม ข้อวิจารณ์ดังกล่าวเป็นเพียงการตั้งข้อสังเกตซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาวิจัยต่อไป

สำหรับผลของ tibolone ต่อเยื่อบุโพรงมดลูก ผลจากการศึกษาวิจัยพื้นฐานพบว่า tibolone จะถูกเปลี่ยนเป็น delta-4-isomer ซึ่งสามารถจับกับตัวรับของโปรเจสเตอโรน (progesterone receptor) และจากการศึกษาชนิดสังเกตติดตาม (observational study) ไม่พบอุบัติการณ์ของ endometrial hyperplasia และ endometrial cancer เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาชนิดสังเกตติดตาม ที่ชื่อว่า Million Women Study ที่ติดตามสตรีประมาณหนึ่งล้านคนในประเทศอังกฤษ พบว่า ผู้ที่ใช้ tibolone มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเพิ่มขึ้น สองปีถัดมา ได้มีรายงานการศึกษานิตทดลองที่มีชื่อย่อว่า THEBES (Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study)⁽³⁰⁾ เพื่อประเมินว่า ผู้ที่ใช้ tibolone จะมีอุบัติการณ์ของ endometrial hyperplasia และ endometrial cancer เพิ่มขึ้นหรือไม่

THEBES เป็นการศึกษาชนิด randomized controlled trial ในสตรีวัยหมดระดูจำนวน 3,240 ราย อายุเฉลี่ย 54 ปี มีดัชนีมวลกายเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 25-26 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งได้รับการสุ่มให้ได้รับ tibolone 2.5 หรือ 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ ยา conjugated equine estrogen (CEE) 0.625 ร่วมกับ Medroxy- progesterone acetate (MPA) 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีระยะติดตามเฉลี่ยประมาณ 2 ปี ซึ่งไม่พบ endometrial hyperplasia หรือ endometrial cancer ในกลุ่มที่ได้รับ tibolone ไม่ว่าจะขนาดเท่าใด แต่พบในกลุ่มที่ได้รับ CEE+MPA อย่างละ 1 ราย นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละ 71-78 ของกลุ่มที่ได้รับ tibolone มีภาวะ amenorrhea มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ CEE+MPA (ร้อยละ 45)

สำหรับผลของ tibolone ต่อปฏิกิริยาทางเพศ พบว่า tibolone ทำให้ sex hormone binding globulin (SHBG) ลดลง ทำให้มีระดับ free testosterone ในกระแสเลือดสูงขึ้น ต่างจากการให้ฮอร์โมนทดแทนทั่วไปที่ประกอบด้วยเอสโตรเจนและโปรเจสตินที่มักทำให้ระดับ SHBG สูงขึ้น และทำให้มีระดับ free testosterone ลดลง นอกจากนี้ ในการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบ tibolone และ ฮอร์โมนทดแทนทั่วไป พบว่า ผู้ใช้ tibolone มีความถี่ของการมีเพศสัมพันธ์ และความพึงพอใจทางเพศที่เพิ่มขึ้น⁽³¹⁻³³⁾

5. การใช้ยาฮอร์โมนในวัยหมดระดู (Use of Menopausal Hormone Therapy)

5.1 ควรพิจารณาข้อบ่งชี้ และข้อห้ามใช้ ดังตารางที่ 1^(34, 35)

ตารางที่ 1 การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนในวัยหมดระดู : ข้อบ่งชี้ และข้อห้ามใช้^(34, 35)

ข้อบ่งชี้	ข้อห้ามใช้
1. มีอาการทาง vasomotor ที่ต้องการการรักษา	1. สงสัยว่าจะตั้งครรภ์
2. มีอาการเนื่องจากการฝ่อลีบของช่องทางคลอด (vulvo-vaginal atrophy) ที่ต้องการการรักษา	2. มีเลือดออกผิดปกติทางช่องคลอดโดยไม่ทราบสาเหตุ
3. สตรีที่หมดระดูก่อนกำหนด (premature menopause)	3. เป็นมะเร็งที่ตอบสนองต่อเอสโตรเจน (estrogen related cancer) เช่น มะเร็งเต้านม

4. สตรีที่มีโรคกระดูกพรุน (postmenopausal osteoporosis) ร่วมกับอาการของการหมดประจำเดือน	นม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก
	4. มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis)
	5. กำลังเป็นโรคตับเฉียบพลัน (acute liver disease)

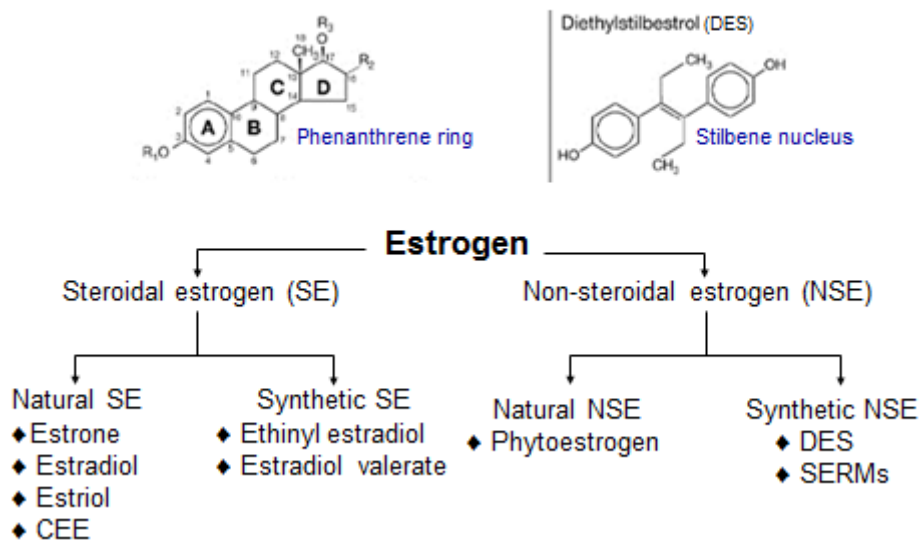
นอกจากนี้ ยังควรหลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนทดแทนในรายที่มีหรือเคยมีโรคหลอดเลือดโคโรนารี (coronary heart disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke หรือ cerebrovascular disease), transient ischemic attack (TIA) มีภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัว (endometrial hyperplasia) ที่ยังไม่ได้รับการรักษา เคยแพ้ยาหรือมีอาการข้างเคียงจากฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือโปรเจสตินเจน หรือ สตรีที่เป็นโรคทางหลอดเลือด เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), vasculitis เป็นต้น

สำหรับอาการของระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น อาการปัสสาวะเล็ด (urinary incontinence) ไม่ได้ถือเป็นข้อบ่งชี้ในการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน เพราะนอกจากจะไม่ช่วยให้ดีขึ้นแล้ว ข้อมูลในระยะหลังพบว่าทำให้เอสโตรเจนชนิด systemic อาจทำให้อาการเป็นมากขึ้น⁽³⁶⁾ เว้นแต่ในกรณีที่อาการอันเป็นผลมาจากการขาดเอสโตรเจนซึ่งทำให้เกิดการฝ่อเหี่ยวของเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว รวมทั้งอาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการขาดเอสโตรเจน ได้แก่ overactive bladder (OAB) หรือการติดเชื้อปัสสาวะซ้ำ ๆ (recurrent urinary tract infection) เป็นต้น ซึ่งมักจะรักษาโดยให้เอสโตรเจนทางช่องคลอด (vaginal route) นอกจากนี้ ยังไม่แนะนำที่จะให้เอสโตรเจนด้วยข้อบ่งชี้เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีสูงอายุ (อายุเกิน 60 ปี) เว้นแต่จะมีอาการของวัยหมดประจำเดือนซึ่งจำเป็นต้องให้การรักษาร่วมด้วยและไม่มีข้อบ่งชี้เพื่อการป้องกันหรือรักษาภาวะสมองเสื่อม (dementia)^(14, 37-38)

5.2 ควรพิจารณาถึงชนิด (type) ขนาด (dose) การบริหาร (route of administration) และรูปแบบของยา (regimen) ดังนี้

5.2.1 ชนิด (type) ของเอสโตรเจนและโปรเจสตินเจน (progestogen) สามารถจำแนกเอสโตรเจนได้เป็นชนิดธรรมชาติและสังเคราะห์ (รูปที่ 2)⁽⁶⁾ โดยเลือกใช้ชนิด

Classification of estrogen



รูปที่ 2 แสดงการจำแนกชนิดของเอสโตรเจนตามโครงสร้างทางเคมีเป็นกลุ่ม steroidal estrogen (ประกอบด้วย phenanthrene ring ของห่วง A, B, C) และ non-steroidal estrogen (เปิดห่วง B, C ออก เกิดเป็น stilbene nucleus ซึ่งเป็นโมเลกุลตั้งต้นของ diethylstilbestrol และสารในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs)⁽⁶⁾ (CEE = conjugated equine estrogens)

ธรรมชาติหรือใกล้เคียงในกลุ่ม steroidal estrogen สำหรับ progestogen [ใช้เพื่อป้องกันเยื่อบุโพรงมดลูกจากการกระตุ้นของเอสโตรเจนจนอาจเกิดการหนาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial hyperplasia)] สามารถจำแนกได้เป็นชนิดธรรมชาติและสังเคราะห์ (รูปที่ 3)⁽³⁹⁾ แต่เดิม progesterone ซึ่งเป็นชนิดธรรมชาติ ถูกดูดซึมได้ไม่ดีจากลำไส้และถูกกลดฤทธิ์ที่ตับได้มาก จึงมีการสังเคราะห์ขึ้นใหม่เพื่อให้ถูกดูดซึมได้ดีขึ้น ถูกเปลี่ยนรูปที่ตับน้อยลง ทำให้ใช้ขนาดลดลง โดยกลุ่มที่สังเคราะห์ขึ้นเรียกชื่อรวมว่า progestin โดยจำแนกตามที่มาของสารตั้งต้นในการผลิตดังนี้

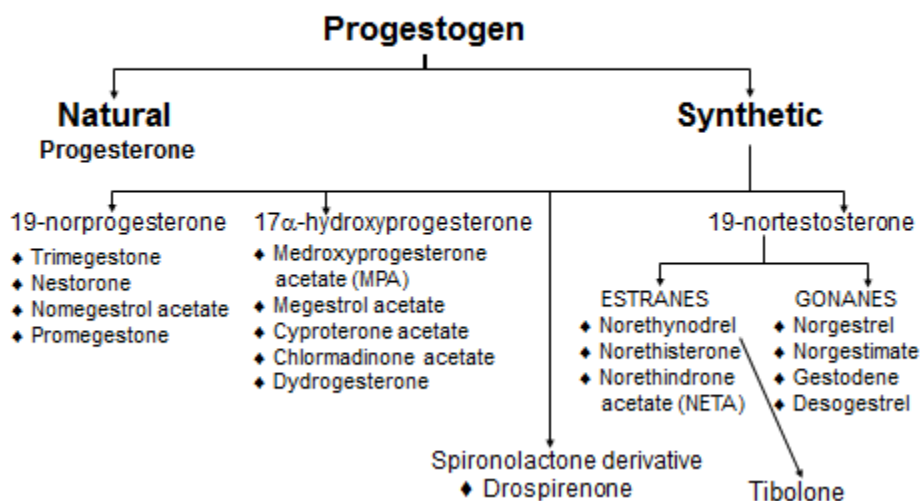
ก. กลุ่ม testosterone derivative (พัฒนามาจากโมเลกุลของ testosterone) คือกลุ่ม 19 NOR testosterone (NOR = no radical คือเอา carbon ตำแหน่งที่ 19 ออก) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ถูกดูดซึมได้ดีจากลำไส้ ออกฤทธิ์ต่อเยื่อบุโพรงมดลูกได้ดี จึงมักไม่ค่อยมีปัญหาการมีเลือดออกกะปริดกะปรอย แต่ในรุ่นแรก ๆ ยังอาจมีฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชายอยู่บ้าง แต่ลดน้อยลงในรุ่นหลัง ๆ ได้แก่ norethisterone (1st generation), norgestrel (2nd generation) และ desogestrel, gestodene (3rd generation) ยาในกลุ่มนี้เหมาะกับสตรีที่ไม่ไวต่อฮอร์โมนเพศชาย (ถ้ามีอาการหน้ามัน สิวขึ้น อ้วนง่าย อาจไม่เหมาะที่จะใช้ progestin ในกลุ่มนี้)

ข. กลุ่ม progesterone derivative (พัฒนามาจากโมเลกุลของ progesterone) ได้แก่ กลุ่ม 17OH progesterone (ใส่ OH group เข้าที่ตำแหน่ง carbon ที่ 17) ทำให้ออกฤทธิ์ของ progesterone ได้ดี

ขึ้น ยาในกลุ่มนี้ไม่ค่อยมีฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศชาย จึงเหมาะกับผู้ที่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม 19 NOR testosterone แต่มีข้อควรระวังคือยาในกลุ่มนี้บางตัวอาจทำให้เกิดอาการ mineralocorticoid effect ได้ เช่น ท้องอืด บวม อารมณ์แปรปรวน เป็นต้น และ กลุ่ม 19 NOR progesterone (NOR = no radical คือเอา carbon ตำแหน่งที่ 19 ออก) ซึ่งยังไม่ได้นำมาใช้ในการรักษาสตรีวัยหมดระดู

ค. Spironolactone derivative (พัฒนามาจากโมเลกุลของ spironolactone)⁽⁴⁰⁾ ซึ่งมีฤทธิ์ anti-mineralocorticoid ได้แก่ drospirenone เหมาะสำหรับผู้ที่ไม่สามารถใช้ progestin ในสองกลุ่มแรกได้ จึงอาจเลือกมาใช้ยาในกลุ่มนี้ และมีฤทธิ์ต้านฮอร์โมนเพศชายอยู่ด้วย อย่างไรก็ตาม ควรพิจารณาถึงราคา ยาและความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombosis) ที่มีรายงานในยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี drospirenone เป็นส่วนประกอบเมื่อเทียบกับ progestin กลุ่มอื่น⁽⁴¹⁾

Classification of progestogen



รูปที่ 3 แสดงการจำแนกชนิดของ progestogen ตามโครงสร้างทางเคมีเป็นกลุ่มธรรมชาติและสังเคราะห์ โดยชนิดสังเคราะห์ยังจำแนกออกได้เป็นกลุ่ม testosterone derivative, progesterone derivative และ spironolactone derivative สำหรับ tibolone พัฒนามาจาก progestin ในกลุ่ม 19 NOR testosterone ที่ชื่อว่า norethynodrel ทำให้มีฤทธิ์เอสโตรเจน โปรเจสโตเจนและแอนโดรเจนอ่อนๆ⁽³⁹⁾

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาให้ขนาดของโปรเจสโตโรนเล็กน้อยจนถูกดูดซึมได้ที่ลำไส้ที่มีชื่อว่า micronized progesterone จึงมีการนำมาใช้ร่วมกับเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดู

การใช้ฮอร์โมนชนิดธรรมชาติ (natural form) นับเป็นประเด็นที่ให้ความสำคัญกันมากในปัจจุบัน เพราะเริ่มพบข้อมูลมากขึ้นเรื่อย ๆ ว่า ฮอร์โมนแต่ละชนิดอาจไม่เหมือนกัน โดยแต่เดิม ฮอร์โมนชนิดธรรมชาติ เช่น estradiol และ estrone ถูกดูดซึมผ่านทางลำไส้ได้ไม่ค่อยดีเนื่องจากเป็น crystalline form ซึ่งมีขนาดใหญ่ และการที่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารจะต้องผ่านตับทั้งหมด จึงเกิด first pass hepatic effect คือยาจะถูกตับเปลี่ยนรูป (metabolized) ทำให้ฤทธิ์น้อยลง จึงต้องใช้ขนาดสูงเพื่อให้เหลือไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะ

เป้าหมาย จึงมีการผลิตเอสโตรเจนชนิดสังเคราะห์ด้วยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีด้วยการเติม ester group เข้าไป ทำให้ถูกดูดซึมที่ลำไส้ได้ดีขึ้น ถูกดัดแปลงรูปน้อยลง จึงสามารถใช้ขนาดต่ำลงได้ แต่กลับพบว่า ผลต่ออวัยวะเป้าหมายอาจมีความแตกต่างจากเอสโตรเจนชนิดธรรมชาติ กอปรกับปัจจุบันสามารถพัฒนา เอสโตรเจนชนิดธรรมชาติให้เป็นขนาดเล็กกล (micronized) ดูดซึมได้ดีขึ้น จึงกลับมาใช้เอสโตรเจนชนิดธรรมชาติกันมากขึ้น ซึ่งเชื่อว่า น่าจะมีผลข้างเคียงต่อร่างกายน้อยกว่า เนื่องจากเป็นเอสโตรเจนชนิดเดียวกัน กับที่ร่างกายผลิตออกมา

5.2.2 ขนาดของฮอร์โมน (dose) ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ขนาดที่น้อยที่สุดเท่าที่จะใช้รักษา อาการได้ ซึ่งอาจต้องปรับเป็นราย ๆ ตามความเหมาะสม (individualization)

5.2.3 การบริหารยา (route of administration) การใช้เอสโตรเจนโดยไม่ผ่านทางเดินอาหาร (parenteral route) จะได้ผลใกล้เคียงกับเอสโตรเจนที่ผลิตจากรังไข่มากกว่าการรับประทาน เนื่องจาก เมื่อรับประทาน เอสโตรเจนจะถูกดูดซึมจากลำไส้และผ่านตับทั้งหมด ทำให้เกิด first pass hepatic effect ซึ่ง นอกจากตับจะลดฤทธิ์ของฮอร์โมนจนทำให้ต้องใช้ในขนาดสูงแล้ว เอสโตรเจนยังมีผลกระตุ้นตับให้เกิดสารต่าง ๆ เพิ่มขึ้น เช่น renin substrate จนอาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นในผู้ที่มีแนวโน้มจะมีความดันโลหิตสูง อยู่ก่อน ทำให้ระดับ anti-thrombin III ลดลง (เป็นสารที่สำคัญในการชะลอการแข็งตัวของเลือดใน coagulation cascade เมื่อสารดังกล่าวลดลง จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ เพิ่มขึ้น) กระตุ้นการสร้างไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) จึงเสี่ยงต่อการเกิดไตรกลีเซอไรด์สูง (hypertriglyceridemia) และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) เป็นต้น ดังนั้น ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าว เช่น ความดันโลหิตสูง เลือดแข็งตัวง่าย หรือ มีไตรกลีเซอไรด์สูง จึงควรหลีกเลี่ยงการรับประทานเอสโตรเจน โดยเปลี่ยนไปบริหารยาโดยไม่ผ่านทางเดินอาหาร เช่น การให้เอสโตรเจนทางผิวหนัง (transdermal estrogen) เป็นต้น และจากประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่าสตรีบางรายยังคงมีอาการของวัยหมดระดูแม้จะใช้เอสโตรเจนชนิดรับประทานทุกวัน แต่เมื่อปรับเปลี่ยนเป็นชนิดแผ่นติดผิวหนังซึ่ง ออกฤทธิ์นานกว่า (ใช้สัปดาห์ละครั้ง) กลับพบว่า อาการดังกล่าวลดลงและหายไป ซึ่งตรงกับการศึกษาในอดีตที่พบว่า ระดับเอสโตรเจนในกระแสเลือดของผู้ที่ได้รับเอสโตรเจนชนิดรับประทานจะขึ้นสูง (peak) และลงต่ำ (nadir) แตกต่างกันอย่างมากกว่าการบริหารยาผ่านทางผิวหนังที่ออกฤทธิ์นานกว่า ทำให้ระดับยาไม่แกว่งไกวหรือ แตกต่างกันอย่างระหว่างจุดสูงสุดและต่ำสุดในแต่ละวัน⁽⁴²⁾ จึงอาจทำให้มีอาการน้อยกว่าเนื่องจากอาการของวัยหมดระดูจะไวต่อการแกว่งไกวของระดับเอสโตรเจนดังที่กล่าวมาข้างต้น

5.2.4 รูปแบบของยา (regimen) ถ้าสตรียังมีมดลูก (intact uterus) ควรให้โปรเจสตोजิน (progestogen) ร่วมกับเอสโตรเจน เพื่อป้องกันเยื่อบุโพรงมดลูกจากการกระตุ้นของเอสโตรเจน โดยให้ ฮอร์โมนทั้งสองชนิดเป็นรอบ ๆ (cyclic regimen) ถ้ายังอยู่ในวัยใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause) และให้แบบต่อเนื่อง (continuous regimen) ถ้าหมดประจำเดือนแล้ว (postmenopause) ในกรณีที่ไม่มีมดลูกแล้ว (hysterectomized) ส่วนใหญ่สามารถให้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว ในกรณีที่มีอาการของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ เช่น ช่องคลอดแห้ง เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ (dyspareunia) ให้ใช้เอสโตรเจนทางช่องคลอด (vaginal route)

5.2.5 ระยะเวลาที่รักษา (treatment duration) ปัจจุบันเริ่มมีการพิจารณาถึงข้อจำกัดของระยะเวลาในการใช้ฮอร์โมนเพราะการศึกษาจาก Women's Health Initiative (WHI) พบว่า การใช้เป็นระยะเวลานานเพื่อรักษาโรคเรื้อรังในสตรีสูงอายุ อาจมีผลเสียมากกว่าผลดีโดยเฉพาะผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ความจำและระบบหลอดเลือดสมอง^(14, 15, 18, 20, 43) ส่วนใหญ่เป็นที่ยอมรับกันว่าใช้ในสตรีก่อนอายุ 60 ปี หลังจากนั้น ถ้ามีอาการหรือปัญหาใด ๆ จำเป็นต้องพิจารณาเป็นกรณีไป

5.2.6 ความปลอดภัยของการรักษา (safety) ฮอร์โมนหรือยาส่วนใหญ่ได้ผลดีในการลดอาการทาง vasomotor และช่วยให้อารมณ์ดีขึ้นเป็นส่วนใหญ่ เรื่องที่ต้องคำนึงจึงเป็นเรื่องของอาการข้างเคียงและความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะผลต่อเต้านม ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system) สมองและระบบหลอดเลือดสมอง (brain and cerebrovascular system) และเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrium)

5.2.7 การประเมินผลดีผลเสียจากการใช้ฮอร์โมน (benefit-risk evaluation) เป็นเรื่องที่ต้องพิจารณาเป็นราย ๆ เพราะปัจจุบันมิได้ให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดูทุกรายเช่นในอดีตที่เคยปฏิบัติกันมา

5.2.8 หลัก 4 S คือ⁽³⁾ start, sustain, switch & stop โดยให้เริ่มต้น (start) ด้วยขนาดต่ำที่เพียงพอต่อการบรรเทาอาการ อาจค่อย ๆ ปรับขึ้นถ้าไม่เห็นผลภายใน 1-2 สัปดาห์ ส่วนใหญ่ออาการจะดีขึ้นภายใน 1 เดือน หลังจากนั้นให้คงการรักษา (sustain) ให้อาการนิ่งเป็นปกติอย่างต่อเนื่องประมาณ 3-6 เดือน ซึ่งระหว่างนี้ก็สามารถดำเนินการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อลดสิ่งกระตุ้น จัดการกับความเครียด และการปรับเปลี่ยนมุมมองต่อชีวิต ซึ่งมักใช้เวลา ถ้าสามารถปฏิบัติได้ด้วยดี ก็อาจพิจารณาปรับเปลี่ยนยาให้เป็นขนาดที่น้อยลงหรือให้เป็นรูปแบบที่เหมาะสม (switch) กับสตรีแต่ละรายจนสามารถหยุดยาได้ในที่สุด (stop)

ความสำเร็จของการดูแลรักษาที่สำคัญที่สุดคือ การให้คำแนะนำที่ทำให้เกิดความเข้าใจที่ถ่องแท้และตรงกันระหว่างแพทย์และสตรีวัยหมดระดู การใช้ฮอร์โมนเป็นเพียงส่วนหนึ่งของการรักษา

การหลีกเลี่ยงหรือจัดการกับสิ่งที่มากระตุ้นให้มีอาการมากขึ้น (avoidance of triggers)⁽³⁾

การจัดการกับสิ่งกระตุ้น (avoidance of triggers) ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า นอกเหนือจากการลดระดับของเอสโตรเจนแล้ว สิ่งกระตุ้น (trigger) ที่ทำให้ thermo-neutral zone แคบลงและเกิดอาการทาง vasomotor การกระตุ้นอาจเกิดได้ 3 ช่องทาง คือบริเวณสมองซึ่งถูกกระตุ้นได้ด้วยความคิด อุนหภูมิภายในร่างกาย (body core temperature) เช่น หลอดอาหาร หลอดลม และภายนอก (peripheral) เช่น หลอดเลือดบริเวณผิวหนัง แนวทางในการบรรเทาอาการจึงเป็นการพยายามหลีกเลี่ยงหรือป้องกันสิ่งที่จะมากระตุ้นในบริเวณต่าง ๆ ดังนี้

1. อุนหภูมิภายในร่างกาย (body core temperature) ด้วยการหลีกเลี่ยงการดื่มของร้อน เผ็ด หรือการสูบบุหรี่
2. เส้นเลือดบริเวณผิว (peripheral vasculature) ด้วยการลดอุนหภูมิโดยการใส่เสื้อผ้าบางเบาในหน้าร้อน หรือการอยู่ในที่ที่มีการระบายอากาศให้เย็นสบาย

3. สมอง โดยจัดการกับความเครียด (stress management) ด้วยการพักผ่อน ทำงานอดิเรก ทำอาหาร ทำสวน ออกกำลังกาย ฝึกปฏิบัติกายใจสัมพันธ์ (mind-body practice) เช่น การรำมวยจีน (ชี่กง ไท ชี่ ไทเก็ก) การฝึกโยคะ การฝึกสติและสมาธิ

การปรับเปลี่ยนมุมมองของชีวิต (change of life perspectives)⁽³⁾

มุมมองต่อชีวิต (outlook) การรับรู้ (perception) และการตอบสนองต่อสิ่งที่มากระทบ (response) ของแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันไปตามพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมที่เติบโตมา ทำให้มีบุคลิก (personality) ที่แตกต่างกัน ผู้ที่จริงจังและเคร่งเครียดต่อชีวิต เน้นความแม่นยำ ถูกต้อง เกรตรง สมบูรณ์แบบ ตั้งเป้าความสำเร็จที่เป็นเลิศ ไม่ประนีประนอม มักเป็นผู้ที่มีบุคลิกชนิด type A personality หรือ perfectionist หรือแม้กระทั่งการมองโลกอย่างระแวง ไม่ไว้วางใจ (paranoid) หรือในแง่ลบ (pessimism) มีแนวโน้มที่จะเกิดความเครียดและเกิดอาการในวัยหมดระดูมากกว่าผู้ที่ผ่อนคลาย ประนีประนอม อยู่กับความเป็นจริง (realistic) มองโลกในแง่ดี (optimism) เรียนรู้ปัจจัยที่ควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้ ปัจจัยที่นอกเหนือความควบคุม และสามารถปล่อยวาง

การปรับเปลี่ยนมุมมองต่อชีวิตแม้เป็นประเด็นที่ยากกว่าการใช้ยาหรือการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นให้เกิดอาการ (trigger) และอาจต้องใช้เวลานานกว่า แต่ความมุ่งมั่นในการปรับมุมมอง ความคิดและทัศนคติต่อสิ่งรอบตัว (outward) รวมทั้งการมองเข้าสู่ภายในจิตใจตน (inward) พร้อมทั้งจะเรียนรู้และสำรวจตนด้วยความใคร่ครวญอย่างลึกซึ้ง ย่อมทำให้มีโอกาสในการพัฒนา ซึ่งอาจทำให้เกิดมุมมองใหม่ ตื่นขึ้นมาเป็นคนใหม่ที่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้อย่างผ่อนคลายท่ามกลางสังคมที่วุ่นวายรอบตัว เช่นเดียวกับลึนงูที่ดำรงอยู่อย่างปลอดภัยในปากงู เพราะเป็นเรื่องยากยิ่งที่จะปรับเปลี่ยนผู้คนและสิ่งแวดล้อมให้ได้ดังใจ สิ่งเดียวที่เราควบคุมหรือปรับเปลี่ยนได้อย่างแท้จริงจึงเป็นการเลือกที่จะมองหรือรับรู้ (change of perspectives) รวมทั้งการเลือกที่จะตอบสนองต่อสิ่งที่มากระทบ (choice of responses) อย่างสร้างสรรค์ (creative) ซึ่งจะช่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยไม่ต้องอาศัยยา (healthy without medication)

บทสรุป

เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู สตรีอาจประสบกับอาการทาง vasomotor ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของศูนย์ควบคุมอุณหภูมิกาย อันเนื่องมาจากการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจน ร่วมกับกับปัจจัยที่กระตุ้นต่อสมอง อุณหภูมิภายในร่างกาย และเส้นเลือดบริเวณผิวหนัง ทำให้รบกวนต่อการนอนหลับและเกิดปัญหาทางอารมณ์ตามมา แนวทางการดูแลรักษาจึงประกอบด้วย การให้ฮอร์โมนทดแทนในรายที่มีอาการมาก เพื่อลดการแกว่งไกวของฮอร์โมนในร่างกาย การจัดการกับความเครียด และการเปลี่ยนมุมมองต่อชีวิต ซึ่งในประการหลัง จะเป็นการรักษาที่ต้นตอของปัญหา ช่วยให้ไม่ต้องใช้ฮอร์โมนทดแทนเป็นระยะเวลานาน

เอกสารอ้างอิง

1. Rossmanith WG, Ruebberdt W. What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:303-14.
2. นิमित เตชไกรชนะ, คุณหญิงกอบจิตต์ ลิ้มปยยอม. การเปลี่ยนแปลงในวัยหมดระดู. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:1-32.
3. นิमित เตชไกรชนะ. Mesmerizing the Moody Menopause. ใน: พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์, ชัย อริยศรีวัฒนา, บรรณาธิการ. *OB&GYN Update & Practical XIII*. กรุงเทพฯ: คอนเซ็ปท์ เมดิคัล, 2557:43-52.
4. Henzl MR. Evolution of steroids and their contraceptive and therapeutic use. In : Shoupe D, Haseltine FP, editors. *Contraception*. New York : Springer – Verlag, 1993:1-16.
5. Henzl MR. Natural and synthetic female sex hormones. In : Yen SSC, Jaffe RB, editors. *Reproductive endocrinology : physiology, pathophysiology and clinical management*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders, 1986:421-68.
6. นิमित เตชไกรชนะ. เอสโตรเจนในฮอร์โมนทดแทน : ความรู้พื้นฐาน. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:33-67.
7. Eriksen FF, Kassem M. The clinical problem of treating osteoporosis with estrogens. In : Studd J, editor. *The management of the menopause*. New York: The Parthenon Publishing Group, 1998:121-34.
8. นิमित เตชไกรชนะ. ฮอร์โมนทดแทนและโรคหลอดเลือดโคโรนารี. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:211-41.
9. นิमित เตชไกรชนะ. ฮอร์โมนทดแทนและมะเร็งเต้านม. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:275-96.
10. นิमित เตชไกรชนะ. ฮอร์โมนทดแทนและโรค Alzheimer. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:243-52.
11. นิमित เตชไกรชนะ. ฮอร์โมนทดแทนและภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. *ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู*. กรุงเทพฯ : ปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:351-66.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
13. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 61-109.
14. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.

15. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 523-34.
16. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003 ; 290 : 1729-38.
17. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 2663-72.
18. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 2651-62.
19. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003 ; 289 : 3243-53.
20. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
21. Medina RA, Aranda E, Verdugo C, Kato S, Owen G. The action of ovarian hormones in cardiovascular disease. *Biol Res* 2003;36:325-41.
22. Manson JE. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Women's Health* 2013;9:9-11.
23. Hodis HN., Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015;22:1-11.
24. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.
25. de Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen, WGEJ, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone. *Steroids* 2003;68:21-30.
26. Kloosterboer HJ. Tibolone: steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231-8.

27. Notelovitz M. Postmenopausal tibolone therapy: biologic principle and applied clinical practice. *MedGenMed* 2007;9:2.
28. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *NEJM* 2008;359:697-708.
29. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.
30. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ;92 :911-8.
31. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the international tibolone consensus group. *Maturitas* 2005;51:21-8.
32. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002;9:162-70.
33. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001;4:28-41.
34. ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, นิमित เตชไกรชนะ. โรคกระดูกพรุนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน. ใน : ฉัตรเลิศ พงษ์ไชยกุล, บรรณาธิการ. ตำราโรคกระดูกพรุน 1. กรุงเทพฯ : โฮลิสติก แพบลิชชิง, 2552:105-22.
35. อรรถนพ ใจสำราญ. การรักษาด้วยฮอร์โมนในสตรีวัยหมดระดู. ใน: สุภักดี จุลวิจิตรพงษ์, บรรณาธิการ. ความก้าวหน้าทางเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์. กรุงเทพฯ: พี.เอ.ลีฟวิ่ง, 2555:239-48.
36. Cody JD¹, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD001405. doi: 10.1002/14651858.CD001405.pub3.
37. Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;158:47-54.
38. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
39. นิमित เตชไกรชนะ. โปรเจสโตเจนในฮอร์โมนทดแทน: ความรู้พื้นฐาน. ใน : นิमित เตชไกรชนะ, บรรณาธิการ. ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดระดู. กรุงเทพฯ : ปิยอนท์ เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543:69-95
40. Schindler AE. The “newer” progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142: 48–51.

41. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG* 2013;120:801–811.
42. Scott RT Jr, Ross B, Anderson C, Archer DE. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991;77:758-64.
43. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.

Tips And Tricks in menopausal management

ศ.พญ.สายพิน พงษ์ธา

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Practical point

หลักการทั่ว ๆ ไปเมื่อต้องดูแลสตรีวัยทอง

หลักการกว้าง ๆ ที่จะต้องพิจารณาก่อนเป็นอันดับแรกคือ Indication / contraindication / Attitude / สิทธิในการเบิกหรือความสามารถในการจ่าย / การมา follow up เมื่อใช้ฮอร์โมน

1. Indication ของการใช้ฮอร์โมน

- Treatment of vasomotor motor symptoms and related symptoms หรือ urogenital symptoms from estrogen deficiency (moderate- severe)
- Prevention / treatment postmenopausal osteoporosis (พิจารณาให้ก่อนอายุ 60 หรือหมดระดูไม่เกิน 10 ปี)
- Surgical menopause and premature ovarian failure

2. Contraindication ของการใช้ฮอร์โมน

- Pregnancy : สตรีวัยทองที่ตั้งครรภ์ได้
- VTE
- Coronary artery disease
- Estrogen dependent cancer (breast/endometrial cancer แต่ endometrial cancer ที่เป็นระยะแรกและรักษาแล้วสามารถพิจารณาให้ฮอร์โมนได้)
- Undiagnosed vaginal bleeding
- Severe liver disease
- Hypersensitivity to hormone

3. Combined oral contraceptives (COCs) ไม่เหมือนฮอร์โมนที่ใช้ในสตรีวัยทอง แต่ใช้รักษาอาการวัยทองได้ดี หากต้องใช้ COCs ในช่วงวัยนี้ควรเลือกฮอร์โมนที่ขนาดต่ำ ๆ เช่น EE 20 mcg/tab

4. สตรีที่ฉีด DMPA มานานซึ่งมักจะไม่มีระดู หรือสตรีที่ใช้ COCs มาก่อนก็จะมีระดูสม่ำเสมอ ผลทำให้ไม่ทราบว่าหมดระดูหรือยังและจะคุมกำเนิดต่อไหม แนะนำว่าตอนอายุ 50 ปี ให้ทำการตรวจ FSH ทุกปี แต่ในสตรีที่ใช้ COCs ให้หยุดยาก่อนเจาะอย่างน้อย 1 สัปดาห์ (หากเป็น 2-3 สัปดาห์ได้จะดีกว่าแต่ต้องแนะนำการคุมกำเนิดวิธีอื่นไปก่อน ซึ่งวิธีนี้อาจจะลำบากและไม่เหมาะสมสำหรับสตรีส่วนใหญ่) ในสตรีที่ใช้ DMPA ไม่ต้องหยุดยา ก่อนเจาะ

หากผลออกมาได้ FSH > 20 IU/L ก็ให้หยุดคุมกำเนิดได้หรือจะเปลี่ยนมาใช้ฮอร์โมนในวัยทองก็ได้

5. การวินิจฉัยวัยทองส่วนใหญ่ใช้การสอบถามอาการก็เพียงพอ ยกเว้นในบางรายที่อาการไม่แน่ชัด หรืออายุน้อยแล้วระดูขาดหายไป ให้เจาะ FSH, LH, Estradiol และหากผลผิดปกติให้ยืนยันการตรวจอีกครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน
6. Case หลังการผ่าตัด ovarian cystectomy ก็หมดระดูจากการผ่าตัดได้
7. Premature ovarian failure (หมดระดูก่อนอายุ 40 ปี) : อาจจะต้องตรวจได้ในภายหลัง
8. ในกรณีที่ต้องใช้ฮอร์โมนมีหลักการดังนี้

Hysterectomized women

Unopposed estrogen (ยกเว้นในบางกรณีดังที่กล่าวไว้เพิ่มเติมภายหลัง) เช่น
Oral route: Premarin (0.625 mg), Estromon (0.625 mg), Estrofem (2 mg), Proginova (1 หรือ 2 mg) วันละ 1 ครั้ง

Transdermal route: Climara (50 mcg อาทิตย์ละหนึ่งครั้ง), Estrogel (2.5 gm gel = 1.5 mg estradiol วันละ 1 ครั้ง), Divigel (1gm gel = 1 mg estradiol วันละ 1 ครั้ง)

Intact uterus women

Estrogen + progestogen

- Pre or perimenopause (ระดูมาปกติหรือขาดหายไปไม่ถึง 1 ปี)

Withdrawal bleeding regimen

เช่น Cycloproginova, Climen, Femoston (1/10, 2/10)

- Postmenopause (ระดูขาดหายไปเกิน 1 ปี)

Non withdrawal bleeding regimen

เช่น Angeliq, Femoston conti, Livial

9. การใช้ฮอร์โมน ใช้เวลาใดก็ได้โดยไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา⁽¹⁾ ควรใช้ในเวลาเดียวกันเพื่อจะได้ไม่ลืม
10. ไม่มีความจำเป็นในการ monitor ระดับ estradiol ในกระแสเลือดเพื่อประเมินผลการรักษา
11. Duration of treatment
 - Surgical menopause/premature ovarian failure
 ใช้จนถึงอายุเท่ากับหมดระดูตามธรรมชาติคือ 51 ปี เพื่อป้องกัน osteoporosis, coronary heart disease และ stroke และสิ่งสำคัญไม่ยิ่งหย่อนกันในสตรีอายุน้อยคือเพื่อสุขภาพทางเพศที่ดี
 - Perimenopausal transition/ natural menopause

ใช้ตามความเหมาะสมแต่ละราย

12. การใช้ Non withdrawal bleeding regimen พบเลือดออกทางช่องคลอดได้บ่อยพอควร ซึ่งส่วนใหญ่มักจะออกไม่มากแต่บางรายก็มากจนต้องใส่ผ้าอนามัยด้วยและมักจะพบได้ในช่วง 4-6 เดือนแรก ต้องให้ข้อมูลกับผู้ป่วยก่อนเสมอเพื่อจะได้ไม่กังวล ไม่ต้องหยุดยา และไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมอะไรเมื่อแพทย์ได้ทำการตรวจภายในเช็คดูความเรียบร้อยแล้ว หากเลือดออกเกิน 6 เดือน ให้ทำการตรวจเพิ่มเติมนอกเหนือจากการตรวจภายใน เช่น ultrasound ดู endometrial thickness หรือ endometrial sampling
13. การใช้ Transdermal estrogen น่าจะปลอดภัยกว่า oral estrogen ในแง่เรื่องการเกิด VTE แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลได้มาจากการศึกษาแบบ observational studies^(2,3) เท่านั้น ยังไม่มีข้อมูลจาก RCT
14. สตรีมักจะมีอาการง่วงนอน น้ำหนักตัวและรูปร่างและมักจะโทษว่าการใช้ฮอร์โมนทำให้อ้วน มีการศึกษาในประเด็นนี้มากมายโดยสรุปจากการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมจาก 28 การศึกษาในสตรีจำนวน 28,559 คน ไม่พบมีความสัมพันธ์กันในเรื่อง น้ำหนักตัวหรือดัชนีมวลกายกับการใช้ฮอร์โมนในวัยทอง⁽⁴⁾
15. การใช้ฮอร์โมนไม่ควรใช้เกินอายุ 60 ปี ยกเว้นในรายที่หยุดไม่ได้จริง ๆ ซึ่งต้องพิจารณาให้เหมาะสม หากใช้ก็ควรใช้ในขนาดต่ำ ๆ และใช้ในระยะเวลาอีกไม่นานนัก
16. สตรีที่อายุเกิน 60 ปี มีจำนวนไม่น้อยที่มีอาการวัยทองและจำเป็นต้องใช้ฮอร์โมน ในบางรายไม่เคยใช้มาก่อนแต่บางรายก็หยุดใช้มานานแล้วและเกิดอาการขึ้นมาอีก
17. การหยุดฮอร์โมน
 หลังการรักษาระยะหนึ่งแล้ว ๆ อาการดีขึ้นมาก ก็สามารถหยุดใช้ฮอร์โมนได้ ส่วนการที่จะหยุดทันทีหรือค่อย ๆ ลดขนาดยาจนกระทั่งอาการดีขึ้นแล้วจึงหยุดก็มีการศึกษาที่ให้ผลที่แตกต่างกันเช่น ค่อย ๆ ลดขนาดยาจะดีกว่า⁽⁵⁾ หรือบางการศึกษาก็บอกว่าไม่มีความแตกต่างกัน^(6, 7)
 ปัญหาของการที่หยุดยาในสตรีบางรายก็คือการที่มีอาการวัยทองกลับขึ้นมาอีกซึ่งรบกวนคุณภาพชีวิตทำให้ต้องกลับมาใช้ฮอร์โมนใหม่ มีรายงานการกลับมาใช้ใหม่ประมาณร้อยละ 26⁽⁷⁾ -> ร้อยละ 50⁽⁸⁾
 ดังนั้นในทางปฏิบัติก็ให้สตรีกลุ่มนี้เป็นผู้เลือกเองว่าชอบแบบไหนแล้วค่อยติดตามอาการหลังการหยุดยาเพื่อดูว่ามีความจำเป็นไหมที่จะต้องกลับมาใช้ฮอร์โมนอีกครั้ง
18. Raloxifene (Celvista) ใช้รักษาอาการวัยทองไม่ได้ แต่กลับจะทำให้มีอาการร้อนวูบวาบขึ้นมาซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยา การใช้ยานี้เพื่อ prevention/ treatment postmenopausal osteoporosis

ตัวอย่างฮอร์โมนใน Clinical practice

Estrogen preparations

Oral form : Premarin (CEE 0.625 mg/tab) วันละ 1 ครั้ง
 Estromon, Conjugas (เลียนแบบ CEE 0.625 mg/tab) วันละ 1 ครั้ง
 Progynova (Estradiol valerate 1 mg/tab และ 2 mg/tab) วันละ 1 ครั้ง
 Postmenop (Estradiol 1 mg /tab) วันละ 1 ครั้ง
 Estrofem (Estradiol hemihydrate 2 mg/tab) วันละ 1 ครั้ง

Transdermal route : Climara (Estradiol 50 mcg/patch) อาทิตย์ละ 1 ครั้ง
 Estrogel (2.5 gm gel = 1.5 mg estradiol) วันละ 1 ครั้ง
 Divigel (1gm gel = 1 mg estradiol) วันละ 1 ครั้ง

Progestogen preparations

Oral form: Utrogestan (Micronized progesterone 100 และ 200 mg/cap)
 Duphaston (Dydrogesterone 10 mg/tab)
 Provera (Medroxyprogesterone acetate 2.5 mg/tab, 5.0 mg/tab, 10 mg/tab)

Combined preparations

Sequential regimen (Withdrawal bleeding regimen)

- Cycloprogynova (Estradiol valerate 2 mg/ tab : 11 white tab + Estradiol valerate 2 mg/tab + Norgestrel 500 mcg/tab : 10 brown tab) 21 tab
- Climen (Estradiol valerate 2 mg/tab : 16 white tab) + Estradiol valerate 2 mg/tab + CPA 1 mg/tab : 12 brown tab) 28 tab
- Femoston (1/10) (Estradiol 1 mg/tab : 14 white tab + Estradiol 1 mg + Dydrogesterone 10 mg/tab : 14 grey tab) 28 tab
- Femoston (2/10) (Estradiol 2 mg/tab : 14 red tab + Estradiol 2 mg + Dydrogesterone 10 mg/tab : 14 yellow tab) 28 tab

Continuous combined regimen (Non withdrawal bleeding regimen)

- Angeliq (Estradiol hemihydrate 1 mg + Drospirenone 2 mg/tab) : 28 tab
- Femoston conti (Estradiol 1 mg + Dydrogesterone 5 mg/tab) : 28 tab
- Activell (Estradiol hemihydrate 1 mg + Norethisterone acetate 0.5 mg/tab) : 28 tab
- Livial (Tibolone 2.5 mg/tab) : 28 tab

ในกรณีที่ต้องการจัดยาเองมีตัวอย่างดังนี้

Sequential regimen (Withdrawal bleeding regimen)

เลือก Estrogen แบบใดก็ได้ นิยมใช้ต่อเนื่องกันไม่ต้องหยุด

เลือก Progestogen โดยใช้คู่กับ estrogen เป็นเวลา 12-14 วัน/เดือน

เช่น Utrogestan 200 mg/day

Duphaston 10 mg/day

Provera 5 mg/day

Continuous combined regimen (Non withdrawal bleeding regimen)

เลือก Estrogen แบบใดก็ได้ นิยมใช้ต่อเนื่องกันไม่ต้องหยุดและใช้คู่กับ Progestogen ทุกวัน

เช่น Utrogestan 100 mg/day

Duphaston 5 mg/day

Provera 2.5 mg/day

การดูแลสตรีกลุ่มพิเศษ

หลักการของการใช้ฮอร์โมนในสตรีวัยทอง ก็เป็นที่ทราบกันดีว่าเพื่อรักษาอาการที่เกิดขึ้นในช่วงนี้ซึ่งส่วนใหญ่เป็น ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมาก (vasomotor symptoms) เป็นหลัก และรวมถึงอาการที่เกี่ยวข้องเนื่องจากอาการข้างต้นไม่ว่าจะเป็นปัญหาการนอน หงุดหงิด ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อารมณ์แปรปรวน ปัญหาทางเพศ ตลอดจนอาการช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะส่วนล่างฝ่อบางไปจากการขาดฮอร์โมน estrogen

ประเด็นที่น่าเสนอต่อไปเป็นเกร็ดเล็กน้อยที่น่าสนใจเพื่อจะได้นำความรู้ที่ได้รับไปปรับใช้ให้เหมาะสมเมื่อต้องดูแลรักษาสตรีกลุ่มนี้

สตรีที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม

สตรีที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมอยู่แล้วไม่ว่าจะเป็น มารดา พี่สาว น้องสาวต้องยอมรับในข้อเท็จจริงว่าด้วยพื้นฐานความเสี่ยงของตนเองในการที่จะเป็นมะเร็งเต้านมนั้นมีมากกว่าบุคคลอื่น ดังนั้นการให้ฮอร์โมนต้องพิจารณาอย่างรอบคอบและเหมาะสมจำเป็นจริง ๆ แม้ว่าข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางระบาดวิทยาจะพบว่า สตรีที่มีหรือไม่มีประวัติในครอบครัวที่เป็นมะเร็งเต้านมเมื่อมาใช้ฮอร์โมนมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมไม่แตกต่างกันก็ตาม^(9, 10)

สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน

- **ที่มีอาการ ช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะส่วนล่างฝ่อบาง :** urogenital atrophy (vulvovaginitis, dyspareunia, cystitis) จาก estrogen deficiency

การดูแลสตรีกลุ่มนี้ควรเน้นให้ใช้ตัวช่วยอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนเป็นอันดับแรก เช่น vaginal polycarbophilic moisturizer (เช่น Replens), vaginal lubricant (เช่น KY jelly) เพราะมีความปลอดภัย ไม่กระทบต่อโรคที่เป็น ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็ได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจไม่จำเป็นต้องใช้ยาอื่นช่วย หากยังไม่ได้ผลดีในการบรรเทาอาการจึงพิจารณาการให้ low dose vaginal estrogen^(11, 12) เช่น CEE cream (Premarin cream), Estradiol tablet (Vagifem) ซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทย หรือ Estradiol cream (Estrace), Estriol cream (Ovestin), Estradiol ring (Estring) ซึ่งผลิตภัณฑ์เหล่านี้ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

การใช้ CEE cream แนะนำให้ใช้ในขนาดที่น้อย ๆ ก่อน เช่น 0.5 กรัม/วัน เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์แรก แล้วลดลงเหลือวันเว้นวันในสัปดาห์ต่อไปและเป็น 1-2 ครั้งในสัปดาห์ต่อ ๆ ไป หรือในบางรายมีอาการดีขึ้นก็หยุดใช้ได้แล้วมาใช้ใหม่เมื่อมีอาการอีก

การศึกษาในสตรีที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนจำนวน 1,472 คน โดยมี 69 คนมีอาการจำเป็นต้องได้รับ vaginal estrogen เป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 1 ปี (0.1-5 ปี) ผลการศึกษานี้ไม่พบมีรายใดเลยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม⁽¹³⁾

อย่างไรก็ตามก่อนการให้ vaginal estrogen ควรอธิบายอย่างละเอียดให้สตรีกลุ่มนี้เข้าใจเป็นอย่างดี และมีส่วนร่วมในการตัดสินใจใช้ยา ควรเลือกยาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำที่มะเร็งเต้านมจะกลับเป็นซ้ำ ไม่ใช่ในสตรีที่ได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วย aromatase inhibitor (AI) เพราะไม่ต้องการให้ผู้ป่วยมีระดับ estrogen ในกระแสเลือดสูงขึ้นซึ่งจะรบกวนผลการรักษาที่ได้จากยา AI ได้ และไม่แนะนำการใช้ฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์แบบ systemic action เพราะมีผลกระตุ้นเต้านมได้

● **ที่มีอาการวัยทอง**

ซึ่งอาการวัยทองนั้นการรักษาที่ให้ผลดีคือการให้ฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์แบบ systemic คือ ออกฤทธิ์ไปทั่วร่างกายการศึกษาในช่วงแรกไม่ว่าจะเป็นแบบ observational studies, pilot study, systematic review และ case-control study พบว่าการใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษาอาการวัยทองในสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม และได้รับการรักษาเรียบร้อยแล้วไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงที่จะกลับเป็นซ้ำเป็นของมะเร็งเต้านมเพิ่มมากขึ้นแต่ก็อาจมีข้อโต้แย้งในการคัดเลือกกลุ่มคนไข้ที่ไม่ดีเพียงพอ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

ส่วนการศึกษาแบบ RCT ก็ให้ผลที่ขัดแย้งกันมีทั้งไม่เพิ่ม⁽²⁰⁾ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในสตรีที่ใช้ฮอร์โมน^(21, 22)

ดังนั้นแนวทางปฏิบัติก็คือ ให้ข้อมูลกับสตรีกลุ่มนี้อย่างรอบด้านรวมถึงผลการศึกษาที่ให้ข้อมูลที่ขัดแย้งกัน หากหลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนหรือยาที่ออกฤทธิ์แบบฮอร์โมน (เช่น tibolone) น่าจะปลอดภัยมากกว่า เพราะการศึกษา LIBERATE trial ซึ่งใช้ tibolone เปรียบเทียบกับยาหลอก ในสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน และได้รับการรักษามาแล้วในช่วงระยะเวลา 5 ปี โดยที่สตรีกลุ่มนี้มีอาการร้อนวูบวาบ แม้ว่ากลุ่มที่ใช้ tibolone จะมีคุณภาพชีวิตดีกว่าเพราะอาการร้อนวูบวาบดีขึ้นมาก นอนหลับได้ดี ช่องคลอดไม่แห้ง ความรู้สึกทางเพศและอารมณ์อื่น ดี และ ความหนาแน่นของเนื้อกระดูกดีขึ้น แต่ก็พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมมากกว่า⁽²³⁾

หากมีอาการร้อนวูบวาบมากจำเป็นต้องรักษาแนะนำให้ใช้ยากลุ่มอื่นก่อนเช่น SNRI

สตรีที่เป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมาก่อน

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกมักพบในสตรีที่หมดประจำเดือนแล้ว แต่ที่พบก่อนหมดประจำเดือนมีประมาณร้อยละ 25 และพบก่อนอายุ 40 ปี คือน้อยกว่าร้อยละ 7^(24, 25) หากกำลังป่วยด้วยโรคนี้นี้ต้องทำการรักษาให้เรียบร้อยก่อน แต่ถ้าหลังการรักษาซึ่งมักจะผ่าตัดมดลูกและรังไข่ทั้งสองข้างออก ทำให้สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนกลายเป็นหมดประจำเดือนจากการผ่าตัด และบางรายมีอาการขาดฮอร์โมนอย่างรุนแรงจนต้องพิจารณาการใช้ฮอร์โมนเพื่อบรรเทาอาการ

ก่อนการให้ฮอร์โมนต้องพิจารณาร่วมกันกับแพทย์ที่รักษามะเร็งถึงแนวโน้มของโรคว่าควบคุมได้ดีแล้วหรือยังและเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงจะกลับเป็นซ้ำมากน้อยเพียงใด หากไม่มีปัญหาดังกล่าวก็สามารถใช้ฮอร์โมนได้ตามข้อบ่งชี้

- **ที่มีอาการ ช่องคลอดและทางเดินปัสสาวะส่วนล่างฝ่อบาง : urogenital atrophy (vulvovaginitis, dyspareunia, cystitis) จาก estrogen deficiency**

รักษาเหมือนกับสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมมาก่อน แต่ถ้าหากมีปัญหาช่องคลอดที่ตีบแคบ เนื่องจากได้รับการฉายแสงบริเวณอุ้งเชิงกรานเพื่อการรักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกร่วมด้วย ทำให้มีปัญหาในการสอดใส่ขณะมีเพศสัมพันธ์หรือช่องคลอดตีบแคบและสั้นมาก แนะนำให้ใช้ตัวถ่างขยายช่องคลอดด้วย (vaginal dilator)

- **มีอาการวัยทอง**

สตรีที่มีความเสี่ยงตั้งแต่ปานกลางขึ้นไปที่จะกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ให้หลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมน โดยให้ใช้ยาในกลุ่มอื่นแทน เว้นเสียแต่จะไม่ตอบสนองต่อยาอื่นเลยและมีปัญหาต่อคุณภาพชีวิตที่รุนแรง

สำหรับสตรีที่มีความเสี่ยงต่ำที่จะกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก แม้ว่าจะมีการศึกษาแบบ review study, observational study ที่ไม่พบว่าการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีผลเสียต่อโรคที่เป็น^(26, 27) หรือการศึกษาแบบ RCT ที่ให้ unopposed estrogen เปรียบเทียบกับยาหลอกในสตรีกลุ่มนี้และติดตามไปประมาณ 3 ปีและไม่พบความแตกต่างในการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกของทั้งสองกลุ่มก็ตาม⁽²⁸⁾ แต่ด้วยความไม่สบายใจแนะนำให้ควรให้ progestogen ร่วมด้วยน่าจะปลอดภัยกว่า

Myoma uteri

การศึกษาในประเด็นนี้มีค่อนข้างจำกัดและเป็นการศึกษาขนาดเล็ก ๆ แต่เท่าที่มีข้อมูลพบว่าการใช้ฮอร์โมนในสตรีที่หมดประจำเดือนไม่ว่าจะเป็น oral estrogen (CEE)⁽²⁹⁾ หรือ tibolone ก็ไม่มีผลต่อขนาดของก้อน⁽³⁰⁾ แต่ transdermal estrogen มีข้อมูลที่ขัดแย้งกันทั้งเพิ่มขนาดก้อน⁽²⁹⁾ และที่ไม่เพิ่มขนาดก้อน⁽³⁰⁻³²⁾

Myoma uteri เป็นสิ่งที่พบได้บ่อยมากและเมื่อมีอาการวัยทองการใช้ฮอร์โมนไม่ได้เป็นข้อห้าม เพียงแต่ต้องระวังเฝ้าติดตามอาการที่เกิดจากก้อนและขนาดของก้อนว่าโตขึ้นไหม ในทางปฏิบัติหากก้อนมีขนาดไม่ใหญ่มาก ไม่มีอาการอะไร ก็ให้ฮอร์โมนได้ตามปกติ แต่หากก้อนมีขนาดใหญ่แนะนำให้ทำอัลตราซาวด์วัดขนาดและจำนวนของก้อนไว้ ก่อนและระหว่างที่ให้อาหารฮอร์โมนก็ติดตามดูขนาดซ้ำที่ 3 เดือนและ 6 เดือนเพื่อดูการเปลี่ยนแปลง หากที่ 3 เดือนก้อนมีการโตขึ้นมากแนะนำให้หยุดยาทันที แต่ถ้าติดตามที่ 3 และ 6 เดือนแล้วขนาดไม่เปลี่ยนแปลงก็ให้ความเชื่อมั่นได้ว่าไม่น่าจะมีปัญหาจากการให้อาหารฮอร์โมนก็ให้อาหารฮอร์โมนได้ตามปกติ

ในทางปฏิบัติที่พบปัญหาคือก้อนเนื้ออกที่ใหญ่มักจะมีอาการร่วมด้วย เช่น ปวดถ่วงท้องน้อย หรือเนื้องอกชนิด submucous type มักจะก่อให้เกิดปัญหาเรื่องเลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติได้บ่อยกว่าชนิดอื่น และสตรีกลุ่มนี้มักมีความกังวลใจขณะใช้ฮอร์โมน พอเมื่อมีอาการเหล่านี้หรือเลือดออกทางช่องคลอดจะมากหรือน้อยก็ตามก็มักจะวิตกกังวลเพิ่มขึ้นและไม่อยากใช้ฮอร์โมนต่อไป หรืออีกปัญหาหนึ่งก็คือ ความแตกต่างกันของแพทย์ผู้ประเมินขนาดมดลูกตอนตรวจภายในโดยประเมินให้ผลที่แตกต่างกันและไม่ได้อัลตราซาวนด์ วัดขนาดก้อนเนื้ออกไว้เป็นพื้นฐานก่อนการให้ฮอร์โมน ทำให้ไม่ทราบอย่างแท้จริงว่าผู้ป่วยมีขนาดของก้อนเนื้ออกที่โตขึ้นจริงหรือไม่จากฮอร์โมนหรือเป็นอคติของแพทย์เอง

Migrained headache

ในสตรีที่มีปัญหาไมเกรนอยู่แล้วพบว่าอุบัติการณ์ของการกำเริบมากขึ้นในช่วง perimenopause^(33, 34) เพราะระดับฮอร์โมนที่มีการเปลี่ยนแปลงไม่แน่นอนไม่สม่ำเสมอ ประกอบกับมีอาการวัยทองที่รบกวนคุณภาพชีวิต ทั้งอาการร้อนวูบวาบ ปัญหาการนอนและอารมณ์ที่ไม่ปกติ ดังนั้นอาการปวดศีรษะมักจะรุนแรงและเพิ่มขึ้น ยิ่งถ้าสตรีนั้นหมดระดูจากการผ่าตัดจะพบว่าอาการปวดศีรษะไมเกรนจะมากกว่าในสตรีที่หมดระดูตามธรรมชาติ

แพทย์มักจะกังวลว่าการให้ estrogen จะส่งผลเสียทำให้อาการไมเกรนรุนแรงขึ้น จึงทำให้ไม่กล้าที่จะใช้ฮอร์โมนเพื่อรักษาอาการวัยทองที่คุกคามสตรีกลุ่มนี้ คำแนะนำคือควรให้การรักษาเพราะการที่อาการวัยทองดีขึ้นก็จะทำให้อาการทั้งหมดดีขึ้นรวมถึงอาการปวดศีรษะไมเกรนด้วย และควรเลือกฮอร์โมนที่ให้ระดับฮอร์โมนที่คงที่สม่ำเสมอเช่น transdermal estradiol (patch, gel)⁽³³⁻³⁵⁾ แต่ถ้าในกรณีที่มีมดลูกอยู่ก็ต้องให้ progestogen ร่วมด้วย ซึ่งควรให้ในรูปแบบที่ไม่มีรอบเดือน คือ continuous combined regimen (estrogen + progestogen) และควรให้ฮอร์โมนในขนาดที่ต่ำที่สุดที่รักษาอาการได้ หรือจะให้ tibolone ก็ได้⁽³⁴⁾ และหลีกเลี่ยงการให้ฮอร์โมนในสตรีที่เป็นไมเกรนที่มี aura ร่วมด้วย เพราะอาจจะเพิ่มความเสี่ยงของ stroke ได้

Surgical menopause (BSO)

หมายความว่าสตรีที่ตัดรังไข่ทั้งสองข้างออกก่อนที่หมดระดูตามธรรมชาติ หากว่าตัดมดลูกออกด้วย เช่น จาก myoma uteri แนะนำการให้ unopposed estrogen ไปจนถึงอายุที่หมดระดูตามธรรมชาติ คืออายุ 51 ปี

ส่วนสตรีที่ผ่าตัดด้วยจากภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) จากรายงานพบว่าเมื่อใช้ฮอร์โมนทดแทนหลังการผ่าตัด (BSO with or without hysterectomy) มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่กลับมาได้อีก แต่พบไม่มาก คือ ประมาณร้อยละ 3.5⁽³⁶⁾ แต่บางรายที่เป็นซ้ำก็อาจจะต้องได้ผ่าตัด หรือบางรายก็มีพังผืดจากโรครัดที่ท่อไตได้ ก็ยังมีความเห็นที่แตกต่างกันบ้างในกรณีที่ตัดมดลูกแล้วว่าจะให้ฮอร์โมนอย่างไร หลาย ๆ ท่านแนะนำการให้แบบ unopposed estrogen^(36, 37) เพราะสะดวก ปลอดภัยต่อเต้านมและในกลุ่มนี้มีโอกาสน้อยที่โรคจะกลับเป็นซ้ำ แต่จะให้ progestogen เฉพาะรายที่มีโรคกระจายตัวลึก

หรือเหลือรอยโรคมาก ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด⁽³⁶⁾ แต่บางท่านแนะนำให้ progestogen ร่วมด้วยเสมอ ในสตรีทุกคนเพื่อป้องกันทั้งการกลับเป็นซ้ำของโรคและการกลายเป็น adenocarcinoma ของรอยโรคเดิมซึ่งก็เคยมีรายงานกันบ้างหลังการให้ unopposed estrogen⁽³⁸⁻⁴¹⁾ หรือในบางรายก็เกิดขึ้นมาเองทั้ง ๆ ที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมน^(42, 43)

Hypertriglyceridemia

Hypertriglyceridemia ถือว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในสตรีวัยทอง

ระดับ triglyceride แบ่งออกดังนี้⁽⁴⁴⁾

ปกติ	< 150 mg/dL
สูงก้ำกึ่ง	150-199 mg/dL
สูง	200-499 mg/dL
สูงมาก	≥ 500 mg/dL

การให้ oral unopposed estrogen ในสตรีที่มีปัญหานี้จะยิ่งทำให้ระดับ triglyceride ในกระแสเลือด เพิ่มสูงขึ้นมากซึ่งสูงได้มากถึงร้อยละ 24⁽⁴⁵⁾ แต่ถ้าให้ estrogen กับ progestogen จะเพิ่มระดับ triglyceride ได้น้อยกว่าคือเพิ่มร้อยละ 6.9⁽⁴⁶⁾ ในขณะที่ transdermal estrogen ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ triglyceride^(45, 47)

หากมีระดับ triglyceride ที่สูงมากไม่ควรให้ oral estrogen เพราะจะทำให้ยิ่งสูงมากขึ้นและชักนำให้เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบอย่างเฉียบพลันได้ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ หากกรณีที่มีความจำเป็นในการใช้ estrogen ก็พิจารณาการให้ยา เช่น fibrate เพื่อลดระดับ triglyceride และสามารถให้ควบคู่กับการใช้ฮอร์โมนได้

High LDL cholesterol

การให้ oral estrogen (CEE 0.625 mg/day และ 1.25 mg/day เปรียบเทียบ placebo) ในสตรีที่มีระดับไขมันปกติ มีผลทำให้ระดับไขมันเปลี่ยนแปลงไปดังนี้^(45, 48)

ลด	LDL cholesterol	ร้อยละ 15 และ 19 ตามลำดับ
เพิ่ม	HDL cholesterol	ร้อยละ 16 และ 18 ตามลำดับ
นอกจากนี้ยังช่วยลด	lipoprotein (a)	ร้อยละ 20 ^(49, 50)

ซึ่งถือว่าเป็นประโยชน์ที่ได้รับจากการให้ oral estrogen โดยที่ transdermal estrogen มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงนี้น้อยกว่า⁽⁴⁵⁾

ในกรณีที่สตรีกลุ่มนี้มีระดับไขมันที่สูง การให้ฮอร์โมนก็มีผลดีในการลดระดับทั้ง total cholesterol, LDL cholesterol, เพิ่ม HDL cholesterol และลด lipoprotein(a) ซึ่งก็ถือว่ามีความประโยชน์อย่างยิ่ง แต่การลด

ระดับของ total cholesterol และ LDL cholesterol นั้นน้อยกว่าการใช้ยากลุ่ม statin⁽⁴⁸⁾ อย่างไรก็ตามไม่มีข้อห้ามของการใช้ฮอร์โมนร่วมกับ statin

การศึกษาที่ติดตามต่อเนื่องระยะยาวมาจาก WHI trial ซึ่งเป็นการใช้ CEE (0.625 mg) + MPA (2.5 mg) ในสตรีที่มีมดลูกอยู่ และใช้ CEE (0.625 mg) เพียงอย่างเดียว ในสตรีที่ตัดมดลูกแล้ว เปรียบเทียบสตรีที่ได้รับ placebo ติดตามนานประมาณ 13 ปี ในสตรีอายุ 50-79 ปี จำนวน 27,347 ราย โดยดูผลต่อสุขภาพหลายอย่างและรวมถึงโรคหัวใจด้วย พบว่า ในกลุ่มแรกอุบัติการณ์ในการเกิด coronary heart disease ไม่แตกต่างจาก placebo แต่ในกลุ่มหลังที่มีอายุน้อย (50-59 ปี) พบว่ามีผลลัพธ์ที่ดีกว่าทั้งในเรื่องลด myocardial infarction และ all causes mortality⁽⁵¹⁾ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาใน Denmark ในสตรีที่อายุน้อยทั้งหมดระยะดูมาไม่นาน (45-58 ปี, อายุเฉลี่ย 50 ปี) ที่ใช้ estradiol อย่างเดียวหรือร่วมกับ norethisterone acetate เปรียบเทียบกับ กลุ่ม control พบว่ากลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนมีอุบัติการณ์ของ mortality, myocardial infarction และ heart failure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁵²⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ใช้ฮอร์โมนเพื่อป้องกันโรคเรื้อรังเหล่านี้แต่ให้ใช้ตามข้อบ่งชี้เพื่อรักษาอาการวัยทองที่เกิดขึ้นเท่านั้น

Diabetes mellitus

สตรีวัยทองจำนวนไม่น้อยที่มีปัญหา DM ในการรักษาอาการวัยทองก็ไม่แตกต่างจากสตรีทั่วไป เพียงแต่แพทย์อาจจะกังวลว่าการใช้ฮอร์โมนส่งผลเสียต่อสุขภาพได้เนื่องจากพื้นฐานของสตรีกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าสตรีทั่วไปอยู่แล้วหรือส่งผลเสียต่อการควบคุมระดับน้ำตาล

จากการศึกษาพบว่าสตรีที่เป็น type II DM จำนวน 15,435 คน เมื่อใช้ฮอร์โมน พบว่าระดับ HbA1 C ลดลงได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้⁽⁵³⁾

ในอีกการศึกษาหนึ่งในสตรีที่เป็น DM จำนวน 24,420 คน พบว่าการใช้ฮอร์โมนช่วยลดการเกิด myocardial infarction แต่ถ้าเป็นสตรีที่เพิ่งมีภาวะ heart attack มา การใช้ฮอร์โมนกลับทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำมากขึ้น⁽⁵⁴⁾ ดังนั้นการใช้ฮอร์โมนควรเลือกใช้ให้เหมาะสมเพื่อจะได้ไม่เพิ่มความเสี่ยงให้มากขึ้น

ส่วนในสตรีที่ยังไม่ได้เป็น DM การใช้ฮอร์โมนกลับช่วยลดความเสี่ยงการเกิด type II DM เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม^(55, 56)

Hypertension

การให้ oral estrogen อาจมีผลเสียทำให้ BP เพราะมี first pass hepatic effect แล้วกระตุ้นให้มีการสร้าง angiotensinogen จึงทำให้ระดับ angiotensin I และ II ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงอาจมีผลทำให้ BP สูงหรือทำให้ ควบคุมได้ยากขึ้น ในทางปฏิบัติหากมี BP สูงมากแนะนำให้ควบคุมให้ต่ำก่อน ๆ ที่จะเริ่มฮอร์โมนเพื่อความปลอดภัยต่อสุขภาพ

ข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งเป็น oral estrogen ในขนาดปกติ มีทั้งที่พบว่าการให้ฮอร์โมนไม่มีผลต่อ BP คือไม่ทำให้ระดับสูงขึ้น^(57, 58) หรือในการศึกษาที่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ BP ก็เพียงเล็กน้อยคือเพียงแค่ 1.5 mmHg เท่านั้น⁽⁴⁶⁾ ส่วน transdermal estrogen ไม่มีผลต่อ BP⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

กรณีที่ต้องใช้ progestogen ร่วมด้วย การใช้ยาในชื่อ drospirenone (อยู่ในส่วนผสมของฮอร์โมนที่ชื่อ Angeliq) ซึ่งมีฤทธิ์ natriuretic และ antimineralocorticoid effect จึงมีผลดีต่อ BP เพราะช่วยลด BP ทั้ง systolic และ diastolic BP ในสตรีที่เป็น moderate HT แต่ในสตรีที่มี BP ปกติไม่มีผลทำให้ลดลง⁽⁶²⁾ ดังนั้น drospirenone จึงเป็นฮอร์โมนที่เหมาะสมอย่างยิ่งในสตรีที่มีปัญหา HT⁽⁶³⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Pongsatha S, Chainual A, Morakote N. Morning and evening administration of hormone therapy in perimenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005 Oct;91(1):77-8.
2. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007 Feb 20;115(7):840-5.
3. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olie V, Plu-Bureau, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 Feb;30(2):340-5.
4. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001018.
5. Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause* 2009 May;16(3):494-9.
6. Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, Tarim E, Erkanli S, Kuscü E. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas* 2007 Jan 20;56(1):78-83.
7. Grady D, Ettinger B, Tosteson AN, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003 Dec;102(6):1233-9.

8. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005 Jul 13;294(2):183-93.
9. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1996 Mar 20;88(6):365-71.
10. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997 Dec 1;127(11):973-80.
11. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009 Apr;12(2):91-105.
12. Loibl S, Lintermans A, Dieudonne AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011 Feb;68(2):148-54.
13. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003 Mar;6(1):45-52.
14. Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Kramling C, Kuschel B, Dall P, et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology* 2001;60(3):199-206.
15. Cobleigh MA, Berris RF, Bush T, Davidson NE, Robert NJ, Sparano JA, et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group. *JAMA* 1994 Aug 17;272(7):540-5.
16. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15;19(8):2357-63.
17. DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy for the breast cancer survivor. *J Soc Gynecol Investig* 1996 Mar;3(2):57-9.
18. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 May;174(5):1494-8.

19. Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD, Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Aug;181(2):288-95.
20. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer* 2013 Jan;49(1):52-9.
21. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008 Apr 2;100(7):475-82.
22. Sismondi P, Kimmig R, Kubista E, Biglia N, Egberts J, Mulder R, et al. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients—data from LIBERATE trial. *Maturitas* 2011 Dec;70(4):365-72.
23. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von SB, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb;10(2):135-46.
24. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984 Sep;64(3):417-20.
25. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL. Carcinoma of the endometrium in young women. *Mil Med* 1986 Jan;151(1):25-31.
26. Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004 Aug 20;48(4):333-46.
27. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von G, V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecol Oncol* 2011 Aug;122(2):447-54.
28. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006 Feb 1;24(4):587-92.
29. Sener AB, Seckin NC, Ozmen S, Gokmen O, Dogu N, Ekici E. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1996 Feb;65(2):354-7.
30. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas* 2002 Jul 25;42(3):243-6.
31. Colacurci N, De FP, Cobellis L, Nazzaro G, De PG. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas* 2000 May 29;35(2):167-73.

32. Palomba S, Sena T, Noia R, Di CC, Zullo F, Mastrantonio P. Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2001 Dec;98(6):1053-8.
33. Ibrahimi K, Couturier EG, MaassenVanDenBrink A. Migraine and perimenopause. *Maturitas* 2014 Aug;78(4):277-80.
34. Nappi RE, Sances G, Detaddei S, Ornati A, Chiovato L, Polatti F. Hormonal management of migraine at menopause. *Menopause Int* 2009 Jun;15(2):82-6.
35. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2012 Jan;71(1):79-82.
36. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002 Feb;77(2):303-8.
37. Hickman TN, Namnour AB, Hinton EL, Zacur HA, Rock JA. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998 May;91(5 Pt 1):673-7.
38. Al-Talib A, Gilbert L, Arseneau J. Endometrioid adenocarcinoma 13 years after total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Saudi Med J* 2008 Jul;29(7):1044-7.
39. Areia A, Sousa V, Frutuoso C, Dias I, Martins MI, de Oliveira CF. Endometrioid adenocarcinoma arising in endometriosis foci six years after estrogen replacement therapy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(2):255-6.
40. Nomura S, Suganuma T, Suzuki T, Ito T, Kajiyama H, Okada M, et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis during 2 years of estrogen replacement therapy after total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(8):1019-21.
41. Ronga AB, Najia SK, Sahasrabudhe N, Prescott R, Buruiana FE, Heazell A. Endometrioid adenocarcinoma presenting in a patient 18 years after hysterectomy: a potential hazard of unopposed oestrogen therapy. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
42. Bawazeer NA, Al-Jifree HM, Gari AM. Malignant transformation of persistent endometriosis after hysterectomy. *Saudi Med J* 2014 Nov;35(11):1390-2.
43. Micha JP, Mendivil AA, Epstein HD, Laflamme LA, Goldstein BH. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis: a case report. *J Reprod Med* 2011 Nov;56(11-12):507-10.

44. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
45. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991 Oct 24;325(17):1196-204.
46. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
47. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001 May;75(5):898-915.
48. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, Davis SR. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997 Aug 28;337(9):595-601.
49. Kim CJ, Jang HC, Cho DH, Min YK. Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994 Feb;14(2):275-81.
50. Tuck CH, Holleran S, Berglund L. Hormonal regulation of lipoprotein(a) levels: effects of estrogen replacement therapy on lipoprotein(a) and acute phase reactants in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Sep;17(9):1822-9.
51. 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 Oct 2;310(13):1353-68.
52. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
53. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001 Jul;24(7):1144-50.
54. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial

- infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 2003 Jan 7;107(1):43-8.
55. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003 Jan 7;138(1):1-9.
56. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004 Jul;47(7):1175-87.
57. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995 Jan 18;273(3):199-208.
58. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2000 Sep;13(9):1039-41.
59. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K, al-Azzawi F. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997 Jan;89(1):97-103.
60. Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006 Oct;8(5):368-76.
61. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 1999 May;33(5):1190-4.
62. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006 Nov 20;55(4):297-307.
63. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health* 2014;6:745-57.



duphaston[®]

dydrogesterone



Discover the Light



Indications: Hormone replacement therapy. Progesterone deficiencies. **Dosage and administration:** Hormone replacement therapy: In combination with continuous oestrogen therapy, tablet of 10 mg dydrogesterone daily during 14 consecutive days per cycle of 28 days. In combination with cyclical oestrogen therapy, tablet of 10 mg dydrogesterone daily during the last 12-14 days of oestrogen therapy. If endometrial biopsies or ultrasound would reveal inadequate progestational response, 20 mg dydrogesterone should be prescribed. Dysmenorrhoea: 10 mg twice daily from day 5 to day 25 of the cycle. Endometriosis: 10 mg two or three times daily from day 5 to day 25 of the cycle or continuously. Dysfunctional bleeding (to arrest bleeding): 10 mg twice daily for five to seven days. Dysfunctional bleeding (to prevent bleeding): 10 mg twice daily from day 11 to day 25 of the cycle. Amenorrhoea: An oestrogen once daily from day 1 to day 25 of the cycle, together with 10 mg dydrogesterone twice daily from day 11 to day 25 of the cycle. Pre-menstrual syndrome: 10 mg twice daily from day 11 to day 25 of the cycle. Irregular cycles: 10 mg twice daily from day 11 to day 25 of the cycle. Threatened abortion: 40 mg at once, then 10 mg every eight hours until symptoms remit. Habitual abortion: 10 mg twice daily until the twentieth week of pregnancy. Infertility due to luteal insufficiency: 10 mg daily from day 14 to day 25 of the cycle, treatment should be maintained for at least six consecutive cycles. It is advisable to continue treatment for the first months of pregnancy as described under "Habitual abortion". **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Precautions:** Breakthrough bleeding. If dydrogesterone is administered in combination with estrogens the contraindications and warnings related to the estrogen treatment should be regarded carefully. Before initiating or re-instituting a dydrogesterone-estrogen combination of HRT, a complete personal or family medical history should be taken. Physical (including pelvic and breast) examination should be guided by this and the contraindications and warnings for use. During treatment, periodic check-ups are recommended. A careful appraisal of the risks and benefits should be undertaken over time in women treated with hormone replacement therapy. Breakthrough bleeding and spotting may occur during the first months of treatment. If breakthrough bleeding and spotting appears after some time on therapy, or continues after treatment has been discontinued, the reason should be investigated. **Drug Interactions:** None known. **Pregnancy and lactation:** There is no evidence that dydrogesterone can not be used during pregnancy. Dydrogesterone is excreted in the milk of nursing mothers. **Adverse reaction:** Haemolytic anaemia, oedema. Alteration in liver function, sometimes with asthenia or malaise, jaundice and abdominal pain, breakthrough bleedings, allergic skin rash, pruritus and urticaria, angioedema (rarely reported)

№P.345/2556



Abbott
A Promise for Life

T-W156-2013-004

ปัญหาการฟ้องร้องแพทย์



ศ.นพ.สุรศักดิ์ ฐานิพานิชสกุล
ประธานคณะกรรมการจริยธรรม
ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย



**ฟ้องหมอ-รพ. ร
เรียก31.2ล้าน
ถูกคิดหัวคิว09ก**

สองสามีภรรยายื่นฟ้องหมอกับบริษัทโรงพ
มีชื่อ เรียกค่าเสียหาย 31.2 ล้านบาท เหตุ
รักษาตัวและเสียชีวิตด้วยหัวใจ 2009 ประ
เครือข่ายผู้เสียหายทางการแพทย์เผยเคยไ
นายกกกับ รมว.สาธารณสุขแต่เรื่องเงียบจ
เวลาอีกวันเดียวจะหมดเขตเลยต้องฟ้อง...





สาเหตุการฟ้องร้อง

๑. ความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย
๒. ความรู้และการรับรู้สิทธิของประชาชน
๓. ความเข้าใจในบทบาทขององค์กรวิชาชีพ

การฟ้องเรียกค่าเสียหายในคดีแพ่ง และการฟ้องคดีอาญา

๑. การฟ้องเรียกค่าเสียหายในคดีแพ่ง

- ก) ความสัมพันธ์ในทางสัญญา
- ข) ความรับผิดชอบจากการละเมิด

(ก) ความสัมพันธ์ในทางสัญญาเกิดจากการรับผู้ป่วยเข้ารักษา

- ◎ ถ้าเป็นสถานการณ์ปกติที่มีไข้ความจำเป็นรีบด่วนแพทย์มีสิทธิที่จะรักษาหรือไม่ก็ได้ถือว่ายังไม่มีสัญญาเกิดขึ้น
- ◎ แต่แพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลของรัฐโดยหลักไม่สามารถปฏิเสธการรักษาผู้ป่วยได้ เพราะถือว่าเป็นบริการสาธารณะซึ่งจะต้องให้กับประชาชนทุกคนโดยไม่เลือกว่าเป็นใคร

(ข) ความรับผิดชอบจากการละเมิด

- ◎ คำว่า “ละเมิด” เป็นศัพท์ในทางกฎหมายแพ่งตามประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์มาตรา ๔๒๐ ได้บัญญัติว่า “ผู้ใดจงใจหรือประมาทเลินเล่อ ทำต่อบุคคลอื่นโดยผิดกฎหมายให้เขาเสียหายถึงแก่ชีวิตก็ดี แก่ร่างกายก็ดี อนามัยก็ดี เสรีภาพก็ดี ทรัพย์สินหรือสิทธิอย่างหนึ่งอย่างใดก็ดี ท่านว่าผู้นั้นทำละเมิด จำต้องใช้ค่าสินไหมทดแทนเพื่อการนั้น”

๒. การฟ้องคดีอาญา

- ◎ ในประมวลกฎหมายอาญาภาคทั่วไป ได้วางหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการวินิจฉัยความรับผิดทางอาญาไว้โดยวางเป็นหลักกฎหมายในมาตรา ๕๕ วรรคแรกว่า “บุคคลจะต้องรับผิดในทางอาญาก็ต่อเมื่อได้กระทำโดยเจตนา เว้นแต่จะได้กระทำโดยประมาท ในกรณีที่กฎหมายบัญญัติให้ต้องรับผิดเมื่อได้กระทำโดยประมาท”
- ◎ ในประมวลกฎหมายอาญามาตรา ๕๕ วรรค ๔ ได้วางเป็นหลักทั่วไปไว้ว่า “กระทำโดยประมาทได้แก่กระทำความผิดมิใช่โดยเจตนา แต่กระทำโดยปราศจากความระมัดระวังซึ่งบุคคลในภาวะเช่นนั้นจักต้องมีตามวิสัยและพฤติการณ์ และผู้กระทำอาจใช้ความระมัดระวังเช่นนั้นได้ แต่หาได้ใช้ให้เพียงพอไม่”

แนวทางแก้ไขและป้องกันการฟ้องร้อง

๑. ความเข้าใจในลักษณะงานทางการแพทย์ และ
สาธารณสุข
๒. ความรับผิดชอบของแพทย์
๓. ความเข้าใจในบทบาทของแพทยสภา

Thank you for your attention



การเผชิญกับปัญหาการฟ้องร้องทางการแพทย์

นอ.ผศ.พิเศษ น.พ. อาภัสร์ เพชรผุด

กองสูตินรีกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช

กรมแพทยทหารอากาศ

อนุกรรมการจริยธรรมแพทยสภา

ความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

ในสมัยก่อนประวัติศาสตร์ราว 15,000 ปี ก่อนคริสตกาล ความเชื่อในเรื่องเจ็บไข้ได้ป่วยถือว่าเป็นเกิดจากอำนาจเหนือธรรมชาติของภูตผีปีศาจ เมื่อเกิดเจ็บป่วยขึ้น รูปแบบของการรักษาจึงเป็นลักษณะพิธีกรรมของ “หมอผี” ซึ่งก็ยังมียอรรยให้เห็นในสังคมชนเผ่าที่หลงเหลืออยู่หลายแห่งในโลกรวมทั้งประเทศไทย ต่อมาเกิดศาสนาขึ้นความเชื่อในเรื่องนี้ก็เปลี่ยนเป็นผลจากการดลบันดาลของเทพเจ้าหรือพระเจ้าและอำนาจในการรักษาก็กลายเป็นของพระคือ “หมอพระ” ซึ่งทั้งหมอผี และหมอพระ (Witch Doctor) นี้จะมีลักษณะความสัมพันธ์กับผู้ป่วยในลักษณะผู้แอบอ้างอำนาจเหนือกว่ากับเหยื่อผู้หวาดกลัว ดังนั้นเมื่อมีความบาดเจ็บเสียหายใด ๆ เกิดขึ้น แม้กระทั่งถึงแก่ความตายเหยื่อย่อมมีอาจจะเรียกร้องใด ๆ ได้

ต่อมา Hippocrates (465-375 BC) ได้ทำการศึกษาการแพทย์ในเชิงวิทยาศาสตร์ จนได้ชื่อว่าเป็นบิดาแห่งการแพทย์ยุคใหม่ และได้ทำการแยกการแพทย์ยุคใหม่ออกจากระบบเทพเจ้าแต่เดิม รวมทั้งกำหนดระบบจริยธรรมทางการแพทย์ขึ้น โดยให้แพทย์ตัดสินใจในการรักษาพยาบาลโดยยึดหลักสิ่งที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วย ส่งผลผู้ป่วยยอมรับในความเสียหายที่เกิดขึ้นในการรักษาพยาบาลเพราะเชื่อว่าตนได้รับสิ่งที่ดีที่สุดแล้ว ความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วยเป็นเสมือนพ่อแม่กับลูก หรือคนในครอบครัวเดียวกัน (Paternalism model of physician patient relationship) ปัญหาการฟ้องคดีต่อแพทย์ผู้รักษาจึงยังมิได้เกิดขึ้น

ในปัจจุบันลักษณะความสัมพันธ์ของแพทย์และผู้ป่วยได้พัฒนาเข้าสู่ความเท่าเทียมกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย หลักของสิ่งที่ดีที่สุดของ Hippocrates ได้เปลี่ยนแปลงไปตามกาลเวลา เทคโนโลยีและนโยบายการจัดสรรบริการสุขภาพของรัฐ การตัดสินใจซึ่งเดิมกระทำโดยแพทย์เพียงฝ่ายเดียวได้เปลี่ยนไปอยู่ในมือผู้ป่วยตามหลัก Autonomy หรืออยู่ในมือรัฐผู้กำหนดนโยบายการให้บริการสุขภาพ อีกทั้งองค์ความรู้ทางการแพทย์ได้ขยายขอบเขตทั้งด้านกว้างและลึกลง ตลอดจนความสามารถของผู้ป่วยที่จะเข้าถึงข้อมูลทางการแพทย์ได้โดยง่าย ในยุคของการสื่อสารไร้พรมแดนเหล่านี้ มีผลทำให้ความเชื่อถือไว้วางใจในตัวแพทย์ลดลง จนต้องมีการกำหนดองค์กร ทุกระเบียบในการควบคุมแพทย์ ตลอดจนแนวทางในการรักษาพยาบาลที่เป็นมาตรฐาน และเมื่อเกิดความเสียหายจากการรักษาขึ้น ความรู้สึกยอมรับของผู้ป่วยจึงเปลี่ยนไปสู่ความต้องการการชดเชยเยียวยา และนำไปสู่การฟ้องคดีที่เพิ่มขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน ซึ่งถ้าเราเข้าใจการเปลี่ยนแปลงนี้ก็จะเข้าใจยอมรับได้ง่ายขึ้น และพยายามปรับตัวให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลงโดยไม่ยึดติดอยู่กับอดีตให้เป็นทุกข์ เพราะในอนาคตการฟ้องร้องต่อบุคลากรทางการแพทย์ย่อมจะต้องมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างแน่นอน ซึ่งเห็นได้จากการรวมตัวสร้างเครือข่ายผู้เสียหายทางการแพทย์ หรือการที่มีบริษัทเอกชนรับจัดการในเรื่องนี้อย่างเป็นธุรกิจ

สมบูรณ์แบบ แพทย์ควรเตรียมตัวและเรียนรู้จากเหตุการณ์ที่ผ่านมาซึ่งจะเป็นปัจจัยที่สำคัญในการป้องกันตนเองในอนาคต

ปัจจัยที่ทำให้แพทย์ถูกฟ้อง

ในคดีของการฟ้องร้องทางการแพทย์ การเตรียมตัวที่ถูกต้องจะทำให้มีโอกาสชนะคดีได้มากขึ้น แต่ก็ไม่ได้เสมอไป เพราะในหลาย ๆ คดีที่ศาลอาจตัดสินให้ฝ่ายผู้เสียหายชนะคดีทั้งที่ความเสียหายนั้นเป็นผลมาจากโรคหรือพยาธิสภาพโดยตรง แต่ความรับผิดชอบได้ถูกกระบวนการในการดำเนินคดีแปรผันให้ตกมาอยู่แก่ฝ่ายแพทย์

ดังนั้นเมื่อมีความเสียหายเช่นนี้ การป้องกันไม่ให้เกิดการฟ้องร้องน่าจะเป็นการดีที่สุด ในโลกแห่งการสื่อสารในปัจจุบัน ความจริง (Fact) อาจไม่สำคัญเท่ากับการรับรู้และเกิดความรู้สึก (Perception) มีทฤษฎีของความเชื่อ 3 ประการที่จะนำไปสู่การฟ้องร้องคือ

1. Negligence ผู้ป่วยหรือญาติมีความเชื่อว่าแพทย์ประมาทเลินเล่อในการให้การรักษายาบาล
2. Injury ผู้ป่วยหรือญาติมีความเชื่อว่าผู้ป่วยได้รับความบาดเจ็บจากการรักษาของแพทย์ (ไม่ใช่เกิดจากโรค)
3. Anger ผู้ป่วยหรือญาติ “โกรธ” และมีความคิดเชื่อว่าพวกตนมีเหตุผลเพียงพอที่จะแก้แค้นตอบแทนแพทย์ให้สาสม

องค์ประกอบทั้งสามประการนี้ ความโกรธเป็นองค์ประกอบที่น่าสะพรึงกลัวที่สุดที่จะนำไปสู่การฟ้องร้องเมื่อเกิดความเสียหายขึ้นไม่ว่าจะจากปัจจัยใดก็ตาม แพทย์ต้องพยายามควบคุมการสื่อสารกับฝ่ายผู้ป่วยเพื่อมิให้เกิดความโกรธขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความเสียหายหรือการบาดเจ็บ (Injury) สามประการข้างล่างนี้เป็นเรื่องยากที่จะป้องกันมิให้ผู้ป่วยหรือญาติโกรธและไม่ฟ้องร้องได้ คือ

1. Serious Injury การเสียหายอย่างร้ายแรงเช่น มารดาหรือบุตรเสียชีวิต ความเสี่ยงที่จะเกิดคดีความย่อมมากกว่าการสูญเสียที่ไม่ร้ายแรง
2. Sudden Injury ความเสียหายอย่างกะทันหัน ไม่ทันที่ผู้ป่วยหรือญาติจะได้ตั้งสติทำใจรอรับการสูญเสียนั้น ความเสี่ยงที่จะเกิดคดีความย่อมมากกว่าความเสียหายที่มาอย่างค่อยเป็นค่อยไป ญาติปรับตัวเตรียมใจรอรับข่าวร้ายไว้ล่วงหน้าแล้ว
3. Unexpected Injury ความเสียหายอย่างไม่คาดคิดของผู้ป่วยหรือญาติว่าความเสียหายเช่นนั้นเกิดขึ้นกับผู้ป่วยได้อย่างไร ความเสี่ยงที่จะเกิดคดีความย่อมมากกว่าเสียหายที่แพทย์ได้แจ้งข้อมูลล่วงหน้าถึงความเป็นไปได้ที่อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดความเสียหาย เพื่อให้ผู้ป่วยหรือญาติสามารถคาดการณ์ไว้ล่วงหน้าได้

หากความเสียหายหรือการบาดเจ็บมีลักษณะพิเศษครบสามประการเช่นนี้ ความเสี่ยงที่จะเกิดการฟ้องร้องหรือฟ้องร้องก็จะสูงจนยากจะควบคุม ตัวอย่างที่เห็นได้ในทางสูตินรีเวชที่เช่น มารดาเกิดภาวะน้ำคร่ำเข้าสู่กระแสเลือดจนเสียชีวิตทั้งมารดาและทารก มารดาหลังคลอดมดลูกไม่แข็งตัวจนต้องตัดมดลูก หรือทารกบาดเจ็บและพิการถาวรจากการคลอดติดไหล่ เป็นต้น นอกจากจะฟ้องคดีแล้วผู้เสียหายอาจใช้วิธีการอื่นๆ ได้แก่

1. การเรียกร้องผ่านสื่อสารมวลชน เนื่องจากความเสียหายทางการแพทย์มักเป็นข่าวที่จะได้รับความสนใจและเห็นใจอย่างมากจากประชาชนทั้งทางหนังสือพิมพ์และโทรทัศน์ อีกทั้งในปัจจุบันมีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็วของข่าวสารทางอินเทอร์เน็ต (แม้อาจจะเข้าข่ายการหมิ่นประมาทได้) เป็นช่องทางที่จะทำให้ฝ่ายแพทย์และสถานพยาบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาคเอกชนอาจต้องพยายามเจรจาหาทางจบเรื่องโดยเร็วที่สุดเพื่อรักษาชื่อเสียงและภาพลักษณ์ของตน เราจะได้เห็นได้ในหลายครั้งที่ฝ่ายผู้เสียหายไปออกรายการโทรทัศน์เพื่อให้สัมภาษณ์ถึงเหตุการณ์ที่เกิดขึ้น ส่วนการไปชี้แจงของแพทย์ในรายการเช่นนี้มักไม่เกิดประโยชน์ เพราะมีโอกาสไม่มากนักที่จะได้อธิบายในรายละเอียดและผู้ดำเนินรายการรวมทั้งผู้รับสื่อส่วนใหญ่จะมีการตัดสินใจที่จะเชื่อในสิ่งต่างๆ ไว้ในจิตใจของตนอยู่แล้ว

2. การร้องเรียนต่อผู้บังคับบัญชาแพทย์ในภาครัฐเพื่อให้สอบสวนและหาทางเยียวยา ซึ่งในปัจจุบันผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ อาจใช้ช่องทางตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เยียวยาผู้เสียหายตามหลักเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในมาตรา ๔๑ โดยไม่ต้องพิสูจน์ความถูกต้องของแพทย์ได้ง่ายขึ้นและในอนาคตหากมีพระราชบัญญัติคุ้มครองผู้เสียหายจากการรับบริการทางสาธารณสุขออกมาในทำนองเดียวกัน เชื่อว่าน่าจะเป็นช่องทางที่ใช้มากขึ้นโดยผู้เสียหายไม่จำเป็นต้องไปฟ้องคดีเพื่อให้ได้รับการเยียวยา

3. การร้องเรียนต่อองค์กรวิชาชีพ เช่น แพทยสภาซึ่งมีอำนาจในการลงโทษทางวิชาชีพต่อแพทย์ได้แก่ การตักเตือน ภาคทัณฑ์ พักใช้และเพิกถอนใบอนุญาตประกอบวิชาชีพ แต่จะไม่มีผลในทางการเยียวยาผู้เสียหายแต่อย่างใด ผู้เสียหายที่ใช้ช่องทางนี้อาจมีเหตุผลสองประการคือต้องการให้แพทย์ถูกลงโทษและหากแพทยสภาตัดสินว่าแพทย์ประกอบวิชาชีพไม่ได้มาตรฐานก็จะนำไปเป็นพยานหลักฐานในการดำเนินคดีในศาลต่อไป ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วกระบวนการพิจารณาในแพทยสภาใช้เวลายาวนานมาก (จนบางครั้งผู้ร้องเรียนต้องฟ้องศาลปกครองเพื่อให้มีคำสั่งเร่งรัด) หากรอคำวินิจฉัยของแพทยสภาแล้วอายุความในคดีอาจหมดลงก่อนและจะไม่สามารถฟ้องคดีได้ ในต่างประเทศ เช่น ฝรั่งเศสก็จะมีผู้ร้องเรียนต่อแพทยสภาน้อยมาก คำวินิจฉัยของแพทยสภาหากแพทย์หรือผู้เสียหายไม่เห็นด้วยก็สามารถฟ้องเป็นคดีต่อศาลปกครองได้

การฟ้องคดีทางการแพทย์

1. การฟ้องคดีอาญา

หลักการของการดำเนินคดีอาญาคือการลงโทษผู้กระทำความผิดเพื่อรักษาความสงบสุขของสังคม เป็นเรื่องของ การปกป้องสังคม ดังนั้นจึงมีแนวความคิดทางกฎหมายที่ว่าแพทย์ไม่ควรต้องรับผิดชอบในทางอาญาเพราะแพทย์ไม่ใช่อาชญากรและไม่มีเจตนาที่จะกระทำความผิด แนวคิดนี้ได้รับการยอมรับแพร่หลายในต่างประเทศ แต่เป็นที่น่าเสียใจว่าศาลไทยกลับมีแนวความคิดในประเด็นนี้แตกต่างจากศาลประเทศอื่น โดยทั่วไปในต่างประเทศนั้นการรักษาผิดมาตรฐานแม้จะต่ำกว่ามาตรฐานไปบ้างก็ถือเป็นเพียงความประมาทในความรับผิดชอบทางแพ่งไม่ถือว่าเป็นเรื่องของคดีอาญา เว้นแต่จะมีการกระทำหรืองดเว้นการกระทำที่ถือได้ว่าเป็นการกระทำความผิดอาญา เช่น ในสหรัฐอเมริกาถือว่าแพทย์จะมีความผิดอาญานั้นต้องถือเอาชั้นของความประมาท เลินเล่ออย่างร้ายแรงเป็นสำคัญ ด้วยเหตุนี้แค่การวินิจฉัยโรคผิดพลาดทำให้การรักษาผิดพลาดยังไม่สามารถถือได้ว่าเป็นความผิดอาญาที่จะสามารถฟ้องแพทย์เป็นคดีอาญาได้ ตัวอย่างเช่น ในคดี Gian-Cursio v. State

ศาลวินิจฉัยว่าความประมาทอันจะเป็นความผิดอาญาต้องมีแค่การวินิจฉัยโรคผิด แต่ต้องเป็นการกระทำที่สื่อแสดงความผิดจากความไม่เอาใจใส่ใยดีของแพทย์ เช่น กรณีคนไข้เป็นโรคหัวใจกำเริบ ญาติพาไปโรงพยาบาล แพทย์กลับปล่อยให้คนไข้นอนคยอยู่บนเตียงเป็นเวลากว่า 2 ชั่วโมง ทำให้คนไข้เสียชีวิต เช่นนี้ศาลจึงเห็นว่าการกระทำของแพทย์ความผิดอาญาเป็นการฆ่าผู้อื่น

จากแนวความคิดของศาลในเรื่องความรับผิดชอบทางอาญาที่แพทย์ถูกฟ้องในประเทศไทยกับความผิดรับทางอาญาที่แพทย์อาจถูกดำเนินคดีในต่างประเทศมีความแตกต่างกันเช่นนี้ ทำให้แพทย์ไทยอยู่ในภาวะล่อแหลมต่อการถูกฟ้องคดีอาญาอย่างมาก เพราะการกระทำเดียวกันอันเป็นแค่ประมาทที่ไม่อาจจะฟ้องคดีอาญาได้ในต่างประเทศ แต่กลับเป็นคดีอาญาได้ในประเทศไทย ทั้งนี้เนื่องจากความหมายของคำว่า “ประมาท” ที่ปรากฏอยู่ในประมวลกฎหมายอาญามาตรา 59 วรรคสี่ ได้เขียนไว้กว้างๆ ว่า “เป็นเรื่องซึ่งผู้กระทำความผิดมิได้กระทำโดยเจตนาแต่กระทำโดยปราศจากความระมัดระวัง ซึ่งบุคคลในภาวะเช่นนั้นจะต้องมีตามวิสัยและพฤติการณ์และผู้กระทำอาจใช้ความระมัดระวังเช่นว่านั้นก็ไม่ได้แต่หาเพียงพอไม่” บทนิยามดังกล่าวทำให้กฎหมายไทยกลับมุ่งทำร้ายบุคคลากรทางการแพทย์โดยไม่รู้ตัว เพราะมีลักษณะการกำหนดความผิดโดยไม่ได้เข้าใจว่าการรักษาทางการแพทย์เป็นการกระทำที่มีลักษณะพิเศษไม่อาจใช้กฎหมายทั่วไปมาพิจารณาได้ ซึ่งหากพิจารณาจากแนวคำพิพากษาของศาลต่างประเทศก็จะเห็นความมุ่งหมายที่จะวินิจฉัยความประมาทในทางอาญาแตกต่างจากมาตรฐานการรักษาในทางแพ่งอย่างสิ้นเชิง ปัญหาการดำเนินคดีอาญากับแพทย์ยังคงเป็นจุดบอดที่สำคัญของวงการกฎหมายของไทย นอกเสียจากจะมีการแก้ไขกฎหมายเพื่อให้ยอมรับว่าการปฏิบัติงานของแพทย์โดยปกติแม้จะต่ำไปจากมาตรฐานอยู่บ้างแต่ถ้าไม่ปรากฏลักษณะความประมาทเลินเล่ออย่างร้ายแรง ก็ไม่น่าจะถือว่าเป็นความผิดอาญาได้ และถึงแม้ว่าเป็นความผิดอาญาก็น่าจะกำหนดให้เป็นคดีอาญาพิเศษที่เป็นความผิดอันยอมความได้ เพื่อจะทำให้คดีทางการแพทย์สามารถมีการระงับคดีโดยการเจรจาประนีประนอมยอมความได้ เนื่องจากวิชาชีพแพทย์เป็นถือว่ามี ความสำคัญต่อสังคม และไม่ควรที่จะถูกระบบการทางกฎหมายบ่อนทำลายไปจนกระทั่งประเทศเราจะต้องขาดแคลนบุคคลากรที่สำคัญและเป็นการทำลายความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์กับคนไข้ซึ่งหมายถึงแพทย์กับสังคมไปอย่างสิ้นเชิงเช่นนี้

ในอดีตนั้นประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความอาญากำหนดให้เฉพาะพนักงานอัยการเป็นผู้มีสิทธิฟ้องคดีต่อศาลเท่านั้น ผู้เสียหายต้องแจ้งความต่อพนักงานสอบสวนให้ดำเนินการสอบสวนในเบื้องต้นก่อน เมื่อพนักงานสอบสวนได้ดำเนินการสอบสวนแล้วจึงเสนอความเห็นต่อพนักงานอัยการซึ่งจะมีดุลพินิจว่าจะสั่งฟ้องคดีหรือไม่ พนักงานสอบสวนและพนักงานอัยการมักต้องขอความเห็นจากองค์กรวิชาชีพคือแพทยสภาก่อนเพื่อประกอบการวินิจฉัยว่าแพทย์กระทำความผิดทางอาญาหรือไม่ ก่อนการตัดสินใจว่าจะสั่งฟ้องแต่ต่อมาได้มีการแก้ไขประมวลกฎหมายวิธีพิจารณาความอาญาให้ผู้เสียหายจากการกระทำความผิดทางอาญาสามารถฟ้องคดีเองต่อศาลได้โดยตรง ทำให้ผู้เสียหายทางการแพทย์สามารถฟ้องแพทย์เป็นคดีอาญาได้เอง ไม่จำเป็นต้องแจ้งความต่อพนักงานสอบสวนซึ่งส่งผลให้การฟ้องคดีอาญาต่อแพทย์ทำได้ง่ายขึ้น ในปัจจุบันผู้เสียหายทางการแพทย์หลายรายจะฟ้องคดีอาญาควบคู่ไปกับคดีแพ่งซึ่งจะเป็นการเพิ่มอำนาจการฟ้องร้องให้กับฝ่าย

ผู้เสียหายมากขึ้น ผู้เสียหายอาจไม่ต้องการให้แพทย์ถูกจำคุกแต่ความกลัวที่จะถูกจำคุกของแพทย์จะทำให้แพทย์ยอมชดใช้ต่อผู้เสียหายมากขึ้น เพื่อให้ผู้เสียหายถอนฟ้องในคดีอาญา

2. การฟ้องคดีแพ่ง

หลักการของการดำเนินคดีแพ่งนั้นก็เพื่อระงับข้อพิพาทระหว่างบุคคล ผู้เสียหายฟ้องคดีเพื่อขอให้ศาลมีคำพิพากษาให้ฝ่ายที่ทำให้เกิดความเสียหายจากการผิดสัญญาหรือจากการกระทำละเมิด ชดใช้ค่าเสียหายหรือค่าสินไหมทดแทนต่อความเสียหายอันเกิดขึ้น ซึ่งคดีทางการแพทย์นั้นความเสียหายอาจเกิดได้จากกรณีที่แพทย์ผิดสัญญา เช่น แพทย์สัญญาจะผ่าตัดเสริมสวยจมูก แต่ผ่าตัดแล้วรูปร่างจมูกไม่ตรงตามที่สัญญาไว้ ซึ่งกรณีนี้อาจดูเหมือนไม่มีความเสียหายจริงๆ แต่ผลการรักษาอาจไม่ตรงตามที่สัญญากันไว้ และจากกรณีของการละเมิดที่ต้องมีความเสียหายเกิดขึ้นจึงจะฟ้องร้องเรียกค่าเสียหายได้ ความเสียหายบางกรณีที่ศาลตัดสินว่าเป็นผลจากการกระทำของแพทย์ก็น่าคิดว่าเป็นผลจากการละเมิดจริงหรือไม่ ตัวอย่างคดีที่น่าสนใจคือแพทย์ตรวจอุตตร้าซาวด์ทารกในครรภ์แล้วไม่สามารถวินิจฉัยความพิการแขนและขาของทารกในครรภ์ได้ โจทก์ฟ้องว่า การวินิจฉัยผิดพลาดของแพทย์ทำให้มารดาไม่ได้ยุติการตั้งครรภ์ฝ่ายแพทย์ต่อสู้ว่า ได้ให้คำแนะนำข้อจำกัดก่อนการตรวจอุตตร้าซาวด์แล้วว่ามีข้อจำกัดและมารดาก็ไม่มีสิทธิทำแท้งเพราะไม่เข้าชื่อยกเว้นตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 305 ศาลชั้นต้นพิพากษาว่าแพทย์ทำอุตตร้าซาวด์โดยมารดาไม่ได้ยินยอมเนื่องจากไม่มีคำยินยอมของมารดาปรากฏเป็นหลักฐานในเวชระเบียน เป็นการละเมิดต่อผู้ป่วย อีกทั้งแม้ว่าแพทย์ผู้ตรวจอุตตร้าซาวด์จะมีได้เป็นผู้ทำให้ทารกในครรภ์พิการก็ตาม แต่ศาลมีความเห็นว่าเมื่อทำอุตตร้าซาวด์แล้วบอกมารดาว่าไม่พบความผิดปกติก็ทำให้มารดาไม่ได้ยุติการตั้งครรภ์ซึ่งทำได้ตามข้อบังคับแพทยสภา (ซึ่งผู้เขียนเห็นว่า ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการยุติการตั้งครรภ์นั้นไม่ชอบด้วยกฎหมาย แต่จำเลยมิได้ยกประเด็นนี้ขึ้นต่อสู้โดยตรง) คดีนี้ยังอยู่ในระหว่างการอุทธรณ์

ผลจากคำพิพากษาในคดีนี้ก็ทำให้สูตินรีแพทย์ต้องตื่นตัวในการให้คำแนะนำก่อนทำอุตตร้าซาวด์ ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยก็ได้มีการจัดทำคำแนะนำแบบมาตรฐานที่ต้องให้แก่ผู้ป่วยขึ้น โรงพยาบาลสถาบันฝึกอบรมบางแห่งแก้ปัญหานี้โดยแจ้งแก่ผู้ป่วยว่าจะทำอุตตร้าซาวด์เพียงเพื่อดูอายุครรภ์เท่านั้นแต่จะไม่ตรวจความพิการต่างๆ ซึ่งผู้เขียนเห็นว่า การลดมาตรฐานของสถาบันตลกลงต่ำกว่าศักยภาพของตนเองนั้นเป็นสิ่งที่ไม่อาจยกเป็นข้อต่อสู้ในศาลได้ และไม่อาจกระทำได้เพราะขัดกับข้อบังคับแพทยสภาที่แพทย์ต้องประกอบวิชาชีพให้ดีที่สุด ในสภาวะและสถานการณ์นั้น

ค่าเสียหายในกรณีละเมิดนี้ประมวลกฎหมายแพ่งและพาณิชย์กำหนดให้เป็นอำนาจของศาลเป็นผู้พิจารณาแต่จะให้ได้ไม่เกินค่าขอของโจทก์ ดังนั้นโจทก์จึงต้องนำสืบให้ศาลเห็นความเสียหายให้มากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ บางคดีจึงมีค่าเสียหายที่เรียกร้องเป็นหลักล้านขึ้นไป ที่ผ่านมาศาลก็เคยตัดสินให้โจทก์ได้รับค่าเสียหายนับสิบล้านบาทก็มี ซึ่งเป็นที่น่ากังวลใจสำหรับแพทย์ที่ถูกฟ้องอย่างมากเพราะถ้าแพ้คดีเพียงคดีเดียวอาจถึงขั้นล้มละลายได้ ประเด็นค่าเสียหายนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งที่จะผลักดันแพทย์เข้าสู่ระบบการประกันวิชาชีพ แต่การที่บริษัทประกันจะยอมจ่ายค่าเสียหายนั้นก็มิใช่เรื่องง่ายเหมือนกับตอนที่แพทย์จ่ายเบี้ยประกัน บริษัทประกันมักจะพยายามรักษาผลประโยชน์ของตนโดยพยายามต่อรองจ่ายค่าเสียหายให้น้อยที่สุดซึ่งก็อาจเป็น

เหตุที่สร้างความไม่พึงพอใจแก่ผู้เสียหายได้และก็จะทำให้ผู้เสียหายฟ้องร้องคดี อีกทั้งบริษัทประกันมักจะกดดันมิให้แพทย์มีส่วนในการเจรจากับผู้เสียหายด้วยตนเอง นอกจากนี้แล้วการประกันวิชาชีพจะส่งผลต่อค่ารักษาพยาบาลเพราะหากค่าเสียหายสูงบริษัทประกันก็จะเรียกเก็บเบี้ยประกันแพงขึ้น แพทย์ก็จะผลักรถไปสู่วัยผู้ป่วยทำให้ค่ารักษาพยาบาลแพงขึ้น

ในปัจจุบันคดีฟ้องร้องเรียกค่าเสียหายทางการแพทย์ ผู้เสียหายสามารถฟ้องเป็นคดีแพ่งแบบคดีผู้บริโภคได้ด้วย การดำเนินคดีในคดีผู้บริโภคจะใช้ระบบไต่สวนซึ่งต่างจากคดีแพ่งทั่วไปที่ใช้ระบบกล่าวหา ระบบไต่สวนนี้ศาลจะมีอำนาจในกระบวนการดำเนินคดีมากขึ้นเช่นการรับฟังพยานหลักฐาน การซักถามพยาน การแต่งตั้งพยานผู้เชี่ยวชาญ มีอำนาจในการเรียกคู่กรณีมาดำเนินการไกล่เกลี่ยก่อนเริ่มพิจารณาคดี ศาลมิใช่เป็นเพียงแต่ผู้ฟังคอยรับฟังซึ่งน้ำหนักพยานหลักฐานของแต่ละฝ่ายเหมือนศาลในคดีแพ่งทั่วไป อีกทั้งการดำเนินคดีผู้บริโภคนั้นจะเน้นให้ง่ายต่อผู้บริโภคที่จะฟ้องคดี เช่นสามารถฟ้องปากเปล่าได้ โดยจะมีเจ้าหน้าที่ดำเนินการให้และไม่ต้องวางเงินประกันต่อศาลในการดำเนินคดี ซึ่งเป็นไปตามเจตนารมณ์ของกฎหมายที่จะเพิ่มอำนาจในการต่อสู้ดำเนินคดีให้แก่ผู้บริโภคให้เท่าเทียมหรือใกล้เคียงกับผู้ผลิตหรือผู้ให้บริการ ด้วยเหตุผลเหล่านี้ทำให้ผู้เสียหายทางการแพทย์สามารถเข้าถึงกระบวนการยุติธรรมได้ง่ายขึ้นและจะเป็นปัจจัยที่ทำให้การฟ้องคดีทางการแพทย์เพิ่มขึ้น

การบริการทางการแพทย์ในโรงพยาบาลเอกชนนั้นมีลักษณะใกล้เคียงกับการบริโภคสินค้า เพราะผู้ป่วยต้องเสียค่าตอบแทนในการรับการรักษาพยาบาลในราคาแพง แต่บริการทางการแพทย์ในโรงพยาบาลรัฐบาลนั้น แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆเลยในบางกรณี เช่นกรณีผู้ป่วยใช้สิทธิตามหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ศาลก็ยังถือว่าผู้ป่วยเหล่านี้เป็นผู้บริโภคเพราะถือว่าได้มีการจ่ายค่ารักษาพยาบาลแทนผู้ป่วย โดยรัฐ ดังนั้นจึงถือเป็นคดีผู้บริโภคเช่นกัน การฟ้องคดีแบบคดีผู้บริโภคนี้ยังมีผลเสียกับแพทย์อีกหลายประเด็น อาทิเช่น อายุความในบางกรณียาวขึ้นหรือการที่ ศาลมีอำนาจแก้ไขคำพิพากษาได้ภายใน 10 ปี หากความเสียหายเกิดขึ้นแก่ร่างกาย สุขภาพ หรืออนามัยนั้น ในเวลาที่พิพากษาคดีเป็นการพ้นวิสัยที่ศาล จะรู้ได้แน่ว่าความเสียหายนั้นที่แท้จริงมีเพียงใด ตัวอย่างเช่นทารกขาดออกซิเจนขณะคลอด ศาลอาจสงวนไว้ในคำพิพากษาที่จะรอดูพัฒนาการของเด็ก เพื่อพิจารณาความเสียหายที่แท้จริงก็ได้

การเตรียมตัวเมื่อถูกฟ้องคดี

เมื่อเป็นคดีความกันแล้วการเตรียมการต่อสู้คดีจะมีความสำคัญอย่างยิ่งเพราะอาจนำไปสู่การแพ้ชนะคดี แพทย์มักเชื่อมั่นว่าตนได้กระทำตามมาตรฐานวิชาชีพแล้วละเลยการเตรียมตัวอย่างเต็มที่ซึ่งก็อาจส่งผลให้ฝ่ายตนแพ้คดีได้หากมีจุดบกพร่องในการต่อสู้คดี ประเด็นหลักที่สำคัญของฝ่ายแพทย์ในการสู้คดีความเสียหายทางการแพทย์คือการพิสูจน์ให้ศาลเชื่อว่าการรักษาพยาบาลได้เป็นไปตามมาตรฐานวิชาชีพแล้ว ความเสียหายมิได้เกิดจากเจตนาหรือความประมาทของแพทย์

ผู้เขียนขอเสนอประเด็นที่ควรคำนึงถึงในต่อสูคดี ดังนี้

1. ทัศนคติ เป็นส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการดำเนินคดี เพราะทัศนคติจะเป็นผู้ที่จะนำเสนอและสร้างน้ำหนักให้พยานหลักฐานฝ่ายเราและในทางกลับกันก็จะลดความน่าเชื่อถือของพยานหลักฐานฝ่ายตรงข้าม หากเป็นไปได้ควรปรึกษาทัศนคติที่มีประสบการณ์ในคดีทางการแพทย์และควรร่วมกันวางแผนทางและติดตามการดำเนินคดีของทัศนคติโดยใกล้ชิดไม่ควรมอบอำนาจให้ทัศนคติตัดสินใจในเรื่องที่สำคัญทั้งหมดโดยลำพัง ในกรณีที่ผู้เสียหายฟ้องหน่วยงานภาครัฐอัยการซึ่งเป็นทนายของแผ่นดินจะเป็นผู้แก้ต่างให้ แม้ว่าแพทย์จะมีได้ตกเป็นจำเลย เนื่องจากได้รับการคุ้มครองตามพระราชบัญญัติความรับผิดทางละเมิดของเจ้าหน้าที่ของรัฐ พ.ศ.2539 ก็ตาม แต่ก็ควรมีการประสานงานและให้ข้อมูลแก่อัยการโดยละเอียดและปรึกษาหารือในการต่อสู้คดีร่วมกัน

2. เวชระเบียนเป็นเอกสารที่สำคัญที่สุดในคดี เป็นเอกสารที่ศาลจะเชื่อถือมากที่สุด ควรบันทึกเวชระเบียนให้ละเอียดครบถ้วนแม้ในกรณีฉุกเฉินที่บันทึกไม่ทันแต่เมื่อเหตุการณ์จบลงต้องรีบบันทึกโดยละเอียดให้สมบูรณ์ทันทีอย่าปล่อยให้เนิ่นนานโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากมีความเสียหายเกิดขึ้น การปล่อยเวลาให้เนิ่นนานไปแล้วมาบันทึกภายหลังโดยเฉพาะหากเป็นคดีแล้วอาจจะกลายเป็นการแก้ไขปลอมแปลงเอกสารได้ และในรายที่มีความเสียหายควรมีระบบจัดเก็บเวชระเบียนเป็นแยกกรณีพิเศษเพื่อป้องกันการสูญหายและการหลุดรอดของข้อมูลบางส่วนออกไปก่อน เพราะหากเวชระเบียนสูญหายทั้งฉบับหรือบางส่วน อาจต้องถือว่าข้อมูลในส่วนที่หายไปนั้นเป็นไปตามที่อีกฝ่ายกล่าวอ้าง

3. พยานวัตถุอื่นๆเช่นเอกสารวิชาการ ควรเลือกนำเสนอเฉพาะที่เป็นคุณแก่ฝ่ายเรา และหากเอกสารนั้นเป็นข้อแนะนำของราชวิทยาลัยก็จะมีน้ำหนักมากแต่ไม่เสมอไปในทางปฏิบัติ ไม่ควรนำเสนอเอกสารวิชาการที่มีทางเลือกในการรักษาพยาบาลหลายๆทางหรือขัดแย้งกันกับการรักษาที่ได้กระทำไปเพราะจะเป็นผลให้ศาลอาจใช้ดุลพินิจเลือกที่จะเชื่อในทางที่เป็นโทษได้

4. พยานบุคคลและพยานผู้เชี่ยวชาญ การขอพยานผู้เชี่ยวชาญจากราชวิทยาลัยมีทั้งข้อดีและข้อเสียในแง่ข้อดีคือศาลอาจเห็นว่าเป็นกลางและหากให้ความเห็นอย่างหนักแน่นหนักแน่นก็จะเป็นคุณแก่ฝ่ายแพทย์ แต่ข้อเสียของพยานเหล่านี้คือมักจะให้ความเห็นในลักษณะทางวิทยาศาสตร์คือมีโอกาสที่เป็นไปได้ในแต่ละกรณีซึ่งจะเป็นการเปิดโอกาสให้ศาลสามารถใช้ดุลพินิจอย่างเสรี(กรณีน้ำคร่ำเข้ากระแสเลือดศาลเห็นว่าถ้าแพทย์อยู่ในห้องคลอดก็อาจช่วยผู้ป่วยได้ แม้ความจริงทางการแพทย์ก็ถือเป็นไปได้น้อยมากที่จะช่วยผู้ป่วยแต่ศาลตัดสินเช่นนี้เพราะพยานให้การว่าเคยช่วยสำเร็จ 1 ราย) แต่หากพยานผู้เชี่ยวชาญให้การขัดต่อพยานเอกสารแล้วศาลเลือกเชื่อพยานเอกสารเพราะถือว่าไม่มีความเอนเอียงเข้าข้างฝ่ายใด (นายกแพทยสภาให้ความเห็นไม่ตรงกับบทความวิชาการศาลยึดถือตามบทความวิชาการนั้น)

อย่างไรก็ตามทุกฝ่ายควรระลึกไว้เสมอว่าการไม่เป็นคดีความกันนั้นเป็นเรื่องดีที่สุดเพราะจะนำมาซึ่งความทุกข์ที่ยาวนานและมีค่าใช้จ่ายที่สูงทั้งสองฝ่าย การเจรจาไกล่เกลี่ยเป็นสิ่งที่ควรกระทำอย่างยิ่งและควรพยายามให้ถึงที่สุดและยังสามารถกระทำได้แม้ในระหว่างการดำเนินคดี ในช่วงเวลาการเจรจาไกล่เกลี่ยนี้อำนาจในการตัดสินใจในเรื่องค่าเสียหายยังเป็นของคู่ความทั้งสองฝ่ายและยังสามารถต่อรองกันได้จนพอใจทั้ง

สองฝ่าย แต่เมื่อการไกล่เกลี่ยล้มเหลวแล้วอำนาจในการตัดสินความถูกต้องและการชดเชยความเสียหายจะขึ้นกับศาลเท่านั้นซึ่งเป็นเรื่องที่คาดเดาได้ยาก และอาจไม่เป็นที่พึงใจของทั้งสองฝ่ายก็ได้

ผลิตภัณฑ์ที่ถูกแนะนำสูงสุด
จากแพทย์ เภสัชกรสำหรับ
รอยพิวแตกลาย**

นิโคลเลท กับ เอมี



Bio-Oil

SPECIALIST SKINCARE FOR

SCARS

STRETCH MARKS

UNEVEN SKIN TONE

AGEING SKIN

DEHYDRATED SKIN

PureCellul Oil

60ml e

**ผลิตภัณฑ์ที่ศึกษาแบ่งสองจากแพคเกจ เครื่อง สำหรับธุรกิจไทยแตกย่อย จากการสำรวจจาก แพคเกจ เครื่อง ไม่ใช่อสังหาริมทรัพย์ (The Thinking Shop, Strategic Research Consultancy ปี 2008) ออสเตรเลีย (Colmar Brunton ปี 2010) นิวซีแลนด์ (Colmar Brunton ปี 2010) แอฟริกาใต้ (Synovate ปี 2010)

รายนามผู้สนับสนุนราชวิทยาลัยฯ

ในการประชุมวิชาการกลางปี พ.ศ. 2558 ระหว่างวันที่ 22-24 เมษายน พ.ศ. 2558 ครั้งนี้ ราชวิทยาลัยฯ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ ดังต่อไปนี้

สนับสนุน Special lecture

บริษัท เอ็มเอสดี ประเทศไทย จำกัด

บริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด

บริษัท โรชไดแอ็กโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท อาร์บี (เรกคิทท์ เบนคีย์เซอร์) จำกัด

บริษัท เอ.เมนารินี (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด

สนับสนุน Major sponsors

บริษัท ฟาร์ ทริลเลียน จำกัด

สนับสนุนบริษัทผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์

บริษัท 3 เอ็ม ประเทศไทย จำกัด

บริษัท กรุงไทย-แอกซ่า ประกันชีวิต

บริษัท ควอนตัม เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์)

บริษัท ซี เอ็ม ซี ไบโอเทค จำกัด

บริษัท ดีเคเอสเอช (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ไทย สเต็ม ไลฟ์ จำกัด

ธนาคารกรุงเทพ จำกัด (มหาชน)

บริษัท เมดดิคอล ไฮทีค จำกัด

บริษัท เบซินส์ เฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์) จำกัด

บริษัท ไบเออร์ ไทย จำกัด

บริษัท แพน ราชเทวี กรุป จำกัด (มหาชน)

บริษัท เพอร์ริง ฟาร์มาซูติคัลส์ จำกัด

บริษัท ยูนิเวอร์แซล คลอลิตี้ จำกัด

บริษัท โรชไดแอ็กโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท อเมริกัน ไต้หวัน ไบโอฟาร์ม

บริษัท เอ. เมนารินี (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท แอตแลนต้า เมดิคัลแคร์ จำกัด

บริษัท แอล จี ไลฟ์ ไซเอนเซส (ประเทศไทย)

บริษัท กรุงเทพ อาร์ไอแอล จำกัด

บริษัท แกล็กโซ สมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ซี เค เฮลท์ กรุป จำกัด

บริษัท เซฟ เพอร์ทิลิตี้ เซ็นเตอร์ จำกัด

บริษัท ดูเม็กซ์ จำกัด

บริษัท ทิพยประกันชีวิต จำกัด

ธนาคาร ซิตี้แบงก์ จำกัด

ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน)

บริษัท บางกอกดรัก จำกัด

บริษัท เบอร์ลี่ยุคเกอร์ จำกัด (มหาชน)

บริษัท ไบโอจีนีเทค จำกัด

บริษัท ฟิลเทค เอ็นเตอร์ไพรส์ 1994 จำกัดมหาชน

บริษัท มีด จอห์นสัน นิวทริชั่น(ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท รีเนาน์ เทคโนโลยี จำกัด

บริษัท วินัส เทคโนโลยี จำกัด

บริษัท อูยเฮง อินเทอร์เน็ตเนชั่นแนล เฮลท์แคร์ จำกัด

บริษัท เอ็มเอสดี ประเทศไทย จำกัด

บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด

บริษัท ไอดีเอส เมดิคอค ซีส์เต็มส์ (ประเทศไทย)