

## พัฒนาการใหม่ในการดูแลรักษาสตรีวัยหมดระดู

นิมิต เตชไกรชนะ\*    กระเชียร ปัญญาคำเลิศ\*  
สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์\*    กอบจิตต์ ลิ้มปพยอม\*

Taechakraichana N, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom K. New developments in management of menopause. Chula Med J 1999 Oct; 43(10): 693-700

*Menopause is regarded as a physiologic change of life in which both ovaries permanently lose reproductive function. Whilst some women undergo this transitional period without significant health problems, others suffer progressive deterioration. Hormone replacement therapy (HRT) is currently used as both treatment and preventive strategies for those who experience rapid health degeneration caused by the hormone deficient state. Nevertheless, there is continuing concern about the association of breast cancer and the use of HRT. At present, estrogen has been regarded as a growth promoting factor for breast cancer. Nevertheless, it is not considered to be a carcinogen which may turn normal cells into malignant cells. With this unresolved question about the use of HRT, new pharmaceutical agents have been developed. These are selective estrogen receptor modulators (SERMs), for instance, raloxifene. Currently available information reveals that SERMs have either agonistic and antagonistic effects in selected organs, for example, raloxifene exerts agonistic actions on bone and lipid metabolism but express antagonistic effects on the breast and endometrium. SERMs act on cells with the same mechanism as steroid hormones, through estrogen receptor (ER), particularly ER- $\beta$ . However, the raloxifene-receptor complex binds to its specific receptor on DNA, i.e. raloxifene response element (RRE) which initiates a transcriptional process and then protein synthesis cascades. The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation (MORE study) revealed some beneficial results of raloxifene on bone and lipid profiles with trivial*

*side effects. Nonetheless, there are still questions which need to be investigated, for instance, effects of raloxifene on the brain, coronary events, its longterm outcomes on many organ systems, etc. Health economics, especially cost-effectiveness, should also be considered in introducing a new pharmaceutical agent into clinical practice.*

**Key words :** *Menopause, SERMs, Raloxifene.*

Reprint request : Taechakraichana N, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of  
Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 5, 1999.

ในปัจจุบันถึงแม้จะยังคงมีความแตกต่างในแง่ของความคิดเห็นเกี่ยวกับวัยหมดระดูว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติ ซึ่งไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาทางการแพทย์แต่อย่างใด หรือเป็นโรคทางต่อมไร้ท่อ (Endocrine disorder) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการเยียวยารักษาทางการแพทย์โดยเฉพาะก็ตาม แต่เมื่อพิจารณาอย่างถ่องแท้แล้ว จะเห็นว่า ทั้งสองแนวคิดล้วนมีส่วนถูกต้อง ขึ้นกับว่าจะพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของวัยหมดระดูในประชากรกลุ่มใด สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูทุกรายไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงไปในทางเสื่อมในลักษณะเดียวกันทั้งหมด บางรายยังคงมีสุขภาพกายและใจที่สมบูรณ์ มีอัตราการเปลี่ยนแปลงไปอย่างช้า ๆ ซึ่งมักจะเป็นรายที่มีพื้นฐานทางพันธุกรรมที่ดี และมีวิถีการดำเนินชีวิตที่เหมาะสม แต่สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูบางรายกลับมีการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและจิตใจมากมาย เช่นมีการกร่อนของเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว มีอาการของวัยหมดระดู (ร้อนวูบวาบ เหงื่อออก หมดความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ฯลฯ) อย่างมากจนต้องการการดูแลรักษาทางการแพทย์ ขณะเดียวกันก็มีสตรีบางกลุ่มที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลงอยู่ระหว่างสองกลุ่มแรก ซึ่งก็ยังเป็นข้อสงสัยของแพทย์โดยทั่วไปว่าสมควรจะให้การรักษาด้วยยาหรือไม่

จากความหลากหลายของกลุ่มประชากรสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูข้างต้นจะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในวัยหมดระดูนั้นขึ้นกับปฏิสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม การดูแลรักษาทางการแพทย์นั้นก็อาจพิจารณาตามความแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มโดยถือเอาประโยชน์ที่จะได้จากการรักษาและความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ของสตรีแต่ละรายเป็นเกณฑ์ในการพิจารณาดังนั้นจะเห็นได้ว่าสตรีในกลุ่มแรก ซึ่งมีสุขภาพที่สมบูรณ์และมีการเปลี่ยนแปลงในอัตราที่ช้า ก็สมควรจะส่งเสริมให้ดำเนินชีวิตโดยมีพฤติกรรมสุขภาพที่เหมาะสมต่อไป โดยไม่ต้องอาศัยยาต่าง ๆ ส่วนกลุ่มที่สองซึ่งมีสุขภาพที่ไม่สมบูรณ์และมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในทางเสื่อมอย่างรวดเร็ว ก็เป็นกลุ่มที่จะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปัญหา หรือภาวะทุพพลภาพที่จะเกิดขึ้น

อนาคต สำหรับกลุ่มที่สามซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงในอัตราระหว่างสองกลุ่มแรกก็คงขึ้นอยู่กับการพิจารณาเป็นกรณีไป ถึงประโยชน์ที่จะได้และความเสี่ยงหรืออาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ทั้งนี้อาจจะพิจารณาปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพให้เหมาะสม และตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงต่อไปสักระยะ ซึ่งในกรณีที่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นไปในทางเสื่อมมากขึ้นก็สมควรพิจารณาให้การดูแลรักษาต่อไป

ในส่วนของ การรักษาภาวะวัยหมดระดูด้วยยานั้น ที่ใช้กันมากในปัจจุบันก็คือ เรื่องของฮอร์โมนทดแทน ซึ่งยังมีความแตกต่างกันในวิธีการและรายละเอียดของการรักษาของแพทย์แต่ละท่าน ซึ่งในความเป็นจริงแล้วก็มีหลักเกณฑ์พอที่จะใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาได้ ถึงแม้จะไม่สามารถกำหนดรายละเอียดโดยเฉพาะเจาะจงลงไปเลยทีเดียว อย่างไรก็ตามเรื่องการใช้ฮอร์โมนทดแทนในทางเวชปฏิบัติ คงไม่ใช่หัวข้อหลักที่จะกล่าวในบทความนี้ ปัญหาหนึ่งที่เป็นข้อกังขาและคลางแคลงใจของทั้งแพทย์ผู้ให้การรักษาและสตรีผู้รับบริการก็คือผลของฮอร์โมนทดแทนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาวิจัยมากมาย รวมทั้งมีการรวบรวมงานวิจัยเพื่อที่จะหาข้อสรุป ประเภท Meta-analysis<sup>(16)</sup> ก็ยังไม่สามารถสรุปความเห็นได้ว่า ฮอร์โมนก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมหรือไม่ แต่จากหลักฐานข้อมูลเท่าที่ปรากฏในปัจจุบันบ่งชี้พบว่ามีฮอร์โมนทดแทนไม่น่าจะเป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (Carcinogen) แต่อาจเป็นสารที่ช่วยเร่งให้เซลล์มะเร็งที่มีอยู่แล้วลุกลามเร็วขึ้น (Growth promoting factor)<sup>(6-8)</sup> อย่างไรก็ตามก็ยังมีแพทย์และผู้รับบริการบางรายที่หลีกเลี่ยงการใช้ฮอร์โมนไม่ว่ากรณีใด ๆ เนื่องจากเกรงการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผลกระทบอื่น ๆ ที่อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในวัยหมดระดู ด้วยเหตุดังกล่าวจึงเป็นที่มาและเหตุผลของการคิดค้นหาสารทั้งที่มีในธรรมชาติ และสังเคราะห์ขึ้นมาใหม่ เพื่อให้มีประสิทธิผลในการป้องกันรักษาปัญหาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในวัยหมดระดู โดยไม่ต้องพะวงเกี่ยวกับผลของฮอร์โมนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เมื่อไม่นานมานี้ได้มีงานตีพิมพ์และการบรรยายเกี่ยวกับสารหรือยาดังกล่าวมากมาย ที่สำคัญคือเรื่องของ Selective estrogen receptor modulators ที่เรียก

ที่ย่อว่า SERMs ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดที่สำคัญพอสังเขป เพื่อเป็นความรู้ และแนวทางสำหรับนำไปใช้ในทางเวชปฏิบัติต่อไป

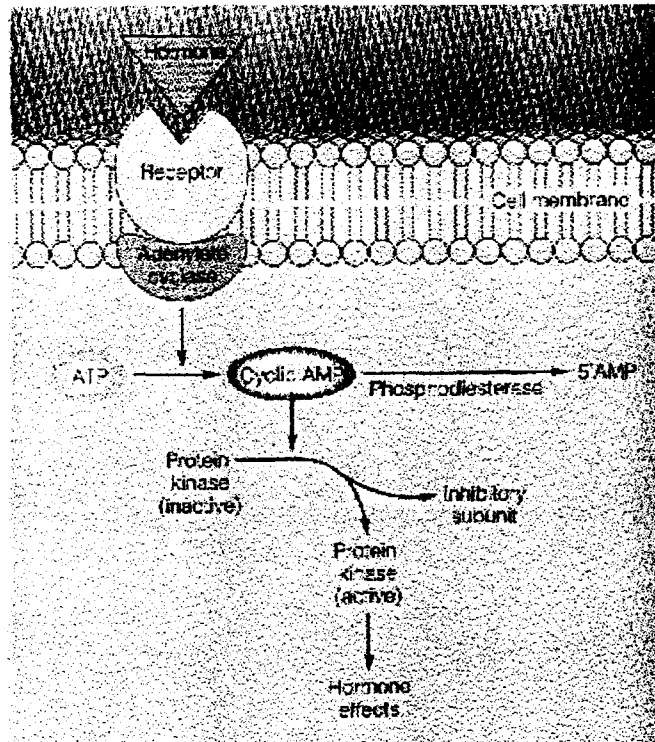
**Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)**

แนวคิดในการรักษาสตรีวัยหมดระดูด้วยฮอร์โมนทดแทน โดยเฉพาะอย่างยิ่งฮอร์โมน Estrogen เป็นแนวคิดหลักทั่ว ๆ ไป ทาง Endocrinology ที่ให้สารฮอร์โมนในรายที่ต่อมไร้ท่อนั้นๆ ไม่สามารถผลิตฮอร์โมนได้พอเพียง เช่นการให้ Insulin ในรายที่เป็นเบาหวาน การให้ Thyroid extract ในรายที่เป็น Hypothyroidism เมื่อสตรีเข้าสู่วัยหมดระดูรังไข่หยุดสร้างฮอร์โมน Estrogen ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและปัญหาต่างๆ ตามมา จึงเป็นแนวคิดเดียวกันที่จะให้ฮอร์โมนเสริมในส่วนที่ขาดไป การให้ฮอร์โมน Estrogen มีผลดีในด้านการกระตุ้น (Agonist) เนื้อเยื่อหลายระบบในร่างกาย<sup>(9)</sup> เช่นป้องกันการกร่อนของกระดูกเนื่องจาก Estrogen ยับยั้งการทำงานของเซลล์ Osteoclast ไม่ให้สลายเนื้อกระดูก ป้องกันไม่ให้ระดับ Total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol สูงขึ้น ในขณะที่เดียวกันก็ช่วยให้ High density lipoprotein (HDL) cholesterol เพิ่มขึ้น และยังมีผลในการป้องกันการหดเกร็งหลอดเลือดต่าง ๆ ซึ่งผลรวมทั้งหมดที่เกิดตามมาคืออาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน นอกจากนี้การได้รับ Estrogen ยังช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ ในวัยหมดระดู<sup>(10)</sup> ได้แก่ ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมาก หงุดหงิด นอนไม่หลับ เป็นต้น อย่างไรก็ตามผลของ Estrogen ต่ออวัยวะในระบบต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้นเป็นอวัยวะในระบบ Non-reproductive system สำหรับผลของ Estrogen ต่ออวัยวะในระบบ Reproductive system ได้แก่ เต้านม มดลูก มีผลในทางกระตุ้น เช่น ทำให้เต้านมขยายใหญ่ขึ้น เยื่อบุโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น ฯลฯ ซึ่งในประการหลังนี้เป็นผลอันไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจึงได้มีการพยายามที่จะหาสารที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นที่ออกฤทธิ์คล้าย Estrogen (Agonist) ในอวัยวะเป้าหมาย คือกลุ่ม Non-reproductive system ได้แก่ กระดูก หลอดเลือด และหัวใจ แต่มีผลต่อต้านฤทธิ์ของ Estrogen (Antagonist)

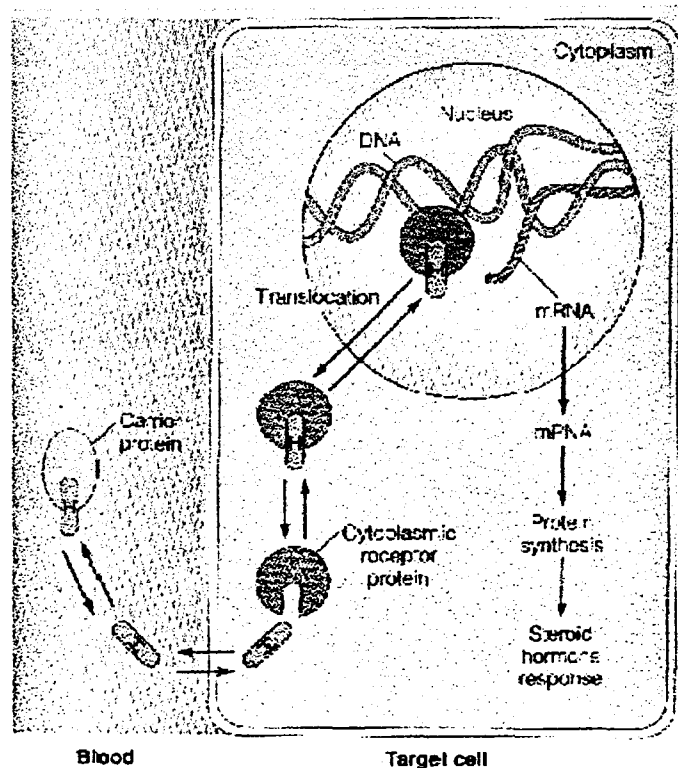
ในอวัยวะส่วน Reproductive system เพื่อรักษาผลอันพึงประสงค์ของ Estrogen คือ การป้องกันการกร่อนของกระดูก การช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ในขณะที่เดียวกันก็ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ของ Estrogen ที่มีต่อมดลูก และเต้านม ปัจจุบันได้มีการค้นพบสารที่มีชื่อโดยรวมว่า Selective estrogen receptor modulators ที่เรียกกันชื่อย่อว่า "SERMs" ซึ่งมีโครงสร้างทางชีวเคมีต่างไปจาก Estrogen แต่สามารถออกฤทธิ์คล้าย Estrogen (agonist) หรือ ต้าน Estrogen (antagonist) โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง Estrogen receptor  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) และ/หรือ Estrogen receptor  $\beta$  (ER  $\beta$ ) แตกต่างกันไปในเรื่องเยื่อเป้าหมายแต่ละแห่ง<sup>(11,12)</sup>

ก่อนที่จะเข้าสู่เรื่อง SERMs สมควรที่จะทบทวนเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของสารประเภทฮอร์โมน เพื่อเป็นพื้นฐานความเข้าใจไว้เล็กน้อย เมื่อกล่าวถึงเรื่องฮอร์โมน (Hormones) นั้น คงจะแบ่งออกได้หลัก ๆ ตามตำแหน่งการจับกับ Receptor ได้ 2 ประเภท คือ

1. ฮอร์โมนที่จับกับ Receptor ตรง Cell membrane ได้แก่ Catecholamine และ Polypeptide hormone ซึ่งต้องอาศัย Second messenger คือ Cyclic AMP (ดังรูปที่ 1)<sup>(13,14)</sup> (ตัวฮอร์โมนเองถือเป็น Primary messenger)
2. ฮอร์โมนที่สามารถผ่าน Cell membrane เข้าไปจับกับ Receptor ใน Cytoplasm หรือ Nucleus ได้แก่ Steroid hormones เช่น Estrogen, progesterone, testosterone และ Thyroid hormone<sup>(14)</sup> มาพิจารณาถึง Estrogen ซึ่งเป็น Steroid hormone, Estrogen จะเข้าสู่ Cell และจับกับ Estrogen receptor (ER - ดังรูปที่ 2)<sup>(13)</sup> เกิดเป็น Hormone-receptor complex ซึ่งจะมีการปรับเปลี่ยนรูปร่าง และลักษณะ ให้สามารถจับกับ DNA ได้ ต่อจากนั้นจะมีการสร้าง messenger RNA (Transcription) โดย messenger RNA จะออกจาก Nucleus มาที่ Cytoplasm และเกิดการสร้าง Protein (Translation) Protein ที่ถูกสร้างโดยกระบวนการกระตุ้นจากฮอร์โมนดังกล่าวก็จะมีผลต่อเนื้อเยื่อเป้าหมายทำให้เกิดเป็นฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้น ๆ



รูปที่ 1. ฮอรโมนจับกับ Receptor ตรง Cell membrane ซึ่งต้องอาศัย Second messenger คือ Cyclic AMP



รูปที่ 2. ฮอรโมนสามารถผ่าน Cell membrane เข้าไปจับกับ Receptor ใน Cell และเกิดเป็น Hormone-receptor complex สามารถจับกับ DNA จนเกิดกระบวนการ Transcription สร้าง Messenger RNA, (mRNA) และสามารถสร้าง Protein โดยกระบวนการ Translation ต่อไปได้

เมื่อย้อนกลับมาพิจารณาขั้นตอนที่ Hormone-receptor complex เข้าไปจับกับ DNA เพื่อให้เกิด Transcription นั้น บน DNA จะต้องมิตำแหน่งที่เรียกว่า Hormone response element (HRE) ต่าง ๆ เช่น Estrogen response element (ERE), raloxifene response element (RRE),<sup>(15,16)</sup> ฯลฯ Steroid hormone ที่เข้าไปจับกับ Receptor ใน Cell และเกิด Hormone-receptor complex และสามารถจับกับ DNA ตรง Hormone response element ได้ก็จะเกิดกระบวนการตามมา ที่ทำให้แสดงฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้น สารหรือฮอร์โมนที่มีผลกระตุ้นในลักษณะนี้ในทุก ๆ เนื้อเยื่อเช่นเดียวกันหมด ก็เรียกว่า Agonist เช่น Estrogen agonist แต่สารหรือฮอร์โมนใดก็ตามเมื่อจับหรือแย่งจับกับ receptor ของฮอร์โมนนั้น ๆ แล้วไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ป้องกันไม่ให้ Hormone - receptor complex สามารถจับกับ hormone response element บน DNA ได้ ก็จะทำให้ไม่ออกฤทธิ์ของฮอร์โมนนั้น ถ้าสารดังกล่าวมีผลต่อต้านในทุก ๆ เนื้อเยื่อเราเรียกว่า Pure antagonist เช่น Pure antiestrogen (ICI 182 780) อย่างไรก็ตามมีสารบางชนิดที่ออกฤทธิ์เป็นตัวกระตุ้น (Agonist) ในบางเนื้อเยื่อ แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งในอีกเนื้อเยื่อหนึ่ง (Antagonist) เราเรียกลักษณะนี้ว่าเป็น Mixed agonist- antagonist<sup>(17)</sup>

SERMs ที่กล่าวถึงแต่แรกนั้นจัดอยู่ในประเภท Mixed agonist-antagonist ซึ่งชื่อเต็มของ SERMs ก็บอกความหมายของตัวมันเองอยู่แล้วว่า เป็นตัวที่ปรับเปลี่ยน (Modulator) Receptor ของ Estrogen (ER) แล้วแต่เนื้อเยื่อ (Selective) สำหรับรายละเอียดว่าทำไมมีกลไกต่างกัน ในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดคงไม่กล่าวละเอียด ณ ที่นี้ ซึ่งถ้าผู้อ่านสนใจสามารถค้นหาได้จากวารสารทางการแพทย์ต่าง ๆ<sup>(11,12,15,17-19)</sup> ในส่วนของ Estrogen receptor (ER) นั้น นอกจาก ER  $\alpha$  ซึ่งค้นพบกันมานานแล้วในปัจจุบันมีการค้นพบ ER  $\beta$  โดยพบ ER  $\alpha$  และ ER  $\beta$  ในอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายที่แตกต่างกันไป<sup>(12)</sup> ตัวอย่างเช่นจะพบ ER  $\alpha$  ได้มากในเนื้อเยื่อของเต้านม มดลูก และตับ แต่จะพบ ER  $\beta$  ได้มากในเนื้อเยื่อของระบบหัวใจและหลอดเลือด กระดูกปอด ระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ฮอร์โมน

Estradiol จะจับกับ ER  $\alpha$  ได้มากกว่า ER  $\beta$ , Tamoxifen ซึ่งเป็น SERMs รุ่นแรกจับกับทั้ง ER  $\alpha$  และ ER  $\beta$  ในขณะที่ Raloxifene จะจับกับ ER  $\beta$  ได้มากกว่า ER  $\alpha$ <sup>(12)</sup>

Tamoxifen เป็น SERMs รุ่นแรก (First generation) ที่ถูกนำมาใช้ในการป้องกันการกลับมามีชีวิตใหม่ของมะเร็งเต้านมในรายที่ได้ให้การผ่าตัดรักษาไปแล้ว ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนว่าได้ผลในการป้องกันจริง<sup>(20,21)</sup> นอกจากนี้ผลพลอยได้ที่เกิดจากการใช้ Tamoxifen เป็นระยะเวลาสั้น พบว่าสามารถป้องกันการกร่อนของกระดูกและช่วยให้ไขมันเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดี คือช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันได้<sup>(19,22)</sup> เช่นเดียวกับ Estrogen อย่างไรก็ตามพบว่าผลต่อมดลูกกลับมีผลในทางกระตุ้น (Agonist) ทำให้เยื่อโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น ซึ่งมีแนวโน้มจะเกิดมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในระยะยาวได้<sup>(20,21,23,24)</sup> ด้วยเหตุนี้จึงมีความพยายามที่จะหา SERMs รุ่นที่สอง (Second generation) เพื่อให้คงผลดีของ Tamoxifen โดยไม่ให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อมดลูก Raloxifene จึงถูกพัฒนาขึ้นมา โดยมีผลการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ในเบื้องต้น<sup>(11,19,25-27)</sup> (Clinical trial) ซึ่งพบว่า Raloxifene เพิ่มความหนาแน่นของเนื้อกระดูก ช่วยให้ไขมันเปลี่ยนแปลงไปในทางป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน โดยไม่กระตุ้นให้เยื่อโพรงมดลูกหนาตัวขึ้น และพบว่าลดอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อโพรงมดลูกได้ครึ่งหนึ่ง relative risk 0.50 (0.1-2.0) เมื่อไม่นานมานี้มีผลการศึกษาล่าสุดในสตรีกว่าเจ็ดพันราย (MORE study- Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation)<sup>(26)</sup> ซึ่งมีโครงการเป็นระยะเวลา 6 ปีพบว่าภายหลังสองปีกลุ่มที่ใช้ Raloxifene มีอุบัติการณ์การหักของกระดูกสันหลัง ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ Raloxifene กว่าร้อยละ 50 (Vertebral fracture, relative risk 0.48, confidence interval 0.28-0.84) ในขณะที่อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่ใช้ Raloxifene ต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ใช้ Raloxifene พบ 1.4/1,000 กลุ่มควบคุม พบ 4.0/1,000, P<0.001) สำหรับผลข้างเคียงจากการใช้ Raloxifene ที่อาจพบได้ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) ซึ่งพบได้มากกว่ากลุ่มควบคุม (25 % VS 18 %) หรือ อาการตะคริวที่ขา

ซึ่งพบได้ร้อยละ 5-6 สำหรับผลต่อการเกิดการแข็งตัวของเลือด (Venous thromboembolism) พบได้ 2.9 /1,000 (Patient-years) ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราที่พบได้ในผู้ที่ใช้ฮอร์โมนทดแทน กล่าวโดยสรุปการใช้ Raloxifene ในทางเวชปฏิบัติเหมาะที่จะนำมาใช้ในรายที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) หรือมีกระดูกบางลงอย่างรวดเร็ว (Fast loser) สำหรับข้อห้ามในการใช้ Raloxifene ที่เด่นชัดคือรายที่มีโรคหลอดเลือดแข็งตัวง่าย (Venous thromboembolism) ในส่วนของราคายาเมื่อเปรียบเทียบกับ Conventional hormone replacement ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน Raloxifene จะมีราคาสูงกว่า HRT ตั้งแต่ 3 - 9 เท่า แล้วแต่ Regimen ของ HRT ที่ใช้ สำหรับผลของ Raloxifene ต่ออวัยวะในระบบ เช่น สมอง และระบบประสาทส่วนกลางยังไม่ปรากฏผลอย่างชัดเจนว่าเป็นอย่างไร ผลในระยะยาวต่ออวัยวะระบบต่าง ๆ จะมีผลเช่นเดียวกับผลในระยะสั้นหรือไม่คงเป็นเรื่องที่ต้องติดตามต่อไป รวมถึงการพิจารณาถึงประโยชน์ของยาในด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (Health economics) ในระยะยาวเช่นกัน

### อ้างอิง

1. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause - boon or bane ?. Med J Aust 1988 Mar 7; 8(5): 213-4
2. Dupont WD, Page DL. Menopausal oestrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Intern Med 1991 Jan ; 151(1): 67-72
3. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL. A meta-analysis of the effects of oestrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. J Am Med Assoc 1991 Apr 7; 265(15): 1985-90
4. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodrigues Canteras R, Bueno-cavanillas A, Galvez-vargas R. Menopausal hormone replacement therapy

and breast cancer : a metaanalysis. Obstet Gynecol 1992 Feb; 79(2): 286-94

5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997 Oct 11; 350(9084): 1047-59
6. Lippman ME, Dickson RB, Bates S, Knabbe C, Huff K, Swain S, McManaway M, Bronzert D. Autocrine and paracrine growth regulation of human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1986;7(2):59-70
7. Marsden J, Sacks NPM. Hormone replacement therapy and breast cancer, In : Whitehead M, ed. The Prescriber's Guide to Hormone Replacement Therapy. New York: The Parthenon Publishing Group. 1998:95-113
8. Nachtigall LE. HRT and breast cancer. The Ninth Annual Meeting of the North American Menopause Society, September 16-19, 1998, Toronto, Canada. Abstract. No 26
9. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamram U. Postmenopausal osteoporosis: Progress in hormonal replacement therapy. Chula Med J 1993 Dec; 37(12): 751-64
10. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamram U, Chompootweep S, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S. Menopausal complaints. Chula Med J 1995 Jun; 39 (6): 451-68
11. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement: the potential of selective estrogen receptor modulators. Horm Res 1997; 48(4): 155-63

12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6<sup>th</sup> edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 31-106
13. Fox SI. Human Physiology. 4<sup>th</sup> ed. Iowa: WCB, 1993 : 256-91
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5<sup>th</sup> edition. Baltimore : Williams & Wilkins, 1994: 31-92
15. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 $\beta$ -estradiol and raloxifene. Science 1996 Aug 30; 273(5279): 1222-5
16. Pennisi E. Drug's link to genes reveals estrogen's manysides. Science 1996 Aug 30; 273(5279): 1171
17. Parker MG. Mortyn Jones Memorial Lecture: Structure and function of the oestrogen receptor. J Neuroendocrinol 1993 Jun; 5(3): 223-8
18. Horwitz KB, Jackson TA, Bain DL, Richer JK, Takimoto GS, Tung L. Nuclear receptor coactivators and corepressors. Mol Endocrinol 1996 Oct; 10(10):1167-77
19. Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy . Proc Soc Experim Biol Med 1998 Jan; 217(1): 45-52
20. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 1994 May 3; 87(9): 1641-7
21. Barakat RR. Tamoxifen and endometrial neoplasia Clin Obstet Gynecol 1996 Sep; 39(3): 629-4
22. Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, Fisher B, Dignam J. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 1997 Jun 4; 89(11): 767-82
23. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 1994 Apr 6; 86 (7): 527-37
24. Eomander T, Cedermarck B, Mattsson A, Silfversward C, Sksoeg L, Somell A, Theve T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. Lancet 1989 Jan 2; 1(8630): 117-20
25. Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. J Women Health 1997 Oct; 6 (5): 523-31
26. Ettinger B, Black D, Cummings S. Raloxifene reduces the risk of incident vertebral fractures 24-month interim analysis. The Ninth Annual Meeting of the North American Menopause Society. September 17-19, 1998, Toronto, Canada. Abstract No. 37
27. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ranoux AC, Shah AS, Huster WJ. Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med 1997 Dec 4; 337(23): 1641-7