



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：藥劑部

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

創刊：94年3月15日

101年8月第90期

地址：臺北市大同區鄭州路145號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

本期專題

1. 淺談荷爾蒙替代療法(Hormone replacement therapy)－
極具爭議的現況
2. 藥物安全資訊

淺談荷爾蒙替代療法(Hormone replacement therapy)－ 極具爭議的現況

撰稿：陳品君藥師；校稿：吳淑娟科主任

壹、前言

自1970年代初期開始，荷爾蒙替代療法 (Hormone replacement therapy, HRT) 被廣泛運用於治療或緩解有更年期症狀不適的婦女，甚至被認為有預防慢性疾病及提升生活品質的功能。¹ 但2002年，一篇發表在JAMA的研究報告－Women's Health Initiative (WHI)揭露了HRT可能的風險與爭議，這個由美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 所主持的大規模隨機試驗 (Randomized Controlled Trial, RCT) 原本預期8年，卻因結果傾向於風險端，在進行5.2年時就宣佈部分群組提早結束；一時之間，原本被視為能延長女性生命且改善生活的仙丹妙藥，自此蒙灰。² 但之後亦有許多學者提出異議，指出WHI進行的試驗方法有瑕疵，之後幾年陸續有其他試驗結果報告出爐，對WHI所完成的結論，有些是支持，也有些是有異議。WHI發表的報告至今已有10年，筆者以一篇2012年發表在British Medical Journal (BMJ) 期刊上的臨床指引為骨幹，¹¹ 整合相關文章，提供臨床工作者及社會大眾使用HRT時參考。

貳、更年期症候群 (Post Menstrual Syndrome, PMS)

更年期是一個正常女性的生理現象，源自於卵巢功能逐漸衰退至不具功能的過渡期，通常發生在46-55歲的女性，在國外平均約51歲，台灣則約49歲。約有四成女性在歷經此階段時，產生的不適症狀，常見的症狀包括有身體異常發熱、盜汗、頭暈、心悸、憂鬱或失落感、失眠、疲倦等，這些症狀通稱為更年期症候群 (Post Menstrual Syndrome, PMS)。⁴

參、簡介荷爾蒙替代療法 (Hormone replacement therapy, HRT)

一、何謂荷爾蒙替代療法

HRT是指利用雌激素 (estrogen) 緩解PMS症狀的療法，仍保有子宮的婦女亦可同時併用黃體素 (progestogen) 以降低子宮內膜病變風險。使用的雌激素包含有estradiol, oestradiol 17 β , estrone或conjugated estrogen，以及各式各樣的黃體素，以及一個名為tibolone的合成固醇類藥品。目前使用的途徑有口服、經陰道吸收或經皮吸收，而黃體素亦有子宮內投藥系統的設計。

本類療法，依照使用方式可分為以下三種使用次序，本文以最常用的口服藥品為例：

- (一) 週期療法 (Cyclic therapy)：每月使用雌激素21天，後10天加上黃體素，之後停藥5~7天，此種療程會可能會產生假性月經。
- (二) 系列性療法 (Sequential therapy)：嚴格說來，算是週期療法的一種。是指雌激素不間斷地使用，但每月仍固定給予幾天的黃體素，較不會有雌激素濃度的變化，但亦可能有假性月經產生。
- (三) 連續療法 (Continuous therapy)：雌激素與黃體素每天合併使用，方便且也較不會有週期性的月經。

二、HRT的功效

HRT目前在更年期症候群中，主要的效用是緩解血管性症候群 (vasomotor symptoms)，其症狀包含熱潮紅、盜汗。報告指出，約有80%婦女在停經前後發生，並有20%左右為嚴重者，延續時間平均為4年，但也有長達12年之久的案例。⁵ 此外，大型的隨機控制試驗 (randomized control trial, RCT) 亦證實HRT可降低骨折風險、減少陰道乾澀與性交不適，可能有幫助睡眠、減少肌肉酸痛、提高生活品質的功效。WHI及Nurses' Health的研究皆顯示，若婦女在50~59歲，或在停經10年內使用HRT，對血管性症候群、減少陰道乾澀、降低骨折有絕對的益處。

三、臨床適應症

開始使用本類藥物的時機最好不要離停經年齡太久，一般不建議超過60歲以上才開始使用。根據當前的證據，HRT首要還是用來緩解血管性症候群，只適用在停經前後且無相關禁

忌症的婦女，並需在使用前進行個別化的風險與益處評估。若是用在早發性停經的婦女（停經年齡<45歲），可作為骨質保護及治療血管性症候群，直到50歲。

HRT已被證實可降低骨折風險，但若只單為降低骨質疏鬆症的風險並不建議使用HRT。另外HRT可能對情緒及性慾有改善的作用，但亦不列為首要適應症。此外若只有陰道症狀，建議使用局部性的雌激素即可。

肆、荷爾蒙替代療法的安全性與風險

荷爾蒙替代療法的安全性與風險，是HRT最令學界爭論不休的問題。目前大多認為在停經5年內使用HRT是安全有效的。假使超過5年呢？近年來並無大型RCT的研究族群是50-59歲或停經10年內的女性，故目前有關於此族群的安全性及風險資料都是來自於WHI研究中的子群組。而WHI研究試驗常被質疑使用的藥品，雌激素皆為口服的conjugated estrogen

（Premarin）、黃體素為口服的medroxyprogesterone acetate，因此若是使用別種藥品或其他使用途徑，無法確認結果是否會類似。在目前沒有一致的結論下，僅能確定HRT的風險會隨著年齡增加而升高，也會因病人當下的健康狀況改變而變化。

使用HRT會產生的風險，主要為血管阻塞性疾病（靜脈血栓、肺栓塞）、中風、心血管疾病、乳癌、子宮內膜癌等，以下為常見的幾種。

一、血管阻塞的風險

目前僅能證實在較年輕（<60歲）的健康停經婦女族群裡，血栓疾病的絕對風險與死亡率相當低。然而口服的HRT（包含單獨使用雌激素或合併使用黃體素）皆會增加靜脈栓塞、肺栓塞和中風的風險，而促成這些疾病亦有其他的風險因子，如：年齡增加、肥胖、有血栓疾病的病史、抽煙及癱瘓。故需特別考量在病人有其他共併症（comorbidity）同時存在時，使用HRT的適當性。

在最近一個系統性回顧報告裡發現，經皮吸收的HRT似乎不會增加靜脈血栓風險，⁶另一個大型前瞻性的研究中，在低風險族群中使用低劑量（estradiol: ≤ 1.5 mg oral, or ≤ 50 μ g transdermal）的雌激素，不會增加靜脈栓塞的發生率。⁷在目前臨床上仍將有或曾有血栓疾病作為絕對禁忌症，但如果需用藥在有其他共併症的病人時，經皮吸收的劑型和低劑量的HRT值得被推薦。

二、中風的風險

研究的結論是顯示HRT確實會增加中風的風險，且此風險是會隨著年齡增加而上升。目前臨床建議若有中風風險的婦女須避免使用HRT。

三、心血管疾病的風險

目前HRT在心血管疾病的關聯有待商榷，因為使用HRT的時機與時間長短，和婦女本身可能潛在的風險因子，都有可能影響到研究結果。能確定的是，在較年輕的停經女性（年齡在50~59歲），在統計學上，心血管風險沒有顯著性增加。在一個大型研究的子群分析顯示，

若在較年輕的停經女性開始使用HRT，可能對心血管健康有正面的效果，但這個『時機假說（timing hypothesis）』目前未被證實。⁸ 而對於從50歲左右就開始使用HRT，持續超過60歲以上的女性，心血管風險目前仍是未知數。

四、乳癌的風險

（一）併用的HRT（雌激素合併使用黃體素的HRT）

目前確信併用黃體素與雌激素的HRT將提高乳癌發生率或死亡率。WHI研究中，經過4-5年的使用，此種HRT可能增加乳癌風險為每年每萬名婦女有8人會發生，這相當於約增加0.1%乳癌風險。² 合併的HRT亦會增加乳房X光攝影（mammogram）密度異常的機率。因此，為確保用藥安全性，建議對乳房的風險評估，在停藥後三年內都需監測。³

（二）只使用雌激素的HRT

WHI研究在這個子群裡的結果是有爭議的，在子宮已摘除的婦女使用單獨雌激素平均7.1年後，HRT並未造成乳癌風險的增加；² 且多數的觀察報告中，在使用5年內也是沒有風險的增加。⁹ 但一個大型的觀察研究中顯示，在超過5年的使用後，乳癌的風險增加。¹⁰ 唯一能肯定的是，併用黃體素的HRT在增加乳癌風險方面是高於單用雌激素的HRT。

五、子宮內膜癌的風險

因為雌激素本身就有使子宮內膜增生的作用，所以仍有完好子宮的女性在使用HRT時，都會建議合併使用黃體素來降低此風險。

伍、荷爾蒙療法在臨床實作

一、HRT避免使用的族群

目前學界並無統一的絕對禁忌症，但根據當前證據，可歸納以下三個族群是建議需避免或中斷使用HRT的：

1. 有乳癌的過去病史。
2. 曾經或現在有動脈或靜脈栓塞的高風險，包含曾中風或有心血管疾病。
3. 控制不良的高血壓。

而以下幾個族群需在謹慎評估下使用HRT：

1. 有不正常的陰道出血的婦女。
2. 肝功能異常的婦女。
3. 偏頭痛。
4. 有子宮內膜癌或卵巢癌的過去病史。
5. 有可能導致膽囊疾病的風險。

二、使用HRT必須有的考量與監測事項

(一) 在HRT開始之前

1. 使用的族群：可考量使用藥物在停經前後，且在心血管或血栓疾病低風險的婦女。
2. 更年期症狀的性質與嚴重程度：需考量其影響生活的程度、婦女的年紀及當前的健康狀況，以及她對於治療的期望為何。
3. 目前HRT是不具有任何預防或治療心血管疾病的效用。
4. 需告知患者任何心血管疾病中可能改變的風險因子，包含抽菸、喝酒、糖尿病和血壓控制。
5. 考量患者可能有的骨折風險。
6. 考量患者的精神狀況，包含焦慮或憂鬱症狀。
7. 單獨且個別地與患者討論風險與益處，確保其了解。
8. 確認患者的乳房及子宮頸檢查是最新且正常的，並無任何異常的陰道出血。

(二) 在開始使用HRT時

1. 在可以控制症狀之下，盡量使用最低劑量。
2. 還未停經但有症狀的婦女若無相關禁忌症，可使用複方口服避孕藥作治療。
3. 目前並無證據顯示口服藥品或經皮吸收藥品哪種比較好。
4. 單獨的雌激素補充只能使用在有進行子宮切除術的婦女上，而黃體素的補充僅是為了預防子宮內膜的病變，目前有觀察研究指出新型的黃體素可能有較低風險，但缺乏隨機研究證明。
5. 在停經前後的婦女可以考慮使用cyclic therapy的方式服藥，以減少不規則出血，對於已經停經1~2年且不希望有經血的婦女來說，continuous therapy是比較建議的服藥方式。

(三) 在使用HRT時需注意的事項

1. 監測藥物的效果（改善症狀的程度）。
2. 注意是否有乳腺疼痛或不規則的出血，但需區辨這可能是因降低雌激素而產生的反應。
3. 若在第一次使用HRT 6個月內有不定期的出血，不用太過擔心的。但須注意突發性或持續性的出血，也需排除是骨盆腔的疾病。
4. 如果服用了雌激素之後依然還有血管性症候群，需積極找出其他原因。

陸、結論

總結近10年來的研究結果，對HRT的使用越來越趨近保守，它在緩解更年期症狀上依舊是最快速且有效，但相對所帶來的風險亦不容小覷。當婦女決定使用HRT前，需要確定其是了解HRT相關的風險與益處，臨床工作者也需要關心推陳出新的醫療新知，能以綜觀的角度評估HRT的使用。

柒、參考資料

1. Elizabeth B-C. Fortnightly review: Hormone replacement therapy BMJ 1998; 317: 457-61
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-333.
3. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society, Menopause 2010; 17(2): 242-255
4. 林宇旋、張幸真、陳姿伶。台灣地區婦女更年期身心症狀盛行率及健康相關知識行為—民國91年國民健康促進知識態度與行為調查結果。台灣人口學會之「人口、家庭與國民健康政策回顧與展望」研討會論文，2002。
5. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2008; 23: 1507-13.
6. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. Eur Heart J 2008; 29: 2031-41.
7. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007; 113: 840-5.
8. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. Am J Med 2011; 142: 199-205.
9. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(7 suppl 1): s1-66.
10. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
11. Hickey M, Elliott J, Davison SL. Hormone replacement therapy. BMJ 2012; 344: e763

藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、歐洲 EMA 發佈 calcitonin 會增加致癌風險警告

歐洲 EMA (European Medicines Agency) 表示 calcitonin 長期用於治療骨質疏鬆症，會增加致癌風險，建議正在使用此藥針劑治療骨質疏鬆的病人，改用其他藥物治療。EMA 並表示此藥僅可用於最初核准的三種短期使用適應症：佩吉特氏病 (Paget's disease)、因突發性失能造成之急性骨質流失 (acute bone loss resulting from sudden immobilization)、癌症引起之高血鈣 (hypercalcemia caused by cancer)。若使用於因突發性失能造成之急性骨質流失，不得超過 4 週，用於佩吉特氏病則不得超過 3 週。

EMA 根據 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 委員會一項包含藥品公司的市場調查、上市後安全性監視、隨機控制試驗、2 項尚未核准之口服 calcitonin 的臨床試驗，以及數件癌症相關的試驗，綜合回溯調查結果數據發現，長期使用 calcitonin 後各種的癌症增加比率高於安慰劑，口服 calcitonin 增加約 0.7%，鼻噴劑增加約 2.4%。CHMP 因此認為 calcitonin 用於治療骨質疏鬆的風險高過效益，因此認為 calcitonin 應該下市。

目前院內使用之 calcitonin 有針劑劑型的 Calcinin, Miacalcic，以及鼻噴劑型的 Miacalcic, Calcinin，是否要停用本藥，目前衛生署及美國 FDA 尚未有更進一步的指示。

貳、參考資料

1. European Medicines Agency. Food and Drug Administration. Home. Regulatory. Human medicines. Referral procedures. Pending EC decision. Calcitonin. Available at http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Calcitonin/human_referral_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99 Accessed July, 2012.
2. Medscape. Calcitonin Linked to Cancer Risk, EMA Warns. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/767814?ssdmh=dm1.804292&src=nl_newsalert Accessed July, 2012.