

ย่อวารสาร

รายนามผู้ย่อ กติกา นวพันธ์, พัทธน์ คงทรัพย์

Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Women's Health Initiative Investigators

JAMA 2002; 288:237-333

ที่มาการวิจัย

WHI ต้องการลดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ และกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือน จึงคิดทำการทดลองเปรียบเทียบการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน กับกลุ่มที่ไม่ได้รับฮอร์โมน (รับประทานอาหารไขมันต่ำ เสริมวิตามินดี และแคลเซียม) ในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยมุ่งเน้นศึกษาโรคหลอดเลือดหัวใจและมะเร็งเต้านม เป็น primary outcome ส่วนเรื่องหลอดเลือดสมอง (stroke) ลิ้มเลือดอุดตันในปอด กระดูกสะโพกหัก มะเร็งลำไส้ และมะเร็งมดลูก เป็นประเด็นรองลงไป

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการใช้ฮอร์โมนชนิดรวม (combined hormone) ในหญิงวัยหมดประจำเดือน ในสหรัฐอเมริกา

วิธีการวิจัย

ประชากรสตรีที่เข้าร่วมทำการวิจัยต้อง

1. อายุ 50-79 ปี

2. หมดประจำเดือนแล้ว (รวมทั้งกลุ่มที่ถูกตัดมดลูก หรือ เคยใช้ฮอร์โมนมาก่อนแต่หยุดใช้นานเกินกว่า 3 เดือน)

3. อยู่ในพื้นที่ศึกษามาแล้วอย่างน้อย 3 ปี

4. ยินยอมทำการทดลอง

บุคคลที่ไม่รับเข้าทำการวิจัย

1. คิดว่าจะมีชีวิตอยู่ไม่ถึง 3 ปี

2. เคยเป็นมะเร็งในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา

ประชาชนที่ร่วมโครงการวิจัยในปีพ.ศ. 2536 - 2541 ได้จาก 40 ศูนย์คลินิกในสหรัฐ รวมประชากรศึกษาทั้งสิ้น 16,608 ราย วางแผนการติดตามระยะเวลา 8.5 ปี แบ่งเป็น

1. กลุ่มใช้ฮอร์โมน ทั้งหมด	8,506 คน
- เหลือทำการทดลองต่อ	7,968 คน
- ตาย	231 คน
- ขาดการติดต่อ	307 คน
2. กลุ่มยาหลอก ทั้งหมด	8,102 คน
- เหลือทำการทดลองต่อ	7,608 คน
- ตาย	218 คน
- ขาดการติดต่อ	276 คน

ชนิดการวิจัย

เป็น double blind randomized control trial มี 2 กลุ่ม เปรียบเทียบกัน

1. กลุ่มทดลองจะได้รับยาวันละ 1 เม็ด ซึ่งประกอบด้วย Conjugated equine estrogen (0.625

mg.) ร่วมกับ MPA 2.5 mg.

2. กลุ่มควบคุม ได้ยาหลอกซึ่งมีลักษณะเม็ดยาแบบเดียวกัน

การติดตาม เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามโดย

1. โทรศัพท์ไป 6 สัปดาห์ หลังจากเข้าร่วมการทดลอง เพื่อถามอาการ และชักจูงไม่ให้ขาดการติดต่อ

2. ประเมินอาการทุก 6 เดือน

3. ต้องมาพบคณะวิจัยปีละ 1 ครั้ง

4. ตรวจเต้านม และ x-ray เต้านมปีละ 1 ครั้ง

5. ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจทุกปีที่ 1,3 และ 6

6. สามารถปรับเปลี่ยนขนาดฮอร์โมนได้ถ้ามีเลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติ

7. การพิจารณาการออกจากการทดลอง

7.1 ออกจากการวิจัยชั่วคราว ได้แก่

- โรคหัวใจขาดเลือด (acute MI) หลอดเลือดสมอง กระจกหัก การป่วย/อุบัติเหตุที่ต้องนอนนานมากกว่า 1 สัปดาห์

7.2 ออกจากการทดลองถาวร ได้แก่

- มะเร็งเต้านม มะเร็งมดลูก เลือดแข็งตัวผิดปกติ เนื้องอกสมอง (meningioma) ไขมัน triglyceride มากกว่า 1,000 mg/dl

8. พวกที่ตัดมดลูกหลังจากเข้าร่วมโครงการแล้ว ให้เปลี่ยนไปใช้ unopposed estrogen หรือยาหลอก

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

(outcome ascertainment)

1. โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) แบ่งเป็น 3 พวก

1.1 หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน : การวินิจฉัยต้องมีอาการเจ็บหน้าอก คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ cardiac enzyme สูงขึ้น และระดับ troponin เพิ่มขึ้น

1.2 หัวใจขาดเลือดซ่อนเร้น : ตรวจคลื่น

ไฟฟ้าหัวใจ แล้วพบความผิดปกติ โดยไม่มีอาการ

1.3 ตายจากโรคหัวใจ : ต้องมีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจและมีภาวะหัวใจขาดเลือดใน 28 วันที่ผ่านมา หรือ ทำหัตถการเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ หรือหาสาเหตุการตายอื่น ๆ ไม่ได้ กอปรกับมีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ

2. โรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) : มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทเฉียบพลันเป็นอยู่นานมากกว่า 24 ชม. และมี MRI ช่วยสนับสนุน

3. มะเร็งชนิดต่าง ๆ : ต้องมีผลชิ้นเนื้อยืนยัน

4. กระจกหัก : ต้องมีฟิล์มภาพถ่ายรังสีขงแว่น กระจกหักที่บริเวณซีโครง ใบหน้า กะโหลก นิ้วมือ เท้า และคอ

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทั้งหมดจะใช้ time-to-event methods บนพื้นฐานของการรักษา intention-to-treat-principle และเปรียบเทียบโดย Hazard ratios (HRs) และ 95% Confidence intervals (CIs)

ผลการทดลอง/วิจัย

ในวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2545 หลังจากมีการติดตามผู้เข้าร่วมการวิจัยมาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 5.2 ปี ทางกรรมการ DSMB (data and safety monitoring board) ได้มีข้อเสนอให้ยุติการศึกษาวิจัย

การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน (CEE 0.625 mg.) ร่วมกับโปรเจสติน (MPA 2.5 mg.) ในสตรีวัยหมดประจำเดือน เนื่องจากการทดสอบทางสถิติพบว่า มีมะเร็งเต้านมเกินกว่าขอบเขตที่ตั้งไว้ (exceeded the stopping boundary) และดัชนีสถิติโดยรวม (global index) เพิ่มภาวะเสี่ยงของการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และโรคหลอดเลือดหัวใจ

ผลดี ลดอัตราการเกิดกระดูกสะโพกหัก และอาจช่วยลดโรคมะเร็งลำไส้ด้วย แต่ไม่สามารถแยกได้ว่ากลุ่มใดที่ทำให้มีอัตราการตายสูงกว่ากัน

ผลโดยละเอียด

ได้มีการเปรียบเทียบคุณสมบัติและปัจจัยที่อาจมีผลกระทบต่อผลการทดลองแล้ว พบว่า ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

โรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) พบว่า มี Hazard ratios (HRs) 1.29 มี 95% CIs ในช่วง 1.02 - 1.63 จำนวน 286 ราย

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) มี HRs 1.41 มี CIs 1.07 - 1.85 จำนวน 212 ราย

โรคหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thromboembolism) มี HRs 2.11, CIs 1.58 - 2.82

โรคหัวใจล้มเหลว พบว่า มีเพิ่มมากขึ้นคิดเป็น HRs. 1.26 มี CIs ในช่วง 1.00 - 1.59 จำนวน 290 ราย ซึ่งถ้าดูแนวโน้มตามระยะเวลาการใช้ยาฮอร์โมน พบว่า เริ่มเป็นมากขึ้นจนมีความแตกต่างกันชัดเจน ประมาณปีที่ 4-5

สำหรับโรคหัวใจล้มเหลว และกระดูกหัก พบว่า ลดลงในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมน โดยลดลงตั้งแต่แรกเริ่มทำการทดลองเลยทีเดียว โดยมี HRs 0.63 (CIs 0.43 - 0.92) และ HRs 0.66 (CIs 0.45 - 0.98) ตามลำดับ

นอกจากนี้ยังได้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินมีความเสี่ยงของการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหัวใจล้มเหลวสูงมากกว่าการใช้เอสโตรเจนตัวเดียว

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้

1. ศึกษาเพียงยาชนิดเดียว ขนาดเดียว วิธีการให้วิธีเดียว
2. มีคนนอกจากการทดลองปริมาณมาก

สรุป

โดยภาพรวมด้านสุขภาพแล้ว การให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสตินในหญิงวัยหมดประจำเดือนชาวอเมริกัน จากการติดตามเป็นระยะเวลา 5.2 ปี นั้น พบว่า มีอัตราเสี่ยงมากกว่าประโยชน์แต่ไม่มีผลต่อสาเหตุการตายในทุก ๆ ด้าน จึงไม่สมควรที่จะใช้ฮอร์โมนร่วมกันชนิดนี้เพื่อการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจในหญิงวัยหมดประจำเดือนชาวอเมริกัน

กติกาน นวพันธ์ พ.บ.

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรมและวางแผนครอบครัว

โรงพยาบาลพระปกเกล้า

A Prospective Randomized Trial of Megadose Methylprednisolone and High Dose Dexamethasone for Traumatic Optic Neuropathy

Chuenkong KW, Chirapapaisan N.

J Med Assoc Thai 2002;85:597-603

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาโรคประสาทตาเสื่อมจากอุบัติเหตุด้วย dexamethasone ขนาดสูง และ methylprednisolone ขนาดสูงมาก

รูปแบบการศึกษา

prospective randomized clinical trial

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย optic neuropathy จากอุบัติเหตุ จำนวน 44 ราย ถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มแบบสุ่ม กลุ่มแรก (24 ราย) ได้รับการรักษาด้วย dexamethasone ขนาด 0.7 mg/kg ตามด้วย 0.35 mg/kg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 72 ชั่วโมง และต่อด้วย prednisolone 1 mg/kg เป็นเวลา 2 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 (20 ราย) ได้รับการรักษาด้วย methylprednisolone 30 mg/kg ตามด้วย 5.4 mg/kg/hr. เป็นเวลา 72 ชั่วโมง และต่อด้วย prednisolone กินในขนาดและเวลาเท่ากับกลุ่มแรก

ทำการเปรียบเทียบอายุเพศสาเหตุของอุบัติเหตุระยะเวลาตั้งแต่ได้รับอุบัติเหตุจนได้รับการรักษา และระดับสายตาก่อนและหลังการรักษา

ผลการศึกษา

การดีขึ้นของ VA มากกว่า 2 แถว snellen chart ในกลุ่มที่ได้รับ dexamethasone เท่ากับ 9 ราย (ร้อยละ 37.5) และในกลุ่มที่ได้รับ methylprednisolone เท่ากับ 10 ราย (ร้อยละ 50) ตามลำดับ ผลการรักษาในผู้ป่วยสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป

การรักษา traumatic optic neuropathy ด้วย dexamethasone ขนาดสูง และ methylprednisolone ขนาดสูงมาก ได้ผลใกล้เคียงกัน

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่ตามองไม่เห็นหลังได้รับอุบัติเหตุ (traumatic optic neuropathy) นั้น ในปัจจุบันยังไม่มี การรักษา (definite treatment) ที่ได้ผลดี การรักษาที่มีรายงานได้แก่ การให้ methylprednisolone ขนาดสูง ซึ่งผลการรักษาไม่ดีนัก เกิดภาวะแทรกซ้อนสูง และยา มีราคาแพงมาก ในการศึกษาวิจัยนี้ พบว่าผลการรักษาด้วย dexamethasone ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการให้การรักษาด้วย methylprednisolone ซึ่งทำให้แพทย์มีทางเลือกในการใช้ยาที่ราคาไม่แพงในการรักษาผู้ป่วยดังกล่าวได้อีกทางหนึ่ง

พิพัฒน์ คงทรัพย์ พ.บ.

กลุ่มงานจักษุวิทยา
โรงพยาบาลพระปกเกล้า