

ผลงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

“การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู”

รหัสโครงการ 40-ค-004

ระยะเวลา 1 ตุลาคม 2539 ถึง 30 มีนาคม 2542

ผู้รับผิดชอบโครงการ

รศ.น.พ.นิमित เตชไกรชนะ

สนับสนุนโดย

สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

และ

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลงไปได้ด้วยความร่วมมือร่วมใจจากคณะผู้วิจัย, แพทย์ พยาบาล นักวิทยาศาสตร์ รวมทั้งเจ้าหน้าที่ทางห้องปฏิบัติการหลายฝ่าย ทั้งจากภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, รังสีวิทยาและอายุรกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ให้การสนับสนุนทุนวิจัยคือ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งคณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้ และขอขอบพระคุณอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดีในงานวิจัยมาโดยตลอด

สำหรับรายนามผู้มีส่วนช่วยเหลือให้งานวิจัยสำเร็จประกอบด้วย

1. แพทย์ประจำหน่วยวิจัยสตรีวัยหมดระดู
 - 1.1 รศ.พญ.คุณหญิงกอบจิตต์ ลิ้มปวยอ
 - 1.2 ผศ.น.พ.อรรถนพ ใจสำราญ
 - 1.3 ผศ.น.พ.กระเชียร ปัญญาคำเลิศ
 - 1.4 อ.พญ.สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์
2. พยาบาลประจำหน่วยวิจัยสตรีวัยหมดระดู
 - 2.1 นางศุภกิลป์ พรหมมินทร์
 - 2.2 นางผ่องศิริ ณ นครพนม
 - 2.3 นางพุลศรี วิชัยดิษฐ์
3. แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ภาควิชารังสีวิทยา
 - 3.1 ศ.พญ.มาคัมครอง โปษะจินดา
 - 3.2 นายฉัตรชัย นาวิกะชีวิน
 - 3.3 นายสันติ สันทราพรพล
 - 3.4 นายปัญญา ภาสว้าง
4. นักวิทยาศาสตร์หน่วยเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
 - 4.1 นายสมัย ลิปิพัฒน์ไพบูลย์
 - 4.2 นางยุวสาร ชินโชติ
 - 4.3 นางปรานี นำชัยศรีคำ
5. นักวิทยาศาสตร์หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
 - 5.1 นางโคกิตต์จี ปสาทรตัน
6. นักวิทยาศาสตร์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
 - 6.1 นางรุ่ง เสรฐพิบูลย์
 - 6.2 นางชวนชม มวลประสิทธิ์พร
7. นักวิชาการฝ่ายข้อมูลและสถิติ
 - 7.1 นางถนิมภรณ์ นิลกาญจน์
 - 7.2 นายสมชาย วงศ์รัตนรักษ์

7.3 รศ.ดร.กัลยา วานิชย์บัญชา

7.4 ผศ.ยุพา อ่อมแก้ว

7.5 อ.ปิยะลัมพร หะวานนท์

8. ฝ่ายเลขานุการ

8.1 นางสาวสิริธร ทองเจิม

8.2 นางสาวปภาวดี ยงยุทธ

ขอขอบคุณหน่วยเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์และหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์ ภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา หน่วย Mammogram ภาควิชารังสีวิทยา, หน่วยต่อมไร้ท่อ และโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะพยาบาลและเจ้าหน้าที่คลินิกสตรีวัยหมดระดู ตึก ภปร. ชั้น 7

ท้ายสุดนี้คณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รศ.น.พ.ดำรง เจริญประยูร หัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัย และให้การสนับสนุนอย่างดียิ่ง ขอกราบขอบพระคุณ ศ.น.พ. ประมวล วีรุตมเสน (อดีตหัวหน้าภาควิชาสูติศาสตร์ - นรีเวชวิทยา) ที่ให้ความสนับสนุนในการส่งโครงงานวิจัย, ศ.น.พ.นิกร ดุลิตลัน, ศ.น.พ.สุจิตต์ เผ่าสวัสดิ์, Prof.Dr.Henry Wilde, ผศ.น.พ.วิสุทธิ์ บุญเกษมสันติ, รศ.น.พ.สุรศักดิ์ ฐานิพานิชกุล, อ.น.พ.สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา, รศ.น.พ.บุญชัย เอื้อไฟโรจน์กิจ และ ศ.น.พ.สมชาย เอี่ยมอ่อง ผู้ให้ความคิดและการสนับสนุนทางปัญญามาโดยตลอด และขอกราบขอบพระคุณ ศ.น.พ.เอก อารีพรรค และ ศ.น.พ.ภิรมย์ กมลรัตนกุล (อดีตรองคณบดีฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) ที่กรุณาให้ความสนับสนุนงานวิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วงมาด้วยดี

รศ.น.พ.นิมิต เตชไกรชนะ

บทคัดย่อ

การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู

วัตถุประสงค์	เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูก ไขมันในเลือด และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน รวมทั้งความปลอดภัยของยาเปรียบเทียบกับฮอร์โมนทดแทนมาตรฐาน
วิธีการ	ทำการศึกษาในสตรีวัยหมดระดูที่มีสุขภาพแข็งแรง 80 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี Randomization กลุ่มแรกจะได้รับยาเม็ดคุมกำเนิด (Oral contraceptive, OC) ซึ่งประกอบด้วย Ethinyl estradiol 30 ไมโครกรัม ร่วมกับ Desogestrel 150 ไมโครกรัม กลุ่มที่สองจะได้รับฮอร์โมนทดแทน (Hormone replacement therapy, HRT) ซึ่งประกอบด้วย Conjugated equine estrogen 0.625 มิลลิกรัม รอบละ 21 วัน ร่วมกับ Medrogestone 5 มิลลิกรัม รอบละ 10 วัน อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มรับประทานยา 21 วัน และ เว้นยา 7 วัน ตลอดการศึกษา 24 เดือน โดยทำการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก สันหลัง กระดูกสะโพก วัดค่าดัชนีการสลายและสร้างกระดูก ไขมันในเลือด การแข็งตัวของเลือด น้ำตาลในเลือดและความดันโลหิต ทำการวิเคราะห์ชนิด Intention-to-treat analysis
ผลการศึกษา	อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีการเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกส่วน Trochanteric, intertrochanteric และ Total hip อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีการเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกสะโพกส่วน Femoral neck และ Ward triangle อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาสาสมัครในกลุ่ม OC มีเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกมากกว่าอาสาสมัครกลุ่ม HRT ในส่วนของกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพกส่วน Femoral neck และ Ward triangle อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับดัชนีการสลายและสร้างกระดูก ระดับ Total cholesterol และ LDL cholesterol ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉพาะอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีระดับ Triglyceride เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ Fasting plasma glucose และความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม
สรุป	ยาเม็ดคุมกำเนิดและฮอร์โมนทดแทนที่ใช้ในการศึกษานี้ทำให้เนื้อกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกเพิ่มขึ้นโดยยาเม็ดคุมกำเนิดมีผลมากกว่า ยาทั้งสองชนิดมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมัน, และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันในทางที่จะช่วยป้องกันการเกิดโรคดังกล่าว

สารบัญ

	หน้า
1. บทนำ	1
2. การทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง	5
3. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	7
4. สมมติฐานการวิจัย	7
5. กรอบแนวคิดการวิจัย	8
6. วิธีดำเนินการวิจัย	9
7. การคำนวณขนาดตัวอย่าง	14
8. สถิติที่ใช้ในการศึกษา	15
9. ผลการศึกษา	17
10. การอภิปรายผล	40
11. เอกสารอ้างอิง	46

บทนำ

เรื่องของ “วัยหมดระดู” กำลังเป็นที่ได้รับความสนใจ เนื่องจากสตรีมีอายุขัยที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่าปัจจุบันสตรีไทยมีอายุขัยเฉลี่ย 72 ปี¹ ในขณะที่อายุเฉลี่ยที่เข้าสู่วัยหมดระดูค่อนข้างคงที่ (48-49 ปี²) สตรีจึงต้องใช้ชีวิตในช่วงวัยหมดระดูที่ยาวนานขึ้น ที่หน่วยวิจัยสตรีวัยหมดระดู โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้จัดตั้ง “คลินิกวัยทอง” มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ได้ทำการศึกษาถึงความชุกของปัญหาต่างๆ ของสตรีไทยทั้งที่เข้ามาใช้บริการในคลินิกวัยทอง และในชุมชนบางพื้นที่ พบว่าความชุกของโรคกระดูกพรุน (ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก³) ของกระดูกสันหลัง (Lumbar spine L1-4) และกระดูกคอสะโพก (Femoral neck) ในสตรีวัยหมดระดู พบได้ร้อยละ 21.4 และ 11.9 ตามลำดับ⁴ ความชุกของระดับไขมันที่ผิดปกติได้แก่ Total cholesterol ≥ 240 , HDL < 50 , LDL ≥ 160 และ Triglyceride ≥ 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบได้ร้อยละ 91.25, 38.75, 77.5 และ 10 ตามลำดับ^{5,6} นอกจากนี้พบว่าความชุกของอาการต่างๆ ในวัยหมดระดูได้แก่ อาการทาง Vasomotor, urogenital ฯลฯ แตกต่างกันไปในแต่ละภาค, ชุมชน กลุ่มอายุและอาชีพ^{2,7-10} ในปี พ.ศ. 2541 Asian Osteoporosis Study Group¹¹ ได้รายงานถึงอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักในจังหวัดเชียงใหม่ พบอุบัติการณ์ในสตรีสูงถึง 208 ต่อแสนรายต่อปี ซึ่งสูงกว่าอุบัติการณ์ในประเทศสิงคโปร์ (83 ต่อแสนรายต่อปี), และพบใกล้เคียงกับในประเทศฟินแลนด์ (280 ต่อแสนราย) แต่ต่ำกว่าในประเทศสวีเดน (730 ต่อแสนราย)¹²

ในปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่าฮอร์โมนทดแทนมีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันปัญหาต่างๆ ที่เกิดขึ้นในวัยหมดระดู โดยเฉพาะอย่างยิ่งเรื่องของโรคกระดูกพรุน ทั้งนี้ที่หน่วยวิจัยสตรีวัยหมดระดู โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ทำการศึกษาถึงผลของการใช้ฮอร์โมนทดแทนรูปแบบต่างๆ ในสตรีไทยที่เข้าสู่วัยหมดระดูต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อกระดูก, ไขมัน, ฮอรโมน, และอาการต่างๆ ในวัยหมดระดู พบว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนสามารถป้องกัน หรือบรรเทา ปัญหาต่างๆ ดังกล่าว¹³⁻²¹ อย่างไรก็ตามสตรีวัยหมดระดูของไทย ส่วนใหญ่เป็นสตรีในชนบทและมีเศรษฐกิจยากจน ด้วยค่าใช้จ่ายที่สูงจากยาฮอร์โมนทดแทนที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน (150-700 บาทต่อเดือน) จึงเป็นปัญหาทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในการที่จะใช้ฮอร์โมนทดแทนสำหรับสตรีวัยหมดระดูในวงกว้าง และเป็นระยะเวลานาน เมื่อพิจารณาถึงยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน แพทย์หลายท่านไม่ค่อยสบายใจนักที่จะใช้เพื่อการคุมกำเนิดในสตรีอายุเกิน 35 ปี เนื่องจากเคยมีรายงานในอดีตถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน อันได้แก่ Stroke, myocardial infarction (MI) และ Thromboembolism นอกจากนี้ยังกังวลถึงความสัมพันธ์ของฮอร์โมนและการเกิดมะเร็งเต้านม, มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก²² สำหรับผลของยาเม็ดคุมกำเนิดในการก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดอุดตันนั้นเป็นข้อมูลในอดีตที่มีการใช้ยาที่ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนในระดับสูง (80-100 ไมโครกรัมต่อเม็ด) นอกจากนี้พบว่าสตรีกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและมีอุบัติการณ์ของ Myocardial infarction สูงขึ้นนั้นเป็นกลุ่มที่สูบบุหรี่เป็นประจำ แต่เมื่อพิจารณาถึงสตรีที่ไม่สูบบุหรี่ และใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในปัจจุบันซึ่งมีฮอร์โมนเอสโตรเจนในระดับต่ำ (30-35 ไมโครกรัมต่อเม็ด) ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด^{22,23-26}

ในส่วนของยาเม็ดคุมกำเนิดกับการแข็งตัวของเลือด (Blood coagulation) พบว่าเอสโตรเจนในระดับต่ำที่เป็นส่วนประกอบอยู่ในยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้ในปัจจุบัน มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Coagulation factor น้อยมาก ในขณะที่เดียวกันก็กระตุ้น Fibrinolytic system ทำให้เกิดสมดุลของการแข็งตัว และการละลายตัวของเลือด²⁷ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในระดับชีวเคมีเหล่านี้ไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกแต่อย่างใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามิได้ใช้ในสตรีกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น การสูบบุหรี่ จากข้อมูลการศึกษาล่าสุดในปี ค.ศ. 1997-1998 พบว่า ภาวะหลอดเลือดดำแข็งตัวง่าย (Venous thrombosis) เป็นปฏิสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม²⁸ โดยพบอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวสูงในผู้ที่มี Factor V Leiden และ Prothrombotic mutation ซึ่งภาวะทั้งสองจะทำให้เลือดแข็งตัวได้ง่ายขึ้น เนื่องจากทำให้เกล็ดเลือดจะยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดประสิทธิภาพลง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าภาวะ Factor V Leiden mutation พบได้มากใน ประชากรยุโรป แต่พบได้น้อยมากในชนเชื้อชาติอื่นๆ เช่น เอเชีย, แอฟริกา²⁹ และมีหลักฐานที่แน่ชัดว่า Factor V Leiden mutation มีจุดกลายพันธุ์ตั้งต้นมาจากบรรพบุรุษเดียวกันในกลุ่มคนผิวขาว³⁰ ในแง่ของผลต่อ Glucose metabolism พบว่า ด้วยขนาดและชนิดของฮอร์โมนที่ใช้ในปัจจุบัน มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Insulin resistance และ Glucose tolerance น้อยมากเมื่อเทียบกับยาเม็ดคุมกำเนิดในอดีต จนไม่มีความสำคัญทางคลินิกแต่อย่างใด³¹

เมื่อพิจารณาถึงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเกิดมะเร็ง ในส่วนของมะเร็งรังไข่ นั้น เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปแล้วว่า สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในปัจจุบันมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งรังไข่ น้อยกว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้ สำหรับมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ก็เช่นกัน พบ Relative risk ในกลุ่มที่เคยใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพียง 0.6³²⁻³⁵ ทั้งนี้เนื่องจาก Protective effect ของฮอร์โมนโปรเจสตินที่ประกอบอยู่ ปัญหาที่ถกเถียงกันมากคงเป็นเรื่องของมะเร็งเต้านมซึ่งมีการศึกษามากมายที่ให้ผลออกมาแตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด หรือ ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู ในส่วนของยาเม็ดคุมกำเนิดกับเต้านมนั้น เคยมีการศึกษาในอดีตพบว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเกินกว่า 2 ปี จะช่วยป้องกันการเกิด Benign breast disease เช่นลดการเกิด Fibrocystic breast disease ได้ถึงร้อยละ 40³⁶ ข้อมูลล่าสุดในปี ค.ศ. 1996 โดย Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer ซึ่งได้รวบรวมการศึกษาจาก 26 ประเทศ โดยศึกษาวิเคราะห์ในสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม 53,297 ราย เปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่ได้เป็นมะเร็งเต้านม 100,239 ราย เพื่อหาความสัมพันธ์ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดกับการเกิดมะเร็งเต้านม พบว่าร้อยละ 41 และ 40 ของสตรีที่เป็นมะเร็งและไม่ได้เป็นมะเร็งเต้านมตามลำดับ มีประวัติการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด โดยพบ Relative risk = 1.07 [Confidence interval (CI) = 1.03 - 1.10]³⁷ สำหรับฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู ผลการศึกษามีทั้งที่พบและไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ฮอร์โมนทดแทนกับการเกิดมะเร็งเต้านม³⁸⁻⁴¹ ข้อมูลล่าสุดเมื่อปีค.ศ. 1997 โดยกลุ่ม Collaborative Group เดียวกัน ได้รวบรวมข้อมูลจาก 21 ประเทศ โดยศึกษาวิเคราะห์สตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม 52,705 ราย เปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่ได้เป็นมะเร็งเต้านม 108,411 ราย เพื่อหาความสัมพันธ์ของการใช้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดูกับการเกิดมะเร็งเต้านมพบว่า อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม

นมในสตรีที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนทดแทนพบ 45 ใน 1,000 ราย แต่เมื่อใช้ฮอร์โมนทดแทนไปเป็นระยะเวลา 5, 10 และ 15 ปี พบว่าจำนวนผู้เป็นมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 2 (CI = 1-3), 6 (CI = 3-9), และ 12 (CI = 5-20) ต่อ 1,000 ราย ตามลำดับ⁴² อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสติน เป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งเต้านม แต่อาจจะกล่าวได้ในเบื้องต้นว่า ในรายที่มีพื้นฐานทางพันธุกรรม ที่จะเกิดมะเร็งเต้านม (Genetic predisposition) หรือ รายที่เริ่มมีเซลล์มะเร็งเต้านมอยู่แล้ว การใช้ฮอร์โมนอาจทำให้เซลล์มะเร็งโตเร็วขึ้น แต่ในรายที่ไม่มี Genetic risk หรือมีเซลล์มะเร็งอยู่ก่อน การใช้ฮอร์โมนดังกล่าวไม่น่าจะก่อให้เกิดมะเร็งเต้านมแต่อย่างใด⁴³

ในส่วนของการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยเลือกใช้ยา Prevenon[®] ที่ประกอบด้วย Ethinyl estradiol 30 ไมโครกรัม และ Desogestrel 150 ไมโครกรัม นอกจากเหตุผลทางด้านราคา ซึ่งยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดนี้มีราคาเพียง 15-30 บาทต่อแผงแล้ว ขนาดของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ใช้ก็มีขนาดต่ำ เมื่อปี ค.ศ. 1988 American College of Obstetricians and Gynecologist ได้ให้แนวทางการปฏิบัติออกมาว่า สตรีที่มีสุขภาพปกติและไม่ได้สูบบุหรี่สามารถรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดได้จนถึงอายุ 45 ปี⁴⁴ เมื่อไม่นานมานี้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ทบทวนถึงประโยชน์และโทษของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอีกครั้งในสตรีที่อายุเกิน 35 ปี และได้ข้อสรุปในเบื้องต้นว่า สตรีอายุเกิน 35 ปี ที่มีสุขภาพปกติและไม่ได้สูบบุหรี่สามารถรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดได้²² สำหรับสาเหตุที่ผู้วิจัยเลือกใช้ฮอร์โมนโปรเจสตินชนิด Desogestrel เพราะเป็น Progestin ที่มี Androgenic effect ต่ำ และมี Protective effect ต่อเยื่อโพรงมดลูก ไม่ให้ Endometrial hyperplasia Prevenon[®] เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีราคาถูก และใช้อยู่ในโรงพยาบาลทั่วไปของกระทรวงสาธารณสุข สำหรับยาตำหรับอื่นๆ ที่มี Ethinyl estradiol เพียง 20 ไมโครกรัม หรือยาที่มีฮอร์โมนโปรเจสตินในกลุ่ม New generation อื่นๆ เป็นองค์ประกอบอยู่ ผู้วิจัยไม่ได้นำมาศึกษาเนื่องจาก บางตำรับมีราคาสูงจนเกือบจะเท่ากับราคาของฮอร์โมนทดแทนที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน

สำหรับประโยชน์ของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู ได้มีการศึกษาถึงการนำยาเม็ดคุมกำเนิดมาใช้รักษาอาการของวัยหมดระดู (Menopausal symptoms) ในสตรีที่อยู่ในวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) พบว่า สามารถระงับอาการดังกล่าวได้ นอกจากนี้หลายการศึกษาพบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน สามารถป้องกันการกร่อนของกระดูกในสตรีวัยใกล้หมดระดู⁴⁵⁻⁴⁸ สำหรับผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมัน Shargil พบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด Triphasic compound ที่ใช้ในสตรีวัยใกล้หมดระดูสามารถลดระดับ Total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol และเพิ่ม HDL cholesterol เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁴⁵ ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงในทางที่จะป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน สำหรับผลข้างเคียง หรือผลเสียของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในสตรีวัยนี้ จากการศึกษาที่ปรากฏในปัจจุบันยังไม่พบผลในทางลบที่ร้ายแรง เช่น ผลต่อการทำงานของตับ, การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด, การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต หรือการแข็งตัวของเลือดในทางคลินิก^{22,45,48}

การศึกษาเรื่องการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู เป็นการศึกษเพื่อหาทางเลือกที่จะใช้ฮอร์โมนทดแทนที่มีราคาถูก และเนื่องจากเคยมีผู้ศึกษาถึงการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) มาแล้ว คณะผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาในสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูได้ไม่นาน (เพื่หมดระดู 1-5 ปี) ทั้งนี้เนื่องจากเป็นกลุ่มที่เริ่มหยุดสร้างฮอร์โมนเพศ เป็นระยะเวลาที่พบอาการของวัยหมดระดูได้มาก และเป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงในระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น มีการสูญเสียเนื้อกระดูกได้เร็วถึงร้อยละ 3-5 ต่อปี⁴⁹ นอกจากนี้เพื่อให้การศึกษาต่อเนื่องจากผลของยาเม็ดคุมกำเนิดในสตรีวัยเจริญพันธุ์ เข้าสู่วัยใกล้หมดระดูและวัยหมดระดู

การทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง (Literature survey)

ในปี ค.ศ. 1981 The Royal College of General Practitioners ได้ศึกษาสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาที่มีอายุใกล้เคียงกันจำนวนกลุ่มละ 23,000 ราย เพื่อศึกษาผลของยาเม็ดคุมกำเนิดต่ออัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยติดตามสตรีกลุ่มดังกล่าวเป็นเวลา 10 ปี พบว่าปัจจัยเดียวที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในสตรีอายุเกิน 35 ปี คือ การสูบบุหรี่ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในสตรีอายุเกิน 35 ปี ที่ใช้และไม่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ต่อมาได้มีผู้ติดตามสตรีกลุ่มดังกล่าวต่อไปอีกเป็นเวลาทั้งสิ้น 20 ปี และได้วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอีกครั้งโดยแบ่งเป็นสตรีกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่, สูบบุหรี่น้อยกว่า 15 มวนต่อวัน และสูบบุหรี่มากกว่า 15 มวนต่อวัน พบว่าอุบัติการณ์ของโรค Myocardial infarction (MI) ในกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ไม่ได้เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่จะเพิ่มขึ้นในสตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดและสูบบุหรี่ โดยพบความเสี่ยงในการเกิด MI เพิ่มขึ้น 3.5 เท่าในกลุ่มที่สูบบุหรี่น้อยกว่า 15 มวนต่อวัน แต่พบเพิ่มขึ้นกว่า 20 เท่าในกลุ่มที่สูบบุหรี่มากกว่า 15 มวนต่อวัน ซึ่งผู้วิจัยเสนอแนะว่าการสูบบุหรี่เป็นสาเหตุที่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าที่จะเป็นปัจจัยจากการให้ยาเม็ดคุมกำเนิด^{23,24}

ในปี ค.ศ. 1985 Shargil ได้รายงานการศึกษาการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพื่อเป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) อายุตั้งแต่ 41-49 ปี เนื่องจากในวัยดังกล่าวยังมีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ได้ ขณะเดียวกันก็เริ่มปรากฏอาการของวัยหมดระดู โดยทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 3 ปี และได้แบ่งสตรีออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษาซึ่งให้ยา Triphasic contraceptive compound (Triphasic pills : 6 เม็ดแรกประกอบด้วย Ethinyl Estradiol (EE) 30 ไมโครกรัม + Levonorgestrel (LNG) 50 ไมโครกรัม ; 5 เม็ดกลางประกอบด้วย EE 40 ไมโครกรัม + LNG 75 ไมโครกรัม ; 10 เม็ดหลังประกอบด้วย EE 30 ไมโครกรัม + LNG 125 ไมโครกรัม) 100 ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งให้ยาหลอก (Placebo) 100 ราย ผลการศึกษาพบว่ายาเม็ดคุมกำเนิดนอกจากจะสามารถป้องกันการตั้งครรภ์ในวัยนี้ได้แล้วยังช่วยป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูก, ทำให้ไขมันมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ช่วยป้องกันโรคหลอดเลือดอุดตัน ช่วยบรรเทาอาการของวัยหมดระดู โดย

ไม่พบว่ามีผลต่อการทำงานของตับ การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด, การแข็งตัวของเลือด หรือความดันโลหิตแต่อย่างใด⁴⁵

ในปี ค.ศ. 1986 มีรายงานการศึกษาจาก Cancer and Steroid Hormone Study เกี่ยวกับยาเม็ดคุมกำเนิดและมะเร็งเต้านม โดยทำการศึกษาในสตรีอายุระหว่าง 20-54 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม 4,711 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 4,676 ราย เพื่อศึกษาว่าการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า Relative risk (RR) ของกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดเทียบกับกลุ่มที่ไม่เคยใช้เท่ากับ 1.0 ทั้งนี้ความเสี่ยงดังกล่าวไม่ได้แปรเปลี่ยนตามระยะเวลาที่ใช้หรือความยาวนานของระยะเวลาจากการใช้ยาครั้งสุดท้าย⁵⁰

ในปี ค.ศ. 1994 Gambacciani และคณะได้รายงานการศึกษาคือการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิด Low dose monophasic pill (ประกอบด้วย EE 30 ไมโครกรัม + gestodene 75 ไมโครกรัม) ในสตรีวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) อายุตั้งแต่ 40-48 ปี โดยทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 2 ปี และได้แบ่งสตรีออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษาซึ่งใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดดังกล่าวข้างต้น 25 ราย และกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับแคลเซียมชนิดรับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม, 25 ราย ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มควบคุมมีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มศึกษา⁴⁸

ในปี ค.ศ. 1996 Norris และคณะได้ศึกษาถึงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดต่างๆ ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันซึ่งมีเอสโตรเจนในระดับต่ำ (20-30 ug) และประกอบด้วยโปรเจสตินชนิด New generation (Desogestrel, gestodene) ในสตรีอาสาสมัคร 67 ราย ที่มีอายุระหว่าง 18-34 ปี เพื่อศึกษาถึงผลกระทบต่อกลไกของการแข็งตัวของเลือด พบว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีขนาดฮอร์โมนดังกล่าวมีผลกระตุ้น Coagulation factors โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Factor VII และ X เพียงเล็กน้อย ในขณะที่เดียวกันก็กระตุ้น Fibrinolytic system ซึ่งทำให้เกิดสมดุลย์ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด²⁷

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก :

เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในการป้องกันการสูญเสียเนื้อกระดูกในสตรีที่หมดระดูมาไม่เกิน 5 ปี ซึ่งเป็นช่วงระยะที่มีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว

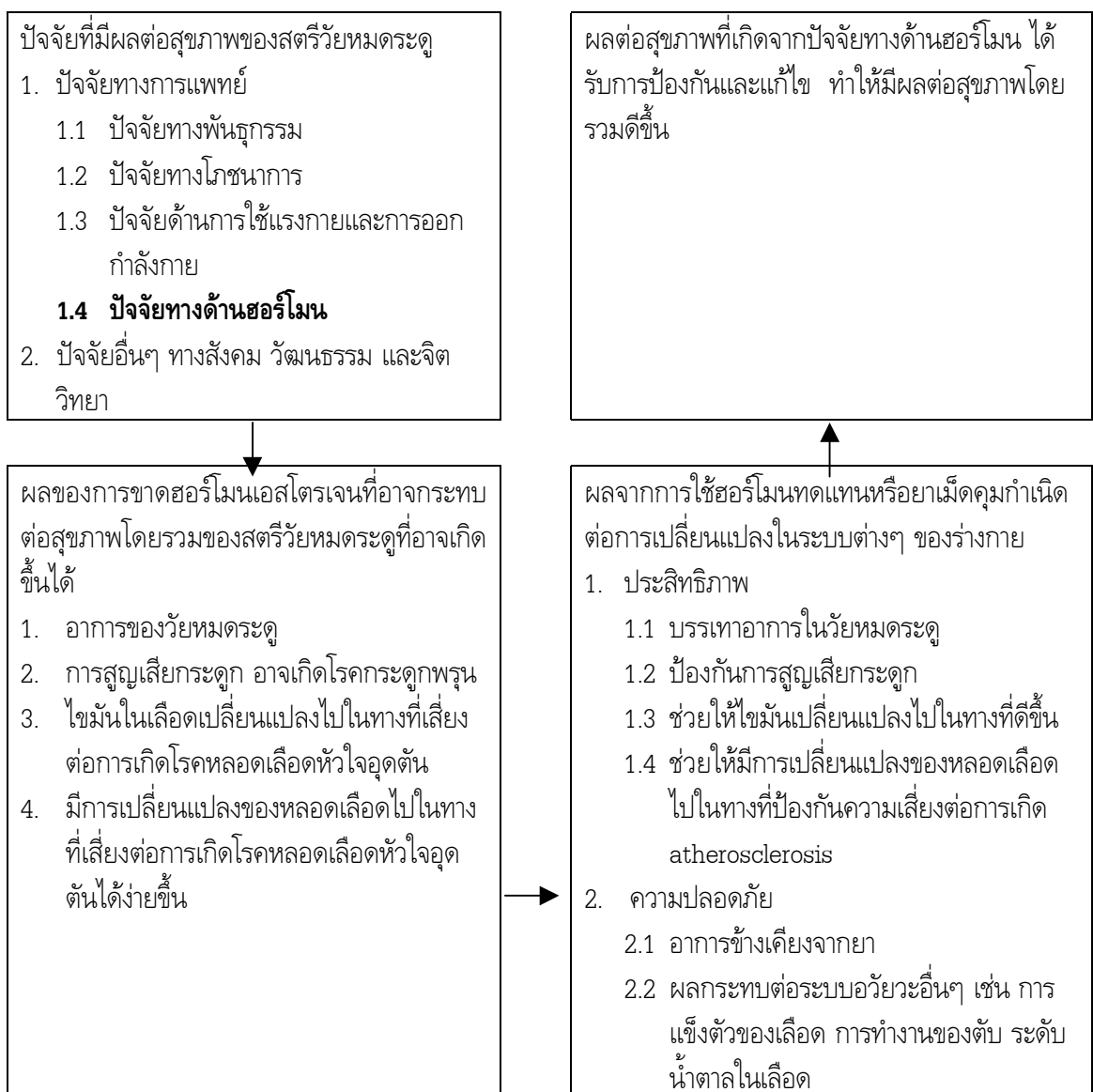
วัตถุประสงค์รอง :

1. ศึกษาถึงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมัน ในสตรีกลุ่มดังกล่าว
2. ศึกษาถึงผลของยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ Follicle stimulating hormone และ Estrogen ในกระแสเลือด

3. ศึกษาถึงผลกระทบของยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการแข็งตัวของเลือด, การทำงานของตับ, และระดับน้ำตาลในเลือดในสตรีดังกล่าว
4. ศึกษาถึงผลกระทบของการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดต่อการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ของร่างกาย เช่น ความดันโลหิต, น้ำหนักตัว และอาการข้างเคียงต่างๆ เป็นต้น

สมมติฐานการวิจัย

ยาเม็ดคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับฮอร์โมนทดแทนในการป้องกันและรักษาปัญหาต่างๆ ในวัยหมดระดู



กรอบแนวคิดการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาชนิด Randomized prospective clinical trial ในสตรีวัยหมดระดูซึ่งได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยในมนุษย์ คณะ-แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นที่เรียบร้อยแล้วและมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

1. เป็นสตรีที่ขาดระดู ≥ 12 เดือน และมีระดับ Serum follicle stimulating hormone (FSH) และ Estradiol (E_2) อยู่ในเกณฑ์ของวัยหมดระดู (FSH ≥ 30 อินเตอร์เนชั่นแนลยูนิตต่อลิตรและ $E_2 < 100$ พิโคโมลต่อลิตร)
2. อายุระหว่าง 40-60 ปี
3. หมดยาฮอร์โมนไม่เกิน 5 ปี
4. ดัชนีมวลกาย (Body mass index-BMI) อยู่ระหว่าง 19-30 กิโลกรัมต่อ ตารางเมตร

เกณฑ์การคัดออก

1. เป็นสตรีที่ได้รับการตัดมดลูก และ/หรือรังไข่
2. มีโรคทางต่อมไร้ท่อ เช่น Hyperthyroidism, เบาหวาน, ฯลฯ
3. มีโรคเรื้อรัง เช่น ความดันโลหิตสูง, โรคไต, ฯลฯ
4. ได้รับยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา
5. ได้รับยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา
6. สตรีตั้งครรภ์
7. มีโรคที่ไม่สามารถรับฮอร์โมนทดแทนได้ เช่น มะเร็งเต้านม, โรคตับระยะเฉียบพลัน, Acute thromboembolism
8. มีประวัติโรคมะเร็งเต้านมในครอบครัว
9. คนไข้ที่แพ้ฮอร์โมน
10. สูบบุหรี่
11. ดื่มสุราเป็นประจำ
12. ติดยาเสพติด

วิธีการ

อาสาสมัครจะได้รับคำอธิบายและเอกสารเกี่ยวกับขั้นตอนต่างๆ ของการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยง หลังจากได้ซักถามปัญหาข้อข้องใจต่างๆ จนเข้าใจดี จึงได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจากนั้นจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจภายใน ตรวจเช็คมะเร็งปากมดลูกและการตรวจคัดกรองทางห้อง

ปฏิบัติการต่างๆ เช่นการตรวจเลือดได้แก่ Complete blood count, fasting plasma glucose และ Liver enzyme (SGOT, SGPT), การตรวจ Mammogram, electrocardiogram และ Ultrasound อวัยวะสืบพันธุ์ภายในสตรีที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 40 ราย โดยใช้ Random number table และใส่ซองปิดผนึกโดยบุคคลที่ 3 อาสาสมัครจะได้รับยาเรียงตามลำดับก่อนหลังแล้วแต่ว่าซองที่เปิดมาได้กำหนดไว้ให้รับยาในกลุ่มใด

กลุ่มที่ 1 (กลุ่มศึกษา)

ได้รับยาเม็ดคุมกำเนิด Prevenon[®] ซึ่งแต่ละเม็ดประกอบด้วย Ethinyl estradiol 30 ไมโครกรัม และ desogestrel 150 ไมโครกรัม วันละ 1 เม็ด เป็นเวลา 21 วัน และเว้นยา 7 วัน แล้วเริ่มยาในรอบต่อไปในลักษณะเดียวกัน

กลุ่มที่ 2 (กลุ่มควบคุม)

ได้รับฮอร์โมนทดแทน Premprak[®] ซึ่งประกอบด้วย Conjugated equine estrogen (CEE) วันละ 0.625 มิลลิกรัม เป็นเวลา 21 วัน ร่วมกับ Medrogestone วันละ 5 มิลลิกรัม ตั้งแต่วันที่ 12-21 ของแต่ละรอบเป็นเวลา 10 วัน หลังจากนั้นจะเว้นยา 7 วันแล้วเริ่มยารอบต่อไปในลักษณะเดียวกัน (เหตุผลที่ใช้ยา Premprak[®] เป็นกลุ่มควบคุมเพราะเป็นฮอร์โมนทดแทนที่ใช้กันโดยทั่วไปและเป็นที่ยอมรับว่า สามารถป้องกันและรักษาอาการและปัญหาในวัยหมดระดูได้ กอปรกับฮอร์โมนโปรเจสตินที่ประกอบอยู่ (Medrogestone) เป็นฮอร์โมนในกลุ่ม 17-hydroxyprogesterone ซึ่งมี Androgenic effect น้อยกว่าฮอร์โมนในกลุ่ม 19-nortestosterone ซึ่งประกอบในยาตัวอื่น ๆ)

สำหรับเรื่อง compliance ของการใช้ยา ผู้วิจัยได้ควบคุมโดยขอให้อาสาสมัครทำเครื่องหมายลงบนใบ compliance check ที่ได้แจกให้อาสาสมัครทุกราย โดยทำเครื่องหมายลงทุกครั้งที่ได้รับประทานยา ถ้าลืมทานยาาก็ให้เว้นว่างไว้ และให้นำไป compliance check และตลับหรือแผงยากลับมาด้วยทุกครั้งเพื่อตรวจนับจำนวนยาที่เหลืออยู่เปรียบเทียบกับเครื่องหมายในแผ่น compliance check ทั้งนี้ผู้วิจัยจะมีการโทรศัพท์นัดหมาย (previsit phone call) เพื่อเตือนความจำอาสาสมัครเกี่ยวกับการทำเครื่องหมายในใบ compliance check และให้นำใบและยาส่วนที่เหลือมา ก่อนถึงเวลานัดทุกครั้ง

การประเมินผล

1. การเปลี่ยนแปลงของกระดูก

- 1.1 วัดความหนาแน่นของกระดูกเป็นหน่วยมิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตรในส่วนของกระดูกสันหลัง (Lumbar spine L₁-L₄) และกระดูกสะโพก (Hip) ด้วยเครื่อง Dual

Energy X-ray Adsorptiometer (DEXA) Hologic QDR-2,000 (Osteometer, Herlev, Denmark) ก่อนได้รับยา และหลังได้รับยา 12, และ 24 เดือน ในส่วนของกระดูกสะโพกจะตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกในตำแหน่ง Femoral neck, trochanteric, intertrochanteric, Ward triangle และ Total hip ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาได้ควบคุมคุณภาพเครื่องมือตรวจโดยวัดเทียบกับ Spine และ Hip phantom ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานทุกเช้า พบว่ามี Coefficients of variation ของ Hip และ Spine เท่ากับ 0.51% และ 0.35% ตามลำดับ และตรวจความแม่นยำของเครื่องมือในการตรวจอาสาสมัคร (Precision in vivo) โดยการตรวจสตรีอาสาสมัครกลุ่มหนึ่งซ้ำหลายครั้ง พบว่า Coefficients of variation ของ Lumbar spines (L₁-L₄), เท่ากับ 1.1%, Femoral neck เท่ากับ 1.4%, Trochanteric region เท่ากับ 1.0%, Intertrochanteric region เท่ากับ 1.4%, Ward triangle เท่ากับ 2.5% และ Total hip เท่ากับ 1.0%

- 1.2 ตรวจปัสสาวะและเลือดเพื่อวัดดัชนีการสลายและสร้างเนื้อกระดูกคือ Type I Collagen C-telopeptide (Crosslaps[®] ดัชนีการสลายเนื้อกระดูก) และ Osteocalcin (Bone gla protein-ดัชนีการสร้างเนื้อกระดูก) และ Urine creatinine ก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 3, 6 และ 12 เดือน โดยจะเก็บเลือดและปัสสาวะ (ที่ถ่ายครั้งที่สองในเช้าวันนั้น) เวลา 8-10.00 น. ภายหลังงดอาหารและน้ำเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากเข้าการศึกษาแล้วอาสาสมัครจะได้รับการเก็บเลือดและปัสสาวะในช่วงระหว่างวันที่ 14-21 ของรอบ 21 วันของการใช้ยา สำหรับ Urinary type I collagen C-telopeptide และ Serum osteocalcin ตรวจด้วยวิธี Enzyme-linked immuno-sorbant assay (ELISA) โดยใช้ kit test จากประเทศเดนมาร์ก (Crosslaps kit จาก osteometer Biotech, Herlev ; Osteocalcin kit จาก Osteometer, Rodovre, Demmark)^{51,52} ทำการตรวจ Sample เดียวกัน 2 ครั้งและหาค่าเฉลี่ย (Duplicate) ในการศึกษาพบว่าการไว (Sensitivity หรือ Detection limit) ในการตรวจ Crosslaps และ Osteocalcin เท่ากับ 0.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ โดยมีความแม่นยำในการตรวจ Crosslaps และ Osteocalcin คือ Intra และ Interassay coefficients of variation เท่ากับ 4.7-6.6% และ 4.3-4.7% ตามลำดับ สำหรับ Crosslaps จะรายงานเป็นอัตราส่วนของ Type I collagen C-telopeptide/urine creatinine เป็นหน่วยมิลลิกรัม/มิลลิ

2. ไขมันในกระแสเลือด โดยวัดระดับ Serum total cholesterol, triglyceride, HDL (High density lipoprotein) cholesterol ด้วยวิธี Enzymatic colorimetric method⁵³⁻⁵⁵ (Automatic Analyzer COBAS MIRA-S) ก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 3,6,12 และ 24 เดือน สำหรับ LDL (Low density lipoprotein) cholesterol วิเคราะห์โดยการคำนวณจากสูตรของ Friedewald และคณะ⁵⁶ (Total cholesterol = HDL cholesterol + LDL cholesterol + Triglyceride) ในส่วนของความแม่นยำในการตรวจไขมัน ในการศึกษานี้พบว่า Intra- และ Interassay coefficients of variation ดังนี้ Total cholesterol 2.9-4.7%, Triglyceride 3.3-5.4%, HDL cholesterol 1.2-2.0%
3. ระดับของฮอร์โมนในกระแสเลือด ตรวจระดับของ FSH และ Estradiol (E₂) ด้วยวิธี Time-resolved fluoroimmunoassay²¹ (DELFI[®] hFSH and Estradiol) ก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาที่ 3,6 และ 12 เดือน โดยใช้ Reagent จาก Wallac Oy, Turku, ประเทศฟินแลนด์ สำหรับความไว (Sensitivity หรือ Detection limit) ในการตรวจ FSH และ Estradiol เท่ากับ 0.05 อินเตอร์เนชันแนลยูนิตต่อลิตรและ 20 พิโคโมลต่อลิตรตามลำดับ โดยมีความแม่นยำในการตรวจ FSH และ Estradiol คือ Intra และ Interassay coefficients of variation เท่ากับ 3.73-3.89% และ 2.15-2.92% ตามลำดับ
4. การแข็งตัวของเลือด (Coagulation profile) โดยตรวจวัด Prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) และ Fibrinogen (Factor I) ก่อนเริ่มการศึกษาและหลังได้รับยาที่ 3, 6, 12 และ 24 เดือน Test ที่ใช้ตรวจ PT ได้จาก Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany, Test ที่ใช้ตรวจ PTT ได้จาก Diagnostica stago, Asnieres-Sur-Seine, France สำหรับ Fibrinogen ตรวจโดยวิธีของ Ellis และ Stansky⁵⁷ ควบคุมคุณภาพของการตรวจโดยการตรวจวัด Pooled normal plasma samples ไปพร้อมๆกัน
5. ตรวจเลือดเพื่อวิเคราะห์ชีวเคมีต่างๆ ได้แก่ Fasting plasma glucose (FPG) SGOT, SGPT, hemoglobin สำหรับ FPG วิเคราะห์โดย Enzymatic colorimetric method ภายหลัง Somogyi precipitation โดยมี Interassay coefficients of variation ตาม Boehringer Mannheim diagnostic control pools เท่ากับ 2.0% และ 1.8% สำหรับค่าน้ำตาลที่ 71 และ 290 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร ตามลำดับ สำหรับ Hematologic test อื่นๆ ได้ใช้ Central laboratory unit ของ โรงพยาบาลซึ่งมี External control จากบริษัทที่จำหน่ายแบบทดสอบต่างๆ
6. อาสาสมัครจะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิต(ในทำนองหลังจากพักสักระยะหนึ่ง), ชั่งน้ำหนักตัว (โดยถอดรองเท้าและเสื้อผ้าที่สวมทับออก) ชักถามถึงอาการข้างเคียง และการใช้ยา

(Compliance) เมื่อมาพบแพทย์ในเดือนที่ 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 และ 24 วัดส่วนสูง (ถอดรองเท้า) ก่อนเริ่มการศึกษา, ในเดือนที่ 12 และ 24

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{ใช้สูตร } \Delta \quad n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \bullet 2(SDp)^2}{}$$

ให้ $\alpha = 0.05$ (two sided test) ดังนั้น $Z\alpha = 1.96$

ให้ $\beta = 0.20$ (Power 80%) ดังนั้น $Z\beta = 0.84$

Primary outcome ที่ใช้วัดคือ ค่าความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density-BMD) ของ Lumbar spine (L1-L4)

ค่า SDp ที่ใช้ = 6.1% ได้มาจากการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนเป็นระยะเวลา 12 เดือน¹⁵

= Acceptable error = 4%

(จากสมมติฐานการศึกษาว่า ยาเม็ดคุมกำเนิดจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการใช้ฮอร์โมนทดแทน ดังนั้นถ้าผลต่อ Primary outcome ต่างกันไม่เกิน 4% ถือว่าประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ตัวเลข 4% ได้มาจากการศึกษาที่ผ่านมา¹⁵ รวมกับความคลาดเคลื่อนที่อาจเป็นไปได้มากที่สุด)

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้คือ

$$\begin{aligned} n &= \frac{(1.96+0.84)^2 \bullet 2(6.1)^2}{(4)^2} \\ &= 36 \text{ รายต่อกลุ่ม} \end{aligned}$$

ในการศึกษานี้กำหนดให้มีอาสาสมัครกลุ่มละ 40 ราย

สำหรับ Secondary outcome ที่วัด ได้แก่ ความหนาแน่นของกระดูกส่วน Hip, ค่าดัชนีการสร้างและสลายกระดูก (Biochemical markers of bone turnover), ค่าไขมันในเลือด (Serum lipid profiles), ค่าการแข็งตัวของเลือด (Blood coagulation), ค่าน้ำตาลในเลือด (Fasting plasma glucose) และความดันโลหิต (Blood pressure-Systolic BP และ Diastolic BP)

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

1. ใช้ค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ standard error of mean) ตลอดการศึกษาทั้งค่าจริง (Absolute value) และค่าเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง (Percent changes)
2. เปรียบเทียบตัวแปรระหว่างกลุ่ม เช่น ลักษณะประชากร, ค่าการตรวจก่อนเริ่มการศึกษา (ที่เดือน 0) โดย Student t-test (Unpair t-test) (ตารางที่ 1,2)
3. เปรียบเทียบตัวแปร (ค่าจริง หรือ เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง) ระหว่างกลุ่ม เช่น ค่าความหนาแน่นกระดูก, ดัชนีการสร้างและสลายกระดูก, ไขมัน, ฮอรโมน, ค่าการแข็งตัวของเลือด, น้ำตาลในเลือด, SGOT, SGPT, hemoglobin, ดัชนีมวลกาย และความดันโลหิตภายหลังเริ่มการศึกษาโดยวิธี Analysis of covariate โดยใช้ค่าที่เดือน 0 เป็น covariate (ตารางที่ 3-6, รูปที่ 1-12)
4. เปรียบเทียบความแตกต่างภายในกลุ่มเดียวกันที่เดือน 0-12-24 หรือที่เดือน 0-3-6-12 โดยใช้ General linear model ชนิด Repeated measures และหาความแตกต่างระหว่างคู่ภายในกลุ่ม โดยวิธี Bonferroni comparison สำหรับค่าความหนาแน่นกระดูก, ดัชนีการสร้างและสลายกระดูก, ไขมัน, ฮอรโมน, ค่าการแข็งตัวของเลือด, น้ำตาลในเลือด, SGOT, SGPT, hemoglobin, ดัชนีมวลกาย และความดันโลหิต (ตารางที่ 3-6, รูปที่ 1-12)
5. เปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการข้างเคียงระหว่างกลุ่ม โดยวิธี Fisher exact test (ตารางที่ 7)
6. ค่า P value ที่มีความสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้คือ $P < 0.05$
7. การคำนวณทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS สำหรับ Windows, version 7.5 (SPSS, Inc., Chicago, IL) สำหรับ Bonferroni t test ได้มาจาก Module ซึ่ง download มาจาก Web site (<http://www.SPSS.com>)

เหตุผลในการใช้สถิติในการศึกษาวิจัยนี้

1. Analysis of covariate (ANCOVA) ผู้วิจัยได้เลือกใช้ ANCOVA หรือ ANACOVA เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ที่ 12 และ 24 เดือน โดยใช้ค่าที่เดือน 0 เป็น covariate เนื่องจากถ้าใช้ unpair t-test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม อาจได้ผลคลาดเคลื่อนถ้าค่าที่จุดตั้งต้น (เดือน 0) แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้ค่าที่ baseline (เดือน 0) จะไม่แตกต่างกันทางสถิติ แต่การใช้ ANCOVA เป็นการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงจากเดือน 0-12 หรือ 0-24 ระหว่างกลุ่มคือการเอาค่าที่เดือน 0 มาพิจารณาร่วมด้วย ซึ่งในการใช้ t-test จะพิจารณาเฉพาะค่าที่เดือน 12 หรือ 24 มิได้นำค่าที่เดือน 0 มาพิจารณาร่วมด้วย จึงมิได้เป็นการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างกลุ่มเช่นเดียวกับ ANCOVA
2. การใช้ General linear model ชนิด Repeated measures และ Bonferroni comparison โดยทั่วไปการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มที่ไม่สัมพันธ์กัน (unrelated groups) สามารถใช้ unpair t-test ได้ แต่

ถ้ามากกว่า 2 กลุ่มก็ต้องใช้ ANOVA (Analysis of variance) แต่ในการเปรียบเทียบอาสาสมัครในกลุ่มเดียวกันแต่วัดซ้ำๆ ที่เวลาแตกต่างกัน เช่น ถ้าวัด 2 ครั้งที่ 0 และ 12 เดือน ก็อาจเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ pair t-test เพราะเป็น related group (กลุ่มเดียวกันแต่วัด 2 ครั้ง) แต่ถ้าเป็นการวัดมากกว่า 2 ครั้ง เช่นที่ 0-12-24 เดือน ควรใช้ General linear model (GLM) ชนิด Repeated measures แต่ผลที่ได้จาก GLM เพียงแค่บอกว่ามีความแตกต่างกัน ภายในกลุ่มที่วัดหรือไม่ แต่ไม่ได้บอกว่าคู่ไหนที่แตกต่างกัน เช่น ใช้ GLM หาความแตกต่างของค่าที่ 0-12-24 เดือน พบว่าแตกต่าง แต่ GLM ไม่ได้บอกว่าคู่ไหนต่างกัน จึงต้องใช้ Bonferroni comparison เพื่อวิเคราะห์ว่าคู่ไหนบ้างที่ต่างกัน จะใช้ pair t-test วิเคราะห์ไม่ได้ เพราะจะทำให้ค่า α มากขึ้นตามจำนวนครั้งที่วิเคราะห์ P value จะไม่ < 0.05 ถ้าวิเคราะห์เป็นคู่ๆ ซ้ำๆ กัน เช่น วิเคราะห์ 0-12, 0-24, 12-24 เดือน เป็นต้น การใช้ Bonferroni จะมีการปรับลดค่า α ทำให้ค่า α โดยรวมยังคงเป็น $P < 0.05$ Program Bonferroni ที่ใช้ download มาจาก website เนื่องจากไม่มีใน Program SPSS ที่ใช้ในประเทศไทย

ผลการศึกษา

เพื่อคงประโยชน์ของการศึกษาชนิด Randomization ไว้ ข้อมูลในการศึกษานี้ ได้รับการวิเคราะห์ในรูปแบบ Intention-to-treat analysis โดยพยายามนำข้อมูลจากอาสาสมัครทุกคนเข้ามาวิเคราะห์ตามกลุ่มที่ได้กำหนดไว้ตั้งแต่แรก วิเคราะห์ข้อมูลในอาสาสมัครที่มีผลการตรวจอย่างน้อยหนึ่งครั้งภายหลังการตรวจคัดกรอง (Screening visit) ในครั้งแรก ในรายที่ไม่มาตรวจติดตาม หรือฝ่าฝืนระเบียบกฎเกณฑ์การวิจัยก็จะนำผลตรวจในครั้งสุดท้ายเป็นข้อมูลสำหรับรายนั้นๆ ในการวิเคราะห์ในครั้งต่อไป ซึ่งผลการศึกษาพบว่าลักษณะของประชากรและผลการตรวจพื้นฐานของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1-6)

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อกระดูก พบว่า อาสาสมัครในกลุ่ม OC และ HRT มีการเพิ่มขึ้นของกระดูกสันหลังส่วน Lumbar (L1-L4), กระดูกสะโพกส่วน Trochanteric, Intertrochanteric และ Total hip ในเดือนที่ 12 และ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่าเฉพาะอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีการเพิ่มขึ้นของกระดูกสะโพกในส่วน Femoral neck และ Ward triangle ในเดือนที่ 12 และ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ต่างจากอาสาสมัครในกลุ่ม HRT ที่กลับมีการลดลงของกระดูกส่วน Femoral neck อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 24 ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของกระดูกสันหลังส่วน Lumbar (L1-L4) ในเดือนที่ 12 และ 24 พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นมากกว่าอาสาสมัครในกลุ่ม HRT ในเดือนที่ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.006$) สำหรับกระดูกสะโพกส่วน Femoral neck พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีเปอร์เซ็นต์การเพิ่มของกระดูกมากกว่ากลุ่ม HRT ทั้งที่ 12 และ 24 เดือน ($P = 0.021$ และ $P = 0.001$ ตามลำดับ) ในส่วนของ Ward triangle พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของกระดูกมากกว่ากลุ่ม HRT เฉพาะในเดือนที่ 12 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติในเดือนที่ 24 ($P=0.015$ และ $P=0.083$ ตามลำดับ) สำหรับกระดูกสะโพกส่วนอื่นๆ ได้แก่ Trochanteric, intertrochanteric region และ Total hip อาสาสมัครของทั้งสองกลุ่มมีเปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกอย่างไม่แตกต่างกันทางสถิติ (รูปที่ 1-6) ในส่วนของดัชนีการสร้างและสลายกระดูก (Biochemical markers of bone turnover) พบว่าทั้ง Osteocalcin ซึ่งเป็นดัชนีการสร้างกระดูก และ Type I collagen C-telopeptide ซึ่งเป็นดัชนีการสลายกระดูกลดลงทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3, 6 และ 12 ($P<0.05$) (รูปที่ 7,8)

ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับ Total cholesterol และ LDL cholesterol ในเดือนที่ 12 และ 24 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ระดับ Triglyceride ในกลุ่ม OC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 12 และ 24 แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ HDL ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม หรือ ระดับของ Triglyceride ในกลุ่ม HRT (รูปที่ 9-12)

สำหรับผลต่อการแข็งตัวของเลือด (Coagulation profiles) ซึ่งทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย 47 ราย (กลุ่ม OC 22 ราย และกลุ่ม HRT 25 ราย) พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ Prothrombin time (PT) และ Partial thromboplastin time (PTT) ในกลุ่ม OC ที่ 12 และ 24 เดือน และมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ PT ในกลุ่ม HRT ในเดือนที่ 24 และ PTT ในเดือนที่ 12 อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ Fibrinogen ในทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 3)

เมื่อพิจารณาถึงผลต่อการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในเลือด พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของระดับ Follicle stimulating hormone (FSH) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3, 6 และ 12 โดยกลุ่ม OC จะมีการลดลงของ FSH มากกว่ากลุ่ม HRT ในเดือนที่ 3, 6 และ 12 ($P=0.006$, $P=0.004$ และ $P<0.001$ ตามลำดับ) ในส่วนของ Estradiol (E_2) พบว่ากลุ่ม HRT มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 3, 6 และ 12 แต่ในกลุ่ม OC ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด (ตารางที่ 4)

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด (Fasting plasma glucose, FPG) พบระดับน้ำตาลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่มในเดือนที่ 12 และ 24 ($P<0.05$) ส่วนระดับ SGOT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม OC ในเดือนที่ 12 และ 24 ($P<0.05$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ SGOT ในกลุ่ม HRT และ SGPT ในทั้งสองกลุ่ม ในส่วนของ Hemoglobin พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มในเดือนที่ 12 และ 24 ($P<0.05$) (ตารางที่ 5) สำหรับค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) พบว่าในกลุ่ม OC มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 12 และ 24 ($P<0.05$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม HRT นอกจากนี้พบว่าความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่มในเดือนที่ 12 และ 24 ($P<0.05$) (ตารางที่ 6)

สำหรับอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดในทั้งสองกลุ่มคืออาการคัดตึงเต้านม อาสาสมัครในกลุ่ม HRT มีเลือดระดูออกผิดปกติสูงกว่ากลุ่ม OC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 6 ในขณะที่อาสาสมัครในกลุ่ม OC มีอาการปวดระดูสูงกว่ากลุ่ม HRT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในเดือนที่ 12 และ 24 และมีอาการคัดตึงเต้านมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในเดือนที่ 6 (ตารางที่ 7) ในการศึกษาพบว่าจำนวนอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มที่ยังมาตรวจติดตามในเดือนต่างๆ ตามนัดหมายมีดังแสดงในแผนภูมิรูปที่ 13 และเมื่อทำการตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อจบโครงการวิจัยในเดือนที่ 24 พบว่าอาสาสมัคร 1 รายในกลุ่ม HRT พบความผิดปกติในการตรวจด้วย Mammogram ซึ่งได้ส่งตรวจ Fine needle aspiration พบเป็น Intraductal carcinoma ของเต้านมข้างซ้ายจึงได้ปรึกษาศัลยแพทย์และทำการผ่าตัดเต้านม (Modified radical mastectomy) ผลออกมาเป็นระยะต้นมีการพยากรณ์โรคที่ดี ขณะนี้ยังคงตรวจติดตามรักษาหลังผ่าตัด โดยไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทนแต่อย่างใด

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรที่ศึกษา (Mean±standard error of mean)

ลักษณะประชากร	กลุ่ม OC (N=40)	กลุ่ม HRT (N=40)	P-value
1. อายุ (ปี)	51.28±0.54	52.00±0.51	0.33
2. อายุที่หมดระดู (ปี)	49.05±0.48	49.58±0.52	0.46
3. ระยะเวลาที่หมดระดู (เดือน)	26.93±2.26	28.80±2.77	0.60
4. ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)	23.74±0.46	22.93±0.44	0.21
5. ความดันโลหิต (BP) (มิลลิเมตรปรอท)			
Systolic BP	121.50±2.31	115.75±2.53	0.10
Diastolic BP	76.50±1.37	74.50±1.43	0.32

OC = oral contraceptive

HRT = hormone replacement therapy

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย (Mean±standard error of mean) ของความหนาแน่นกระดูก และดัชนีการสร้างและสลายกระดูก ก่อนเริ่มการศึกษา

ตัวแปร	กลุ่ม OC	กลุ่ม HRT	P-value
ความหนาแน่นของกระดูก (มิลลิกรัมต่อตารางเซนติเมตร)			
Lumbar Spine (L1-L4)	867.25±17.00	863.03±19.90	0.87
Femoral neck	732.65±16.10	722.18±17.20	0.66
Trochanteric region	586.60±13.00	585.97±13.40	0.97
Intertrochanteric region	960.80±19.10	979.50±21.80	0.52
Total hip	817.52±16.1	829.62±17.6	0.61
Ward triangle	572.70±17.6	566.45±23.7	0.83
ดัชนีการสร้างและสลายกระดูก			
Osteocalcin (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	20.56±1.26	19.67±0.96	0.57
Type I collagen C-telopeptide (มิลลิกรัมต่อโมล)	290.09±22.71	310.05±19.66	0.51

OC = oral contraceptive

HRT = hormone replacement therapy

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (Mean±standard error of mean) ของ Coagulation profiles ระหว่างกลุ่ม OC และ HRT ก่อนเริ่มการศึกษา, ที่ 12 และ 24 เดือน

Coagulation profiles	เดือน		
	0	12	24
Prothrombin time (วินาที)			
OC	13.76±0.18	12.33±0.16*	12.45±0.13*
HRT	13.79±0.31	13.04±0.18	12.70±0.18*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.938	0.006	0.287
Partial thromboplastin time (วินาที)			
OC	31.23±0.26	28.41±0.57*	28.52±0.60*
HRT	31.30±0.27	28.57±0.55*	29.81±0.70
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.856	0.911	0.175
Fibrinogen (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
OC	387.00±22.94	359.95±15.67	370.41±16.13
HRT	330.40±17.60	350.96±13.04	358.20±12.53
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.053	0.798	0.876

OC = oral contraceptive, HRT = hormone replacement therapy

* = P < 0.05 เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษา (ที่เดือน 0)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (Mean±standard error of mean) ของ Follicle-stimulating hormone และ Estradiol ระหว่างกลุ่ม OC และ HRT ก่อนเริ่มการศึกษา, ที่ 3, 6 และ 12 เดือน

ตัวแปร	เดือน			
	0	3	6	12
Follicle-stimulating hormone				
(อินเตอร์เนชั่นแนลยูนิตต่อลิตร)				
OC	72.86±5.28	15.40±3.82*	15.61±3.79*	15.17±3.94*
HRT	65.27±4.34	28.40±2.90*	27.73±2.72*	33.19±3.00*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.270	0.006	0.004	<0.001
Estradiol (พิโคโมลต่อลิตร)				
OC	41.18±8.82	32.86± 5.48	32.08± 3.64	26.74±3.12
HRT	40.86±7.52	175.52±23.26*	194.56±24.97*	142.16±13.49*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.978	0.001	<0.001	<0.001

OC = oral contraceptive, HRT = hormone replacement therapy

* = P < 0.05 เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษา (ที่เดือน 0)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (Mean±standard error of mean) ของ Fasting plasma glucose, SGOT, SGPT และ Hemoglobin ระหว่างกลุ่ม OC และ HRT ก่อนเริ่มการศึกษา, ที่ 12 และ 24 เดือน

ตัวแปร	เดือน		
	0	12	24
Fasting plasma glucose (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
OC	92.98±1.47	87.05±1.30*	85.35±1.64*
HRT	94.00±1.46	90.68±1.56*	88.68±1.59*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.621	0.041	0.149
SGOT (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
OC	25.15±1.27	21.73±0.95*	21.65±1.02*
HRT	27.45±1.93	23.50±2.05	26.25±2.29
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.322	0.824	0.125
SGPT (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)			
OC	21.95±2.20	18.18±2.40	19.63±2.26
HRT	28.25±3.89	21.85±3.42	24.65±3.36
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.164	0.976	0.768
Hemoglobin (กรัมต่อเดซิลิตร)			
OC	13.15±0.17	12.56±0.22*	12.67±0.19*
HRT	13.07±0.16	12.61±0.15*	12.67±0.16*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.730	0.576	0.838

OC = oral contraceptive, HRT = hormone replacement therapy

* = P < 0.05 เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษา (ที่เดือน 0)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย (Mean±standard error of mean) ของ ดัชนีมวลกาย และความดันโลหิต ระหว่างกลุ่ม OC และ HRT ก่อนเริ่มการศึกษา, ที่ 12 และ 24 เดือน

ตัวแปร	เดือน		
	0	12	24
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)			
OC	23.74±0.46	24.17±0.47*	24.39±0.46*
HRT	22.93±0.44	22.98±0.42	23.10±0.42
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.205	0.044	0.025
Systolic blood pressure (มิลลิเมตรปรอท)			
OC	121.50±2.31	109.75±1.98*	108.75±2.35*
HRT	115.75±2.53	108.50±1.77*	106.00±1.92*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.097	0.923	0.635
Diastolic blood pressure (มิลลิเมตรปรอท)			
OC	76.50±1.37	72.00±1.44*	71.50±1.54*
HRT	74.50±1.43	71.50±1.32	68.75±1.44*
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.315	0.971	0.303

OC = oral contraceptive, HRT = hormone replacement therapy

* = P < 0.05 เปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มการศึกษา (ที่เดือน 0)

ตารางที่ 7 อาการข้างเคียงจากการใช้ยา

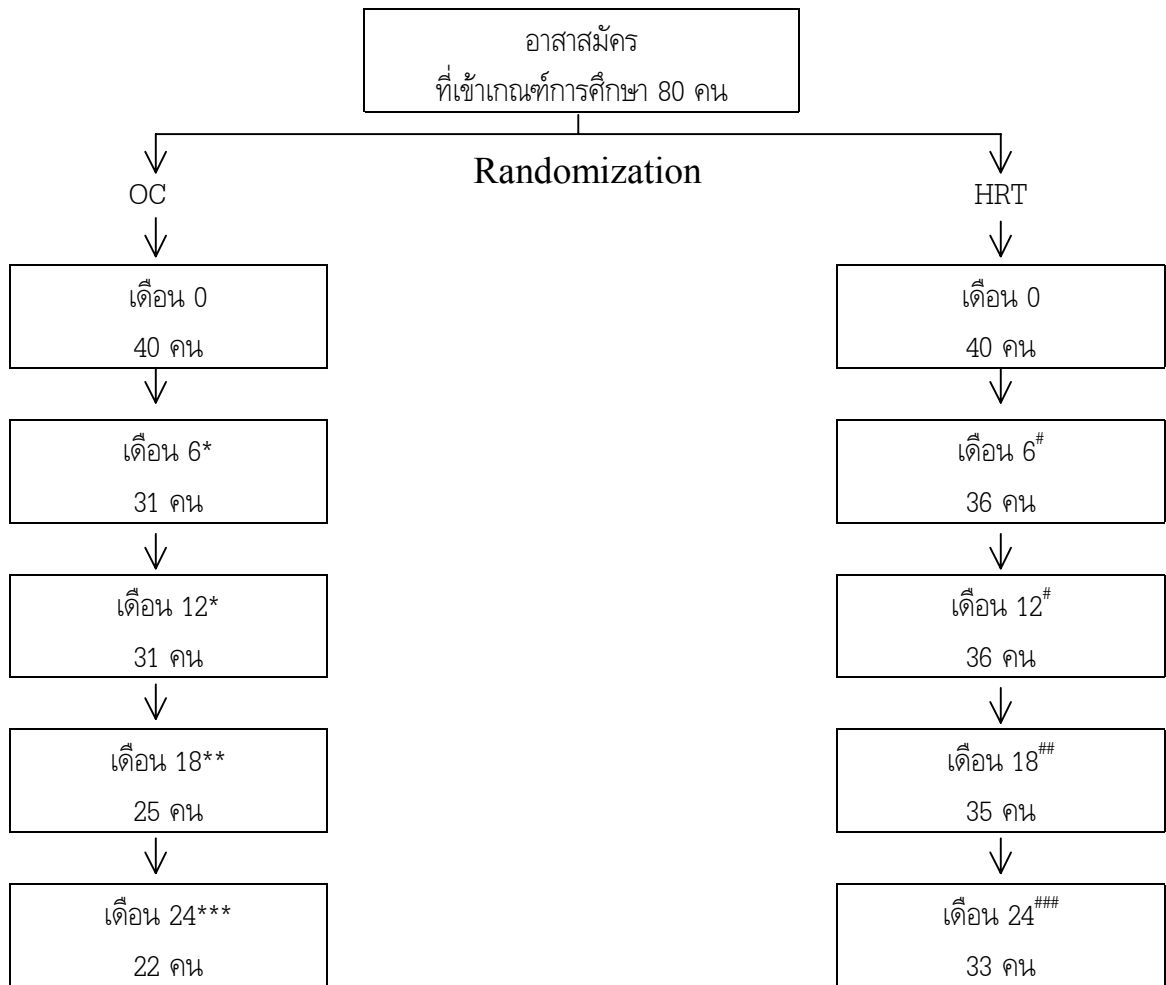
อาการข้างเคียง	เดือน			
	3	6	12	24
1. เลือดระดูออกผิดปกติ*				
OC	8(20.0)	4(10.0)	6(15.0)	3(7.5)
HRT	7(17.5)	14(35.0)	11(27.5)	9(22.5)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	1.000	0.014	0.274	0.115
2. ปวดระดู				
OC	11(27.5)	8(20.0)	11(27.5)	9(22.5)
HRT	7(17.5)	3(7.5)	1(2.5)	1(2.5)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.422	0.193	0.003	0.014
3. คลื่นไส้				
OC	1(2.5)	3(7.5)	2(5.0)	5(12.5)
HRT	2(5.0)	5(12.5)	4(10.0)	4(10.0)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	1.000	0.712	0.675	1.000
4. ฝ้า				
OC	4(10.0)	8(20.0)	6(15.0)	6(15.0)
HRT	7(17.5)	5(12.5)	5(12.5)	6(15.0)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.518	0.546	1.000	1.000
5. คัดตึงเต้านม				
OC	31(77.5)	31(77.5)	25(62.5)	22(55.0)
HRT	27(60.0)	21(52.5)	22(55.0)	18(45.0)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.147	0.034	0.650	0.503
6. น้ำหนักตัวเพิ่ม [#]				
OC	8(20.0)	10(25.0)	17(42.5)	18(45.0)
HRT	13(32.5)	13(33.5)	13(32.5)	18(45.0)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	0.310	0.622	0.489	1.000
7. ปวดศีรษะ				
OC	13(32.5)	18(45.0)	21(52.5)	17(42.5)
HRT	12(30.0)	13(32.5)	24(60.0)	21(52.5)
ค่า P ระหว่างกลุ่ม	1.000	0.359	0.652	0.502

OC = oral contraceptive, HRT = hormone replacement therapy

นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวนอาสาสมัครที่เกิดอาการข้างเคียง ตัวเลขในวงเล็บเป็นเปอร์เซ็นต์

* หมายความว่ารวมถึง การมีระดูมาบ่อยไม่สม่ำเสมอ, และ/หรือเลือดออกกะปริดกะปรอยกลางรอบเดือน

น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา(ที่เดือน 0)



รูปที่ 13 แผนภูมิแสดงจำนวนอาสาสมัครที่ยังคงตรวจติดตามในเดือนต่างๆ ที่นัดหมาย

- * ออกจากการศึกษา 9 คน เนื่องจากมีไข้ขึ้น (2คน), กลัวเป็นมะเร็งเต้านม (1คน), แพ้ยาล (1คน), ปวดศีรษะช่วงเว้า (1คน), เกิด Discoid lupus erythematosus (1คน), ปวดกระดูก (1คน), คัดเต้านม (1คน), ไม่ใช่เหตุผลทางการแพทย์ (1คน)
- ** ออกจากการศึกษา 6 คน เนื่องจากพบเนื้องอกมดลูกและระยะผิดปกติ (2คน), ระดูมามาก (1คน), ปวดกระดูก (1คน), มีอาการซึมเศร้า (1คน), ปวดศีรษะ (1คน)
- *** ออกจากการศึกษา 3 คน เนื่องจากผ่าตัดในในถุงน้ำดี (1คน), กระดูกอกที่บริเวณ นิ้วหัวแม่มือ (1คน), ไม่มาตามนัดและติดตามไม่ได้ (1คน)
- # ออกจากการศึกษา 4 คน เนื่องจากไม่ได้ทานยาตามที่กำหนด (1คน), แพ้ยาล (1คน), คัดเต้านม (1คน), ไม่มาตามนัดและติดตามไม่ได้ (1คน)
- ## ออกจากการศึกษา 1 คนเนื่องจากปวดศีรษะ (1คน)
- ### ออกจากการศึกษา 2 คนเนื่องจากกลัวเป็นมะเร็งเต้านม (1คน), ไม่มาตามนัดและติดตามไม่ได้ (1คน)

การอภิปรายผล

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC และ HRT มีการเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกสันหลังส่วน Lumbar spine และกระดูกสะโพกส่วน Trochanteric, intertrochanteric และ Total hip อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งบ่งบอกถึงผลของ OC และ HRT ที่มีต่อทั้งกระดูก Trabecular ที่พบได้มากในส่วนของ Spine และ กระดูก Cortical ที่พบได้มากในส่วนของกระดูกสะโพก⁵⁸ ขณะเดียวกันก็มีการลดลงของดัชนีการสร้างและสลายกระดูก (Biochemical markers of bone turnover) ซึ่งบ่งบอกถึงอัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกที่ลดลง อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าเฉพาะในกลุ่ม OC มีการเพิ่มขึ้นของเนื้อกระดูกในส่วน Femoral neck และ Ward triangle อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อดูภาพรวมแล้วจะเห็นว่า OC มีผลต่อการเพิ่มเนื้อกระดูก (เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง)มากกว่า HRT ถึงแม้จะพบความแตกต่างทางสถิติเฉพาะในส่วน Lumbar spine, femoral neck และ Ward triangle ก็ตาม ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจาก Estrogen ที่เป็นองค์ประกอบใน OC เป็นชนิดสังเคราะห์ (Ethinyl estradiol) ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่า Estrogen ที่เป็นองค์ประกอบใน HRT ที่เป็นชนิดธรรมชาติ (Conjugated equine estrogen)⁵⁹ นอกจากนี้จะเห็นได้จากการศึกษาที่ว่าผลของ Estrogen ต่อกระดูกที่มีสัดส่วนของ Trabecular/cortical ที่มากกว่าเช่นในส่วนของ Lumbar spine ปรากฏผลให้เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนกว่ากระดูกที่มีสัดส่วนของ Trabecular/cortical ที่น้อยกว่า เช่น ในส่วนของกระดูกสะโพก เนื่องจากกระดูกส่วน Trabecular จะมีการหมุนเวียนในการสร้างและสลายกระดูกที่เร็วกว่ากระดูกส่วน Cortical เมื่อพิจารณาถึงอัตราการเพิ่มของเนื้อกระดูกในการศึกษานี้จะพบว่า เปอร์เซ็นต์การเพิ่มขึ้นจะสูงในปีแรก และชะลออัตราการเพิ่มในปีที่สอง ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Parfitt⁶⁰ ที่พบว่ายาในกลุ่ม Antiresorptive เช่น Estrogen สามารถเพิ่มเนื้อกระดูกได้ใน 2-3 ปีแรก หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก เนื่องจากยาในกลุ่ม Antiresorptive จะลดการหมุนเวียนของการสลายและการสร้างเนื้อกระดูก (Remodeling cycle) ทำให้ตำแหน่งที่มีการสลายกระดูก (Remodeling site) ลดลง และทำให้ปริมาณกระดูกที่ถูกสลาย (Remodeling space) ลดลงด้วยเช่นกัน ในขณะที่การสร้างกระดูกยังคงดำเนินต่อไปอีกระยะหนึ่ง จึงทำให้เนื้อกระดูกเพิ่มขึ้นได้ ทั้งนี้ยาในกลุ่ม Antiresorptive จะลดอัตราการสลายกระดูกในเวลาไม่กี่สัปดาห์ที่เริ่มใช้ยา แต่จะลดอัตราการสร้างเนื้อกระดูกในเวลาเป็นเดือน⁶¹ สำหรับ HRT ที่ใช้ในการศึกษานี้พบว่าสามารถเพิ่มเนื้อกระดูกในส่วนต่างๆ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นกระดูกสะโพกส่วน Femoral neck และ Ward triangle โดยเฉพาะในส่วน Femoral neck พบว่าเนื้อกระดูกในเดือนที่ 24 กลับลดลงต่ำกว่าเมื่อก่อนเริ่มการศึกษาย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตรงกับการศึกษา PEPI (Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions Trial)⁶² ซึ่งเป็น Multicenter, randomized placebo-controlled double-blind study ศึกษาในสตรี 875 รายที่หมดประจำเดือนไม่เกิน 10 ปี ติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่าการใช้ Conjugated equine estrogen ในขนาด 0.625 มิลลิกรัม เช่นเดียวกับในการศึกษานี้ ไม่ว่าจะใช้ร่วมกับ Progestin หรือไม่ก็ตาม จะยังคงมีการสูญเสียกระดูกในส่วนสะโพกถึงร้อยละ 10 ของประชากรที่ศึกษา ถึงแม้จะใช้ยาอย่างถูกต้องก็ตาม แสดงให้เห็นว่าเนื้อกระดูกในตำแหน่ง Femur อาจจะไม่ตอบสนองต่อการใช้ HRT ในขนาดมาตรฐาน

ฐานเมื่อใช้ไปเป็นระยะเวลานาน จากฤทธิ์ของ OC ที่มากกว่า HRT ในการศึกษา OC จึงอาจเป็นยาที่เหมาะสมจะนำมาใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในรายที่มีการหมุนเวียนในการสลายและสร้างกระดูกอย่างรวดเร็ว (Rapid bone turnover / fast loser) หรือในรายที่เป็นโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) อยู่แล้ว

สำหรับเรื่องของโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (Coronary disease) นั้น พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมากกว่า 200 ชนิด อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด 3 ประการ คือ 1) การมีไขมันในเลือดที่ผิดปกติ 2) ความดันโลหิตสูง 3) การสูบบุหรี่ ปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสำคัญรองลงมาได้แก่เบาหวานและภาวะการแข็งตัวของเลือดเร็วผิดปกติ⁶³ ในการศึกษานี้ได้คัดเลือกอาสาสมัครที่ไม่มี ความดันโลหิตสูงแต่แรกเริ่ม ไม่ได้สูบบุหรี่ ไม่ได้เป็นเบาหวาน หรือมีการแข็งตัวของเลือดเร็วผิดปกติ เพื่อต้องการดูผลของ OC และ HRT ต่อการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือด, ความดันโลหิต, น้ำตาลในเลือด และการแข็งตัวของเลือดในสตรีวัยหมดระดูที่มีสุขภาพปกติ ผลการศึกษาพบว่า อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีระดับ Total cholesterol และ LDL cholesterol ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 12 และ 24 ใกล้เคียงกัน ถึงแม้ดูเหมือนว่ากลุ่ม OC จะมีผลมากกว่า แต่ก็ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าเปอร์เซ็นต์การลดลงของไขมันทั้งสองตัวในเดือนที่ 24 ไม่ได้แตกต่างไปจากเดือนที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญ แสดงให้เห็นว่าการใช้ OC หรือ HRT จะช่วยลดไขมันทั้งสองชนิดลงได้จนถึงจุดหนึ่งหลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไม่มาก อย่างไรก็ตามพบว่า OC มีผลในการลดไขมันทั้งสองชนิดอย่างรวดเร็วและชัดเจนตั้งแต่เดือนที่ 3 ในขณะที่ HRT จะมีผลที่ช้ากว่า และจะเห็นได้ชัดเจนในเดือนที่ 12⁶⁴ จากการศึกษาของ The Lipid Research Clinic Trial⁶⁵ พบว่าถ้า LDL cholesterol ลดลง 11% จะลดอุบัติการณ์ของ Coronary disease ได้ 19% ในการศึกษาพบว่า OC และ HRT ลด LDL cholesterol ได้ 25% และ 20% ตามลำดับ ซึ่งก็น่าจะบอกเป็นนัยถึงประโยชน์ของยาทั้งสองชนิดในการป้องกันโรคดังกล่าว ในการศึกษาไม่พบว่า OC และ HRT มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ HDL cholesterol ซึ่งเป็นปัจจัยป้องกันการเกิด coronary disease⁶⁶ ต่างจากการศึกษาของ Porcile และคณะ⁶⁷ ซึ่งใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย Ethinyl estradiol 20 ไมโครกรัม และ Desogestrel 150 ไมโครกรัม พบว่าระดับ HDL cholesterol เพิ่มขึ้นในเดือนที่ 6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Marsh และคณะ⁶⁸ ซึ่งใช้ 17 β estradiol 1 มิลลิกรัม ร่วมกับ Desogestrel 150 ไมโครกรัม เป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู กลับพบการลดลงของ HDL cholesterol ซึ่งผู้วิจัยให้เหตุผลว่าอาจเป็นเพราะ Desogestrel ยังมีผลของ Androgenic อยู่บ้าง เมื่อใช้ร่วมกับ Estrogen ชนิดธรรมชาติ ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่า Estrogen สังเคราะห์ที่ใช้ในยาเม็ดคุมกำเนิด จึงทำให้ผลทาง Androgenic ของ Desogestrel ปรากฏชัดขึ้น สำหรับความสัมพันธ์ของ Triglyceride กับ การเกิดโรค coronary disease ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่จะมาสนับสนุน แต่มีผู้ศึกษาพบว่า สตรีที่มีระดับ Triglyceride เกินกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ร่วมกับระดับ HDL cholesterol ต่ำกว่า 50 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด Coronary disease⁶⁹ ในการศึกษาพบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC มีระดับ Triglyceride เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเดือนที่ 12 และ 24 โดยระดับของ Triglyceride ในเดือนที่ 24 ไม่ได้สูงไปกว่าเดือนที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แสดงว่า OC อาจกระตุ้นให้ Triglyceride ขึ้นสูงถึงระดับหนึ่งจากนั้นจะเริ่มคงที่ แต่ทั้ง Triglyceride และ HDL cholesterol ก็ไม่ได้เปลี่ยนแปลงจนถึงระดับที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด Coronary disease ดังที่กล่าวไว้ อย่างน้อยก็ในระยะเวลา 24 เดือนที่ทำการศึกษา

ผลของ Estrogen ในการป้องกัน Coronary disease ไม่ได้มีกลไกผ่านทางไขมันประการเดียว⁷⁰ ยังอาศัยกลไกอื่นๆ อีกมากมาย เช่น การที่พบว่า Ethinyl estradiol ใน OC จะมีผลป้องกันโดยตรงต่อผนังหลอดเลือด⁷¹ ในการศึกษาที่พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีระดับ Fasting plasma glucose และความดันโลหิตทั้ง Systolic และ Diastolic ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของการศึกษาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (Coagulation profile) ผู้วิจัยใช้ Prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) และ Fibrinogen เป็นตัวชี้วัด เนื่องจากในทางคลินิกไม่พบว่ามี การทดสอบอันใดที่จะใช้บอกภาวะ Hypercoagulation ได้อย่างน่าเชื่อถือ⁷² ส่วนใหญ่เป็นเพียงการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกแต่อย่างใด ผู้วิจัยเลือกใช้ PT และ PTT เนื่องจาก PT สะท้อนถึงกระบวนการแข็งตัวของเลือดผ่านทาง Extrinsic pathway ในขณะที่ PTT สะท้อนถึงกระบวนการผ่านทาง Intrinsic pathway ถ้า PT และ PTT ล้นลงก็มักจะบ่งบอกได้ว่าการแข็งตัวของเลือดเร็วขึ้น⁷³ ส่วนระดับของ Fibrinogen นั้นพบว่าเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁷⁴ ในการศึกษาถึงแม้จะพบว่าการล้นลงของ PT และ PTT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จำนวนวินาทีที่ลดลงเพียงเล็กน้อยในการศึกษาไม่ได้มีความหมายในทางคลินิกแต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่าผลของ OC และ HRT ต่อการเปลี่ยนแปลงของ PT และ PTT ทางห้องปฏิบัติการมีน้อยมากถึงแม้จะติดตามเป็นระยะเวลา 24 เดือนก็ตาม สำหรับผลต่อ Fibrinogen ก็ไม่ได้พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามอาจเป็นผลมาจากขนาดตัวอย่างที่น้อยเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย การศึกษานี้ตรงกับของ Sharigil⁴⁵ ซึ่งใช้ Triphasic OC เป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) เพื่อคุมกำเนิดและรักษาอาการของวัยหมดระดู โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแต่อย่างใด Speroff และ DeCherney⁷⁵ ได้พบทวนงานวิจัยต่างๆ เกี่ยวกับ OC รุ่นใหม่ที่ประกอบด้วย Desogestrel, gestodene หรือ Norgestimate ต่อการแข็งตัวของเลือด พบว่ามีผลต่อการแข็งตัวของเลือดน้อยมาก ซึ่งจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด Thrombosis ต่ำมากในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับผลของ OC ต่อการแข็งตัวของเลือดควร จะศึกษาในด้าน Fibrinolysis ด้วยเพื่อความสมบูรณ์ของงานวิจัย

สำหรับผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Serum hormone พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม มีการลดลงของ Follicle stimulating hormone (FSH) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในเดือนที่ 3, 6 และ 12 โดยพบว่า FSH ในกลุ่ม OC ลดลงมากกว่าในกลุ่ม HRT อย่างมีนัยสำคัญซึ่งก็เนื่องจากฤทธิ์ของ Estrogen สังเคราะห์ใน OC ที่แรงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Estrogen ชนิดธรรมชาติ ใน HRT⁵⁹ ส่วนระดับ Estradiol (E_2) พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม HRT มีระดับ E_2 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในขณะที่ระดับ E_2 ในกลุ่ม OC ไม่เปลี่ยนแปลง ทั้งนี้เนื่องจากการตรวจหาระดับของ Estradiol ในเลือด ไม่ได้ตรวจหาระดับ Ethinyl

estradiol จึงไม่พบระดับ E_2 เพิ่มขึ้นในกลุ่ม OC อย่างไรก็ตามจากผลของ OC ต่อการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ก็เป็นการยืนยันว่า Ethinyl estradiol ใน OC มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ใกล้เคียงกับ Estradiol ที่พบในร่างกายถึงแม้ระดับ Estradiol จะไม่ได้เพิ่มขึ้นก็ตาม

สำหรับผลอื่นๆ ที่พบร่วมด้วยจากการศึกษานี้ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (Body mass index, BMI) ที่พบสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในอาสาสมัครกลุ่ม OC ถึงแม้จะพบว่าการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยแต่ก็แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่ม HRT ไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของ Liver enzyme (SGOT และ SGPT) ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มแต่อย่างใด แต่พบว่าการลดลงของระดับ Hemoglobin ในอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะไม่มากก็ตาม (น้อยกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร) ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มกลับมามีระดูใหม่ หลังจากที่ถูกคุมกำเนิดมานาน ทำให้กลับมาเสียเลือดใหม่เหมือนในวัยเจริญพันธุ์

ในการศึกษานี้พบว่าอาสาสมัครในกลุ่ม OC ออกจากการศึกษามากกว่ากลุ่ม HRT ส่วนใหญ่เนื่องจากมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา มีอยู่หนึ่งรายที่เกิด Discoid lupus erythematosus ทั้งที่ไม่มีประวัติของโรคนี้มาก่อน ซึ่งมีรายงานพบในผู้ที่มึนเมาจะมีเกิด Lupus อยู่แล้ว (Lupus diathesis) การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี Estrogen เป็นส่วนประกอบสามารถกระตุ้นให้โรคที่ซ่อนเร้นเปิดเผยออกมาได้^{76,77}

การศึกษาในครั้งนี้ พบว่ามีผู้ที่ออกจากการศึกษา ก่อนครบกำหนดค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอาสาสมัครในกลุ่ม OC ส่วนใหญ่เนื่องจากอาการข้างเคียงจากยาและเหตุผลอื่นๆ ที่มีใช้เป็นผลจากยาโดยตรง ดังนั้นเมื่อครบ 24 เดือน ขนาดตัวอย่างที่เหลืออยู่ในแต่ละกลุ่มอาจมี power ไม่มากพอที่จะบอกความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาเห็นได้ว่า ในแง่ของประสิทธิภาพ เช่นการป้องกันการสูญเสียกระดูก การเปลี่ยนแปลงของไขมัน ความดันโลหิต และระดับน้ำตาลในเลือด กลุ่ม OC จะมีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า ถึงแม้ว่าจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะบางตัวแปรก็ตาม เช่น ความหนาแน่นของกระดูกส่วน Lumbar spine (L1-L4) ที่ 24 เดือน, Femoral neck ที่ 12 และ 24 เดือน, Ward triangle ที่ 12 เดือน, Serum osteocalcin ที่ 3, 6 และ 12 เดือน เป็นต้น ในส่วนของตัวแปรที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มก็อาจจะเป็นผลมาจากขนาดตัวอย่างที่ไม่มากพอที่จะบอกความแตกต่าง แต่จะเห็นได้ว่ากลุ่ม OC มีแนวโน้มในด้านของประสิทธิภาพที่ดีกว่ากลุ่ม HRT และจากสมมติฐานการวิจัยที่เชื่อว่ายาทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกัน น่าจะนำมาใช้ทดแทนกันได้ เมื่อพิจารณาในแง่ของประสิทธิภาพ ขนาดตัวอย่างที่น้อยลงเมื่อ 24 เดือน จึงไม่น่าจะมีผลกระทบในประเด็นที่ว่า OC จะมีผลต่อการป้องกันรักษาที่ดีกว่า HRT อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาในเรื่องของความปลอดภัย เช่นผลต่อการแข็งตัวของเลือด หรืออาการข้างเคียง ขนาดตัวอย่างที่น้อยลง ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าผลข้างเคียงที่พบจะไม่แตกต่างกันจริงถ้ามีขนาดตัวอย่างมากขึ้น จึงควรติดตามผลการศึกษาในวงกว้างต่อไป

กล่าวโดยสรุป คณะผู้วิจัยได้ศึกษาการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดซึ่งมีราคาถูกลงและใช้อย่างแพร่หลายในสตรีวัยเจริญพันธุ์ และมีรายงานการใช้ในสตรีวัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) โดยเปรียบเทียบกับฮอร์โมนทดแทนที่ใช้เป็นมาตรฐานในการป้องกันและรักษาปัญหาในวัยหมดระดู ผู้วิจัยได้ศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง หมดระดูมาไม่เกิน 5 ปี ซึ่งเป็นระยะที่มีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็ว⁴⁷ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายามีดคุมกำเนิดสามารถเพิ่มเนื้อกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพก มีผลต่อไขมัน และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค Coronary disease ในทางที่จะช่วยป้องกันการเกิดโรคดังกล่าว ใกล้เคียงกับฮอร์โมนทดแทนมาตรฐาน อย่างไรก็ตาม พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดออกจากการศึกษา มากกว่ากลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนเนื่องจากอาการข้างเคียงที่พบได้มากกว่า ซึ่งอาจเป็นผลจากฤทธิ์ของ Estrogen สั้นกระว่าที่แรงกว่า จึงมีประสิทธิภาพของยาและอาการข้างเคียงที่ชัดเจนกว่า ดังนั้นยาเม็ดคุมกำเนิดจึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในการจะนำมาใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดระดู โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีกระดูกบางมากหรือมีการสลายกระดูกที่รวดเร็ว แต่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดในสตรีที่มีข้อห้ามต่อการใช้ฮอร์โมน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะหลอดเลือดดำแข็งตัวง่าย (Venous thrombosis) และควรหลีกเลี่ยงที่จะใช้ในรายที่มีประวัติการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ฮอร์โมน หรือมีอาการข้างเคียงของฮอร์โมน Estrogen ในขณะตั้งครรภ์ การจะนำผลการศึกษานี้ไปใช้ในทางเวชปฏิบัติ พึงระมัดระวังเป็นอย่างยิ่งที่จะนำไปใช้ในสตรีที่อยู่นอกเหนือเกณฑ์การคัดเลือกในงานวิจัยนี้ ซึ่งควรจะติดตามผลการศึกษาในระยะยาว และผลการศึกษาในสตรีกลุ่มอื่นๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Conquering Suffering Enriching Humanity. WHO, Geneva 1997.
2. Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat M, Poomsuwan P, Dusitsin N. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitas* 1993; 17: 63-71.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series. WHO, Geneva 1994: 1-101.
4. Taechakraichana N, Angkawanich P, Panyakhamlerd K, Limpaphayom K. Postmenopausal osteoporosis : what is the real magnitude of the problem in Thai population? *J Med Assoc Thai* 1998; 81: 397-401.
5. Taechakraichana N, Panyakhamlerd K, Pasatrat S, Limpaphayom K. Prevalence of abnormal lipid profiles in early postmenopausal women. *Chula Med J* 1997; 41: 181-90.
6. Taechakraichana N, Pasatrat S, Ninlagarn T, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Limpaphayom K. Dyslipidemia among healthy postmenopausal Thai women. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 895-9.
7. Sukwatana P, Meekhangvan J, Tamrongterakul T, Tanapat Y, Asavarait S, Boonjitrpimon P. Menopausal symptoms among Thai women in Bangkok *Maturitas* 1991; 13: 217-28.
8. Chirawatkul S, Manderson L. Perceptions of menopause in northeast Thailand : contested meaning and practice. *Soc Sci Med* 1994; 39: 1545-54.
9. Chaikittisilpa S, Limpaphayom K, Chompootweep S, Taechakraichana N. Symptoms and problems of menopausal women in Klong Toey slum. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 257-61.
10. Taechakraichana N, Na Nakornpanom P, Limpaphayom K. Climacteric complaint of paramedical personnel. *J Med Assoc Thai* 1997; 80: 297-301.
11. Asian Osteoporosis Study Group. Incidence of hip fracture in Chiang Mai, Thailand. Presented at the Annual Meeting of The Royal College of Orthopedics of Thailand 1999.
12. Villa MC, Melson L. Ethnicity and skeletal health, In : Marcus R, ed. *Osteoporosis*. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1994: 125-45.
13. Limpaphayom K, Taechakraichana N, Poshyachinda M, Jaisamrarn U. Effect of hormonal replacement therapy on bone changes in Thai menopausal women : a preliminary reports. *Chula Med J* 1994; 38: 679-87.

14. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U. Hormone replacement therapy and lipid metabolism in Thai menopausal women. Chula Med J 1995; 39: 97-105.
15. Limpaphayom K, Taechakraichana N, Poshyachinda M, Jaisamrarn U. Bone changes in postmenopausal Thai women with or without hormonal replacement therapy. J Med Assoc Thai 1995; 78: 573-7.
16. Limpaphayom K , Taechakraichana N, Jaisamrarn U. Hormonal replacement and lipid changes in postmenopausal women. J Med Assoc Thai 1996; 79: 10-5.
17. Panyakhamlerd K, Limpaphayom K, Taechakraichana N. The effectiveness of hormone in relieving menopausal symptoms. J Med Assoc Thai 1996; 79: 273-7.
18. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U, Poshyachinda M. Prevention of rapid trabecular bone loss in women undergoing bilateral oophorectomy. Thai J Obstet Gynaecol 1996; 8: 221-5.
19. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U, Poshyachinda M. Bone loss in oophorectomized Thai women. J Med Assoc Thai 1997; 80: 384-9.
20. Taechakraichana N, Intraragsakul A, Panyakhamlerd K, Numchaisrika P, Limpaphayom K. Estradiol and Follicle - stimulating hormone levels in oophorectomized women using vaginal estrogen. J Med Assoc Thai 1997; 80: 626-30.
21. Taechakraichana N, Udompongglukkana S, Panyakhamlerd K, Leepipatpaibul S, Limpaphayom K. Estradiol and follicle-stimulating hormone levels in oophorectomized women applying percutaneous 17β -estradiol over the medial surface of the left arm. J Med Assoc Thai 1999; 82: 115-9.
22. Stenchever MA. Risks of oral contraceptive use in women over 35. J Reprod Med 1993; 38 (Suppl): 1030-5.
23. Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. Further analysis of mortality in oral contraceptive users. Lancet 1981; i : 541-6.
24. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women : evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive study. BMJ 1989; 298: 165-8.
25. Chez RA. The new progestins. In : Shoupe D, Haseltine FP. Contraception. New York: Springer-Verlag, 1993: 60-5.

26. Archer DF. Clinical and metabolic features of desogestrel: a new oral contraceptive preparation. *Am J obstet Gynecol* 1994; 170: 1550-5.
27. Norris LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progestogen type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 261-7.
28. Bertina RM, Rosendaal FR. Venous thrombosis-the interaction of genes and environment. *N Eng J Med* 1998; 338: 1840-1.
29. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-4.
30. Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, Samama M, Conard J, et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1997; 89: 397-402.
31. Spellacy WN. Oral contraceptives effect on glucose metabolism. In : Shoupe D, Haseltine FP. *Contraception*. New York: Springer-Varlag, 1993: 25-33.
32. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257: 796-800.
33. Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS, et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982; 247: 3210-2.
34. Willett WC, Bain C, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. Oral contraceptives and the risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981; 48: 1684-7.
35. The Cancer and Steroid Hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Eng J Med* 1987; 316: 650-5.
36. Vessey MP, McPherson K, villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer : latest findings in a large cohort study. *Br J cancer* 1989; 59: 613-7.
37. Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
38. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause – boom or bane? *Med J Aust* 1988 ; 18: 213-4.

39. Dupont WD, Page DL. Menopausal oestrogen replacement therapy and breast cancer. Arch Intern Med 1991; 151: 67-72.
40. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of oestrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 1991; 265: 1985-90.
41. Sillero-arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Canteras R, Burno-Cavanillas A, Galvez-vargas R. Menopausal hormonal replacement therapy and breast cancer: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1992; 79: 286-94.
42. 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; 350: 1047-59.
43. Barrett-Connor E. Postmenopausal oestrogen and the risk of breast cancer. Proceedings of the Novo Nordisk International Symposium. Copenhagen, Denmark. September 4th -5th, 1992: 11-19.
44. Kaeser L. Reconsidering the age limits on pill use. Fam Plann Perspect 1989; 21: 273-4.
45. Shargil AA. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study. Int J Fertil 1985; 30: 15-28.
46. DeCherney A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. J Repod Med 1993; 38(Suppl): 1007-14.
47. DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. Am J obstet Gynecol 1996; 174: 15-20.
48. Gambacciani M, Spinetti A, Coppagli R, Taponeco F, Maffei S, Piaggese L, et al. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose contraceptive preparation : effects on bone mineral density and metabolism. Maturitas 1994; 19: 125-131.
49. Consensus Development Conference : Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. Hong Kong, 2 April 1993.
50. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development : Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. N Eng J Med 1986; 315: 405-11.

51. Rosenquist C, Bonde M, Fledelius C, Qvist P. A simple enzyme-linked immunosorbent assay of human osteocalcin. *Clin Chem* 1994; 40: 1258-64.
52. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 1994; 40: 2022-5.
53. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-5.
54. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28: 2077-80.
55. Warnick GR, Nguyen T, Albers AA. Comparison of improved precipitation methods for quantification of high density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1985; 31: 217-22.
56. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
57. Ellis BC, Stransky A. A quick and accurate method for the determination of fibrinogen in plasma. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 477-88.
58. Kanis JA. Textbook of Osteoporosis. 1st edition. Oxford : Blackwell Science, 1996: 71-105.
59. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-8.
60. Parfitt AM. Morphologic basis of bone mineral measurements: transient and steady state effects of treatment in osteoporosis. *Miner Electrolyte Metab* 1980; 4: 273-87.
61. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 736-46.
62. The PEPI Trial Investigators. Effects of hormone therapy on bone mineral density : Results from the postmenopausal estrogen/progestin Interventions Trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
63. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl): 1S-9S.
64. Taechakraichana N, Limpaphayom K, Ninlagarn T, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Dusitsin N. A randomized trial of oral contraceptive and hormone replacement therapy on bone mineral density and coronary disease risk factors in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999 (in press)

65. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984; 251: 365-74.
66. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski VA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. Am Heart J 1988; 115: 954-63.
67. Porcile A, Gallardo E, Onetto P, Schachter D. Very low estrogen-desogestrel contraceptive in perimenopausal hormonal replacement. Maturitas 1994; 18: 93-103.
68. Marsh MS, Crock D, Whitcroft SI, Worthington M, Whitehead MI, Stevenson JC. Effect of continuous combined estrogen and desogestrel hormone replacement therapy on serum lipids and lipoproteins. Obstet Gynecol 1994; 83: 19-23.
69. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease-The Framingham heart study. Can J Cardiol 1988; 4(Suppl) : 5A-10A.
70. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women : Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 75: 1102-9.
71. Sarrel PM. Ovarian hormones and the circulation. Maturitas 1990; 12: 287-98.
72. Mammen EF. Oral contraceptives and blood coagulation : A critical review. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 781-90.
73. Notelovitz M. Oral contraceptives: Effects on hemostasis. In : Shoupe D, Haseltine FP, eds. Contraception. New York : Springer-Verlag, 1993: 42-59.
74. Kelleher CC. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives and abnormalities of the hemostasis system : Relation to the development of cardiovascular disease. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 392-5.
75. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The advisory Board for the New Progestins. Obstet Gynecol 1993; 81: 1034-47.
76. Travers RL, Hughes GR. Oral contraceptive therapy and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1978; 5: 448-51.
77. Garovich M, Agudelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1980; 23: 1396-8.