Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 35 No 2 May - Aug 2025:202-213

เฟโซลิเนแทนต์: ยากลุ่มใหม่ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในภาวะวัยหมดประจำเดือน

Fezolinetant: A Novel Drug to Treat Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Caused by Menopause

ยุภา ชูช่วย[1], ภ.บ.
e-mail: kangyupa@gmail.com

Yupa Chuchuai[1], B.Sc. in Pharm.
e-mail: kangyupa@gmail.com

[1] กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

[1] Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

รับบทความ: *24 มกราคม 2568* ***แก้ไข:*** *24 กรกฎาคม 2568* ***ตอบรับ:*** *27 กรกฎาคม 2568*

บทคัดย่อ

เฟโซลิเนแทนต์ เป็นยาตัวแรกและตัวเดียวเท่านั้นในปัจจุบันของยากลุ่ม neurokinin 3 (NK3) receptor antagonists ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 12 พฤษภาคม พ.ศ. 2566 ในข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกมาก ที่เกิดจากภาวะหมดประจำเดือน แต่ถือเป็นยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมนตัวที่ 2 ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในข้อบ่งใช้นี้ เฟโซลิเนแทนต์ออกฤทธิ์ด้วยการเข้าไปจับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ NK3 receptors ในสมองส่วน hypothalamus และยับยั้งการทำงานของ NK3 receptors ในสมองส่วนนี้ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้ internal thermostat ของร่างกายมีการทำงานที่ผิดปกติ ส่งผลให้เกิดอาการร้อนวูบวาบตามลำตัว ใบหน้า แขน ขา และรวมถึงเหงื่อออกมากในเวลากลางคืน โดยขนาดการรักษาของเฟโซลิเนแทนต์ที่องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้สำหรับรักษา vasomotor symptoms ที่เกิดจากภาวะหมดประจำเดือนคือ 1 เม็ด (45 มิลลิกรัม) รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง ในช่วงกลางคืนในสตรีที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการเกิดอาการร้อนวูบวาบได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่าง

Abstract

Fezolinetant is the first and only currently approved neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist by the U.S. FDA on May 12, 2023, for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (hot flashes, including night sweats) associated with menopause. But it is the second nonhormonal drug approved by the U.S. FDA for this indication. Fezolinetant works by specifically binding to NK3 receptors in the hypothalamus and inhibiting the activities of NK3 receptors in the hypothalamus, which play a key role in the malfunction of the body's internal thermostat, resulting in hot flashes on the trunk, face, arms, and legs, and night sweats. The U.S. FDA-approved dose of fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause is one tablet (45 mg) taken once daily. A systematic review of the literature found that the drug is significantly more effective than placebo in reducing the frequency of vasomotor symptoms and has a good safety profile, with a very low or almost no incidence of liver enzyme

มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีข้อมูลความปลอดภัยที่ดี คือ พบอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำมากหรือแทบไม่มีอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับเกิดขึ้น จึงเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่มีทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่ยังมีข้อควรระวังในการใช้ของผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตและตับบกพร่อง และควรมีการติดตามค่าเลือดระหว่างรักษา

elevations. Therefore, it is another additional option that is both effective and safe. However, there are still precautions to be taken when using it in patients with kidney and liver disease, and blood values should be monitored during treatment.

คำสำคัญ: เฟโซลิเนแทนต์; ภาวะวัยหมดประจำเดือน; อาการร้อนวูบวาบ; neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist

Keyword: fezolinetant; menopause; vasomotor symptom; hot flashes; neurokinin 3 receptor antagonist; NK3 receptor antagonist

การอ้างอิงบทความ:
ยุภา ชูช่วย. เฟโซลิเนแทนต์: ยากลุ่มใหม่ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในภาวะวัยหมดประจำเดือน. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2568;35(2):202-13.

Citation:
Chuchuai Y. Fezolinetant: a novel drug to treat moderate to severe vasomotor symptoms caused by menopause. Thai J Hosp Pharm. 2025;35(2):202-13.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายถึงภาวะวัยหมดประจำเดือน อาการ และแนวทางการรักษาโรคโดยการใช้ยาได้
2. สามารถพิจารณาเลือกใช้ fezolinetant ตรงตามข้อบ่งใช้ของผู้ป่วย
3. สามารถอธิบายถึงข้อมูลต่าง ๆ ของ fezolinetant ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งใช้ ขนาดยา ผลไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ภาวะวัยหมดประจำเดือน

ภาวะวัยหมดประจำเดือน แปลมาจาก “menopause” ซึ่งเป็นภาษากรีก ประกอบด้วย 2 คำ คือ men (แปลว่า month) และ pauses (แปลว่า cessation) หมายถึงจุดช่วงชีวิตที่ไม่มีระดู (หรือไม่มีประจำเดือน) เป็นระยะเวลา 1 ปีเต็ม อันเป็นผลจากการที่รังไข่หยุดทำงานซึ่งทำให้สิ้นสุดการมีประจำเดือนอย่างถาวรร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามมา[1-3]

ดังนั้น ภาวะวัยหมดประจำเดือน[1] จึงหมายถึง ช่วงหนึ่งของชีวิตสตรีที่มีประจำเดือนหยุดนิ่งอย่างถาวร และไม่สามารถตั้งครรภ์ได้อีกต่อไป มักอยู่ในช่วงอายุ 40-59 ปี ซึ่งอยู่ระหว่างวัยเจริญพันธุ์และวัยผู้สูงอายุ เป็นวัยที่ความสามารถในการผลิตฮอร์โมนเพศลดน้อยลงจนเกิดการเปลี่ยนแปลงของร่างกาย ทำให้สตรีต้องมีการปรับตัวอย่างมาก ในบางรายพบมีการเปลี่ยนแปลงรุนแรงมากหรือที่ไม่สามารถปรับตัวได้ ก่อให้เกิดปัญหาและต้องได้รับการรักษา

ปัจจุบันนิยมเรียกวัยหมดประจำเดือนว่าวัยทอง[2-3] มีคำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะนี้ ได้แก่

- ***Menopause*** หมายถึงภาวะภายหลังจากหมดการมีประจำเดือนโดยพิจารณาจากการไม่มีประจำเดือนมาเป็นเวลา 1 ปีก่อนหน้านี้ ซึ่งแสดงถึงภาวะที่รังไข่หยุดทำงานอย่างสมบูรณ์
- ***Perimenopause*** (วัยใกล้หมดประจำเดือน) หมายถึงช่วงเปลี่ยนผ่านสู่วัยหมดประจำเดือนที่ยาวนาน หรือช่วงที่ประจำเดือนใกล้หยุดลงอย่างถาวร ระดับฮอร์โมนจะมีการเปลี่ยนแปลงไป ทำให้เกิดอาการวัยหมดประจำเดือนขึ้น เช่น สภาวะทางอารมณ์เปลี่ยนแปลง กลุ่มอาการทางหลอดเลือด (vasomotor symptom; VMS) และอาการผิดปกติทางช่องคลอด ร่วมกับการมีระดับ follicle stimulating hormone (FSH) ที่สูงขึ้นและการลดลงของ anti-Mullerian hormone และ inhibin B

โดยทั่วไปวัยใกล้หมดประจำเดือนมีระยะเวลาเฉลี่ย 4 ปี (2-8 ปี)

- ***Climacteric*** (วัยเปลี่ยน) เป็นคำที่มีความหมายครอบคลุมมากกว่าช่วง perimenopause คือ เป็นช่วงระยะเวลาที่เปลี่ยนแปลงจากภาวะเจริญพันธุ์ไปสู่วัยหมดประจำเดือน

- ***Menopause after hysterectomy without oophorectomy*** หมายถึงภาวะหมดประจำเดือนที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัดมดลูกโดยไม่มีการผ่าตัดรังไข่ (oophorectomy) โดยที่ไม่เคยมีอาการของภาวะหมดประจำเดือนนำมาก่อน

- ***Early menopause*** หมายถึงภาวะที่รังไข่ทำงานลดลงในช่วงอายุระหว่าง 40-45 ปีโดยที่ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ

ก่อนเข้าสู่ภาวะ menopause ต้องผ่าน premenopause และ perimenopause ก่อน โดย premenopause จะเริ่มจากการมีประจำเดือนผิดปกติ ประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ แต่มีอาการดังกล่าวติดต่อกันไม่เกิน 3 เดือน ส่วนภาวะ perimenopause จะพบการมีประจำเดือนสลับกับการไม่มีประจำเดือน หรืออาจหยุดไปเลย แต่ระยะเวลาในการขาดประจำเดือนน้อยกว่า 1 ปี และหากพบว่ามีการขาดประจำเดือนนานกว่า 1 ปีจึงจะถือว่าเข้าสู่ภาวะวัยหมดประจำเดือน

ในภาวะปกติ ระดับฮอร์โมน estrogen ที่สูงขึ้น จะส่งผลให้มี negative feedback ไปยัง hypothalamus ทำให้มีการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) ลดลง ซึ่ง GnRH จะไปกระตุ้น anterior pituitary gland ให้หลั่ง FSH และ luteinizing hormone (LH) แต่ในภาวะ menopause ฮอร์โมน estrogen ที่หลั่งออกมาจะลดลงอย่างมาก ทำให้ไม่มี negative feedback ไปยัง hypothalamus จึงทำให้มีการหลั่ง GnRH มากขึ้น จึงส่งผลทำให้มีการหลั่ง FSH ออกมาเพิ่มมากขึ้นถึง 10-15 เท่าของภาวะปกติ (FSH >40 IU/L)[4]

อาการของภาวะหมดประจำเดือน[3-5]

แบ่งออกได้เป็น 3 ระบบใหญ่ ๆ คือ

1. Vasomotor symptom (VMS) หรือ hot flashes เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยพบได้ประมาณร้อยละ 75 อาการที่พบได้แก่ การรู้สึกร้อนอย่างเฉียบพลัน (อาการร้อนวูบวาบ) บริเวณผิวหนัง ศีรษะ ใบหน้า คอ โดยอาจมีอาการคลื่นไส้ วิงเวียน ปวดศีรษะ ใจสั่น วิตกกังวล เหงื่อออกท่วมตัว (diaphoresis) เหงื่อออกตอนกลางคืน (night sweats) และกระทบการนอนหลับ โดยอาการสามารถปรากฏตั้งแต่ในช่วง perimenopause หรือตั้งแต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของประจำเดือน อาการมักจะเป็นอยู่ไม่กี่นาที แต่สามารถเป็นได้วันละหลายครั้ง กลไกการเกิดอาการ hot flashes เกิดจากสารสื่อประสาทต่าง ๆ ไปมีผลต่อระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ทำให้ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้นได้ง่ายและเร็วขึ้นในสตรีวัยหมดประจำเดือน

2. Genitourinary syndrome (กลุ่มอาการของระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ) เป็นกลุ่มอาการของภาวะการฝ่อของทั้งส่วนภายนอกและภายในของอวัยวะเพศหญิง (ช่องคลอด) (valvovaginal atrophy) และภาวะมีความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract dysfunction) โดยอาการมักจะปรากฏในช่วงท้ายของภาวะหมดประจำเดือน (postmenopausal stage) อาการที่ปรากฏ ได้แก่ อาการแสบร้อนบริเวณช่องคลอด อาการคันบริเวณช่องคลอด ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะบ่อย ตกขาว หรือเจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ เป็นต้น

3. Osteoporosis (ภาวะกระดูกพรุนและกระดูกแตกหัก) เกิดจากมีการสลายของกระดูก (bone resorption) เพิ่มมากขึ้น

การรักษาอาการ vasomotor symptoms ในสตรีวัยหมดประจำเดือน[6]

1. การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน คือให้ฮอร์โมน estrogen หรือ estrogen ร่วมกับ progestogen เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุด โดยให้ฮอร์โมนชนิดรับประทานในขนาดต่ำที่สามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยปกติจะนิยมใช้ฮอร์โมนทดแทนชนิดผสมระหว่าง estrogen ร่วมกับ progestogen แต่

ในกรณีสตรีที่ถูกตัดมดลูกออกไป สามารถใช้ฮอร์โมนทดแทนชนิดที่เป็น estrogen ตัวเดียวได้ อย่างไรก็ตาม การใช้ฮอร์โมนทดแทนมีข้อห้ามใช้ในหลายกรณี ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติหรือมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมหรือมดลูก ผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง ผู้ที่เป็นโรคตับ และ ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดอุดตัน

2. การรักษาด้วยยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมนทดแทน

2.1 ยาต้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) อนุมัติเฉพาะ paroxetine ตัวเดียวเท่านั้น เพื่อใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน ขนาดยาที่ใช้ คือรับประทานวันละ 7.5 มิลลิกรัม สามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้ร้อยละ 62-65 เมื่อเทียบกับยาหลอก[7-8] ยาออกฤทธิ์รักษาอาการร้อนวูบวาบโดยการเพิ่มปริมาณของสารสื่อประสาท serotonin ใน hypothalamus ทำให้เกิดการปรับตัวในระดับเซลล์ ลดความไวของ serotonin receptor ชนิด 2A (5-HT2A) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้ thermoneutral zone กว้างขึ้น จึงทำให้รักษาอาการร้อนวูบวาบได้ อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ยานี้ ได้แก่ คลื่นไส้ ปากแห้ง นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย และสมรรถภาพทางเพศลดลง อย่างไรก็ตามในประเทศไทย paroxetine ยังไม่ได้รับอนุมัติทะเบียนให้ใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนแต่อย่างใด

2.2 สาร phytoestrogen

จากการศึกษาผลของสาร phytoestrogen จากถั่วเหลืองในการลดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน พบว่ามีการลดลงของอาการร้อนวูบวาบไม่ต่างกันกับยาหลอก[9] แต่ก็มีบางการศึกษาพบว่าสาร phytoestrogen จากถั่วเหลืองลดอาการร้อนวูบวาบลงได้ร้อยละ 45 ในขณะที่ยาหลอกลดอาการร้อนวูบวาบได้ร้อยละ 30 อย่างไรก็ตาม สาร phytoestrogen มีฤทธิ์คล้ายกับฮอร์โมน estrogen และพบว่าสามารถกระตุ้นเซลล์มะเร็งเต้านมได้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติหรือมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม

2.3 Tibolone

เป็น synthetic steroid ที่มี tissue-specific estrogenic and progestogenic effects สามารถจับกับ estrogen receptor ซึ่งมีผลดีต่อการรักษา vasomotor symptoms ช่องคลอดแห้งและป้องกันการสลายของกระดูกได้ โดยเกิดเลือดออกผิดปกติน้อยกว่าการให้ฮอร์โมน[10] อย่างไรก็ตามการศึกษายังพบว่า การใช้ tibolone อาจมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการให้ฮอร์โมนรวม และการใช้ tibolone เป็นเวลานานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ที่เคยมีประวัติมะเร็งเต้านมที่ทำการรักษาด้วยการผ่าตัดภายใน 5 ปี พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม 15 ใน 1000 คนต่อปี ในการศึกษา 3.1 ปี[10] และมีการศึกษาที่พบว่าเพิ่มการเกิด stroke ในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี อย่างไรก็ตาม U.S. FDA ยังไม่ได้รับรองการใช้ tibolone

2.4 Clonidine

เป็น alpha 2 agonist เป็นยากลุ่ม antihypertensive agent ที่พบว่าสามารถช่วยรักษาอาการ vasomotor symptoms ได้ประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาไม่เพียงพอ

2.5 Gabapentin

เป็น gamma aminobutyric acid analogue เป็นยากลุ่ม anticonvulsant agent ได้มีการศึกษาการใช้ gabapentin (900 mg/d) สามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้ทั้งความรุนแรงและจำนวนครั้ง ผลข้างเคียงที่พบ เช่น อาการเวียนศีรษะ อาการง่วงซึม อาการบวม

เนื่องจาก VMS เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดในสตรีวัยทอง บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลของ fezolinetant (เฟโซลิเนแทนต์) ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจาก U.S. FDA ในปี พ.ศ. 2566 ให้รักษาภาวะ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยวัยหมดประจำเดือน ขณะเดียวกัน fezolinetant ยังถือเป็น non-hormonal drug ตัวที่ 2 ที่ได้รับการรับรองจาก U.S. FDA สำหรับใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกมากในช่วงกลางคืนในสตรีวัยหมดประจำเดือน หลังจากก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2556 U.S. FDA ได้ให้การรับรอง paroxetine 7.5 mg capsule ในข้อบ่ง-

ตารางที่ 1 ยาสำหรับการรักษาภาวะ vasomotor symptoms

ชื่อสามัญทางยา	ขนาดการรักษา	หลักฐานของประสิทธิภาพ	การอนุมัติจาก อ.ย. ประเทศไทย	ข้อจำกัดสำหรับการใช้
Hormonal drug				
Estrogen alone or combined with progestogen				ห้ามใช้ในการรักษา • คนที่มีประวัติหรือมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมหรือมดลูก • คนที่มีภาวะความดันโลหิตสูง • คนที่เป็นโรคตับ • คนที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดอุดตัน
Standard dose	Conjugated estrogen 0.625 mg/d	Yes	Yes	
	Micronized estradiol-17β 1 mg/d	Yes	Yes	
	Transdermal estradiol-17β 0.0375-0.05 mg/d	Yes	Yes	
Low dose	Conjugated estrogen 0.3-0.45 mg/d	Yes	Yes	
	Micronized estradiol-17β 0.5 mg/d	Yes	Yes	
	Transdermal estradiol-17β 0.025 mg/d	Yes	Yes	
Ultra-low dose	Micronized estradiol-17β 0.25 mg/d	Mixed	No	
	Transdermal estradiol-17β 0.014 mg/d	Mixed	No	
Estrogen combined with estrogen agonist/antagonist	Conjugated estrogen 0.45 mg/d and bazedoxifene 20 mg/d	Yes	Yes	
Progestogen	Depot medroxyprogesterone acetate	Yes	No	
Testosterone		No	No	

ตารางที่ 1 ยาสำหรับการรักษาภาวะ vasomotor symptoms (ต่อ)

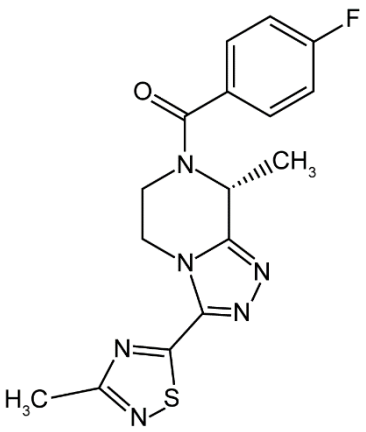
ชื่อสามัญทางยา	ขนาดการรักษา	หลักฐานของประสิทธิภาพ	การอนุมัติจาก อ.ย. ประเทศไทย	ข้อจำกัดสำหรับการใช้
Non-Hormonal drug				
Tibolone	1.3 mg/d	Yes	No	• เพิ่มความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมในผู้ที่เคยมีประวัติมะเร็งเต้านม • เพิ่มการเกิด stroke ในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี
SSRIs Paroxetine	7.5 mg/d	Yes	Yes	ผลข้างเคียงที่พบ เช่น คลื่นไส้ ปากแห้ง นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย และสมรรถภาพทางเพศลดลง
Clonidine	0.1 mg/d	Yes	No	• มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันต่ำรุนแรง • ทำให้ภาวะซึมเศร้ารุนแรงขึ้น • เกิดอาการข้างเคียง เช่น ปากแห้ง ง่วงซึม ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และผื่นแพ้
Gabapentin	600-900 mg/d	Yes	No	ผลข้างเคียงที่พบ เช่น เวียนศีรษะ ง่วงซึม และอาการบวม
Phytoestrogen		No	No	ระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติ หรือมีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านม
Vitamins		No	No	-
Fezolinetant	45 mg/d	Yes	Yes	• ยาถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP1A2 • ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง

ใช้เดียวกัน โดย paroxetine เป็นยาต้านซึมเศร้าในกลุ่ม SSRIs[11]

ข้อมูลทั่วไปของ fezolinetant

ชื่อทางเคมี

Fezolinetant มีชื่อทางเคมีคือ (4-Fluorophenyl)[(8R)-8-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-5,6dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]methanone มีสูตรโมเลกุลคือ $C_{16}H_{15}FN_6OS$ และมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 358.39 และมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ fezolinetant

Fezolinetant เป็นผงสีขาว ที่ละลายได้เล็กน้อยในน้ำ (0.29 mg/mL) ผลิตและจำหน่ายในประเทศไทยโดยบริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด ในชื่อการค้า VEOZA® โดยได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 19 พฤศจิกายน พ.ศ. 2567 ในข้อบ่งใช้รักษาภาวะ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยมีรูปแบบเป็นยาเม็ด บรรจุ fezolinetant เม็ดละ 45 mg และส่วนประกอบอื่น ๆ คือ ferric oxide, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc และ titanium dioxide[12]

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

Fezolinetant เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม neurokinin 3 (NK3) receptor antagonist ออกฤทธิ์ด้วยการเข้าไปจับอย่างจำเพาะเจาะจงกับ NK3 receptors (kisspeptin /neurokinin B/dynorphin; KNDy) ในสมองส่วน hypothalamus และยับยั้งการทำงานของ NK3 receptors ในสมองส่วนนี้ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการทำให้ internal thermostat ของร่างกายมีการทำงานที่ผิดปกติ และการลดลงของฮอร์โมน estrogen จากภาวะหมดประจำเดือนมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาณและการทำงานที่มากขึ้นของ NK3 receptor (KNDy neuron) ซึ่งสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงการทำงานควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย จึงส่งผลให้เกิดอาการร้อนวูบวาบของภาวะหมดประจำเดือน และรวมถึงเหงื่อออกมากในเวลากลางคืนขึ้นมาได้[13-14]

ผลต่อระบบของร่างกาย

การรักษาด้วย fezolinetant ไม่แสดงแนวโน้มที่ชัดเจนในฮอร์โมนเพศที่วัดได้คือ follicle stimulating hormone (FSH) ฮอร์โมนเอสโตรเจน และ dehydroepiandrosterone sulfate ในสตรีวัยหมดประจำเดือนพบระดับ lutenizing hormone (LH) ลดลงชั่วคราวที่ความเข้มข้นสูงสุดของ fezolinetant[13-15]

ผลต่อหัวใจ ในปริมาณ 20 เท่าของปริมาณที่แนะนำสูงสุดที่ได้รับอนุมัติ fezolinetant ไม่ยืดระยะเวลา QT ในระดับที่เกี่ยวข้องทางคลินิก

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

Fezolinetant จะถึงระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ภายใน 1-4 ชั่วโมง และมีระดับยาสูงสุด (peak plasma time) คือ 1.5 ชั่วโมงและระดับยาจะคงที่เมื่อรับประทานยาไปแล้ว 2 วัน ทั้งนี้อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา จากการใช้ fezolinetant ในสตรีสุขภาพดีพบว่าค่า Cmax และ AUC เพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของขนาดยาตั้งแต่ 20 ถึง 60 mg วันละครั้ง (0.44 ถึง 1.33

เท่าของขนาดยาที่แนะนำ)

การกระจายยา

ค่าจับกับโปรตีน (protein binding) ร้อยละ 51 ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 189 ลิตร ค่า blood-to-plasma ratio คือ 0.9

การเปลี่ยนสภาพยา

ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และมีส่วนน้อยที่ถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 โดยเมแทบอไลต์หลักของ fezolinetant คือ ES259564 ถูกพบในพลาสมา มีศักยภาพน้อยกว่าประมาณ 20 เท่า อัตราส่วนเมแทบอไลต์อยู่ระหว่าง 0.7 ถึง 1.8

การกำจัดยา

Fezolinetant มีค่า half-life ($t_{1/2}$) คือ 9.6 ชั่วโมง ค่าปริมาตรของเลือดที่ยาถูกกำจัดออกได้ทั้งหมดต่อหนึ่งหน่วยเวลา (clearance at steady-state) คือ 10.8 ลิตร/ชั่วโมง โดยยาถูกขจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ร้อยละ 76.9 (ร้อยละ 1.1 ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง) และขับออกทางอุจจาระร้อยละ 17.7 (ร้อยละ 0.1 ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนสภาพผ่านเอนไซม์ CYP1A2 เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้รับประทาน fezolinetant ร่วมกับยาในกลุ่ม strong CYP1A2 inhibitors เช่น fluvoxamine และยาในกลุ่ม moderate CYP1A2 inhibitors เช่น mexiletine ขนาด 400 mg ทุก 8 ชั่วโมง และยาในกลุ่ม weak CYP1A2 inhibitors เช่น cimetidine ขนาด 300 mg ทุก 6 ชั่วโมง และยังไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการได้รับ fezolinetant ในผู้สูบบุหรี่ (moderate CYP1A2 inducer)[13-15]

การศึกษาทางคลินิก

ประสิทธิภาพของ fezolinetant สำหรับการรักษาอาการ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงอันเนื่องมาจากวัยหมดประจำเดือนได้รับการประเมินในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม randomized, placebo-controlled, double-blind portion ในphase 3 จำนวน 2 ครั้ง ในการทดลองทั้งสองครั้งนี้ หลังจาก 12 สัปดาห์แรก สตรีที่ได้รับยาหลอกจะถูกสุ่มให้รับ fezolinetant อีกครั้งเพื่อขยายเวลาออกไปอีก 40 สัปดาห์เพื่อประเมินความปลอดภัยสำหรับระยะเวลารับยาทั้งหมดสูงสุดถึง 52 สัปดาห์[15-18]

ในการทดลองครั้งที่ 1 (NCT04003155, SKYLIGHT 1) และครั้งที่ 2 (NCT04003142, SKYLIGHT 2) ซึ่งดำเนินการในช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2562-สิงหาคม พ.ศ. 2564 โดยมีสตรี 1,022 ราย (522 รายในการทดลองครั้งที่ 1 (SKYLIGHT 1) และ 500 รายในการทดลองครั้งที่ 2 (SKYLIGHT 2)) ซึ่งมีอาการทาง VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงอย่างน้อย 7 รายต่อวัน ได้รับการสุ่มให้รับ fezolinetant 1 ใน 2 ครั้ง (รวมขนาดยา 45 mg) หรือยาหลอก

อายุเฉลี่ยของสตรีวัยหมดประจำเดือนคือ 54 ปี สตรีคนผิวขาว (ร้อยละ 81) แอฟริกันอเมริกัน (ร้อยละ 17) เอเชีย (ร้อยละ 1) และเชื้อชาติ Hispanic/Latina (ร้อยละ 24) ประชากรที่ศึกษาได้แก่สตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อยหนึ่งอย่าง ได้แก่ เคยผ่าตัดมดลูกออก (ร้อยละ 32.1) เคยผ่าตัดรังไข่ออก (ร้อยละ 21.6) หรือเคยใช้ฮอร์โมนบำบัด (ร้อยละ 19.9) ผู้ที่เคยใช้ฮอร์โมนบำบัดมาก่อนจะต้องมีการเว้นช่วงระหว่างการเปลี่ยนการรักษา (wash-out period) ก่อนเข้าร่วมการทดลอง โดยบทสรุปประสิทธิผลของทั้งสองการทดลองเรื่องความถี่และความรุนแรงของ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงเป็นดังนี้

ความถี่ของอาการ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรง

• ***การทดลองครั้งที่ 1***

หลังจาก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant มีค่าเฉลี่ยความถี่ของอาการลดลง 5.4 ครั้งต่อวัน ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอกลดลง 3.3 ครั้งต่อวัน (ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม = -2.1; 95%CI: -2.9 ถึง -1.3, *p*-value < 0.001)

ที่สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant ลดลงรวม 6.4 ครั้งต่อวัน ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอก ลดลง 3.9

ครั้งต่อวัน (ความแตกต่าง = -2.6; 95%CI: -3.4 ถึง -1.7, *p*-value < 0.001)

• ***การทดลองครั้งที่ 2***

หลังจาก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant ลดลง 6.3 ครั้งต่อวัน ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอก ลดลง 3.7 ครั้งต่อวัน (ความแตกต่าง = -2.6; 95%CI: -3.5 ถึง -1.6, *p*-value < 0.001)

ที่สัปดาห์ที่ 12 ความถี่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ fezolinetant อยู่ที่ 7.5 ครั้งต่อวัน เทียบกับ กลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ 5.0 ครั้งต่อวัน (ความแตกต่าง = -2.5; 95%CI: -3.6 ถึง -1.5, *p*-value < 0.001)

ความรุนแรงของอาการ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรง

• ***การทดลองครั้งที่ 1***

หลัง 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant มีค่าเฉลี่ยความรุนแรงของอาการลดลง 0.5 หน่วย เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ลดลง 0.3 หน่วย (ความแตกต่าง = -0.2; 95%CI: -0.3 ถึง -0.1, *p*-value = 0.002)

ที่สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant ลดลง 0.6 หน่วย เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ลดลง 0.4 หน่วย (ความแตกต่าง = -0.2; 95%CI: -0.4 ถึง -0.1, *p*-value = 0.007)

• ***การทดลองครั้งที่ 2***

หลัง 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant ลดลง 0.6 หน่วย ขณะที่กลุ่มได้ยาหลอก ลดลง 0.3 หน่วย (ความแตกต่าง = -0.3; 95%CI: -0.4 ถึง -0.2, *p*-value < 0.001)

ที่สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant ลดลง 0.8 หน่วย เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่ 0.5 หน่วย (ความแตกต่าง = -0.3; 95%CI: -0.5 ถึง -0.2, *p*-value < 0.001)

โดยสรุปประสิทธิผลการศึกษาทั้งสองการทดลองแสดงให้เห็นว่า fezolinetant ขนาด 45 mg สามารถลดความถี่และความรุนแรงของอาการ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งในช่วง 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ โดยผลลัพธ์มีความสอดคล้องกันระหว่างการทดลองทั้งสองซึ่งสนับสนุนประสิทธิภาพของ fezolinetant ในการบรรเทาอาการ VMS ในสตรีวัยหมดประจำเดือน[15-18]

นอกจากนี้ ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ fezolinetant นั่นคือ SKYLIGHT 4 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ phase 3, randomized, double-blind, 52-week study เพื่อประเมินความปลอดภัยในระยะยาวของการใช้ fezolinetant ในการรักษา moderate to severe VMS ที่เกิดจากการหมดประจำเดือน ดำเนินการในช่วงกรกฎาคม พ.ศ. 2562 ถึงมกราคม พ.ศ. 2565 โดย Genevieve Neal-Perry และคณะ ผลการศึกษาในสตรีอายุ 40-65 ปี และต้องไปพบแพทย์เพื่อรับการรักษา moderate to severe VMS ที่เกิดจากการหมดประจำเดือน จำนวน 1,830 คน ซึ่งถูกสุ่มออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) กลุ่มที่ได้รับ fezolinetant 30 mg วันละครั้ง และกลุ่มที่ได้รับ fezolinetant 45 mg วันละครั้ง พบว่ามี treatment-emergent adverse events เกิดขึ้นร้อยละ 64.1 (391 คน จากทั้งหมด 610 คน) ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 67.9 (415 คน จากทั้งหมด 611 คน) ของกลุ่มที่ได้รับ fezolinetant 30 mg วันละครั้ง และ ร้อยละ 63.9 (389 คน จากทั้งหมด 609 คน) ของกลุ่มที่ได้รับ fezolinetant 45 mg วันละครั้ง ดังนั้น คณะผู้ศึกษาวิจัยของ SKYLIGHT 4 จึงสรุปว่า fezolinetant มีความปลอดภัยสำหรับการใช้ในระยะยาวในการรักษา moderate to severe VMS ที่เกิดจากการหมดประจำเดือน[19]

ข้อบ่งใช้

รักษาอาการร้อนวูบวาบ และเหงื่อออกตอนกลางคืนในระดับปานกลางถึงรุนแรงในสตรีวัยหมดประจำเดือน

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

ควรตรวจค่าการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษา โดยมีข้อห้ามใช้เมื่อมีค่า ALT, AST และ total bilirubin ≥ 2 เท่าของ ULN

ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาที่แนะนำคือ รับประทานครั้งละ 45 mg วันละครั้ง พร้อมหรือไม่พร้อมอาหาร โดยรับประทานยากับน้ำและกลืนทั้งเม็ด ห้ามตัด บด หรือเคี้ยวเม็ดยา ควรรับประทานในเวลาเดียวกันโดยประมาณในแต่ละวัน หากลืมรับประทานยา หรือไม่ได้รับประทานในเวลาปกติ ให้รับประทานยาที่ลืมโดยเร็วที่สุด เว้นแต่จะลืมมากกว่า 12 ชั่วโมง ให้เว้นเม็ดนั้นไปแล้วให้รับประทานยาอีกครั้งตามขนาดปกติในวันถัดไป

ขนาดยาในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

- eGFR ≥30 แต่ <60 mL/min/1.73 m^2 ไม่ต้องมีการปรับขนาดยา
- eGFR <30 mL/min/1.73 m^2 ไม่ควรใช้ยา

ขนาดยาในผู้ที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระหว่างการรักษา

- ในรายที่มีความบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A หรือ B) ห้ามใช้ เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้รุนแรงมากขึ้น
- ในรายที่มีความบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C) ห้ามใช้ (ยังไม่มีรายงาน)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเฉียบพลันระหว่างการรักษา: จะแสดงอาการและสัญญาณของการบาดเจ็บที่ตับ อาจรวมถึงอาการอ่อนล้าที่เกิดขึ้นใหม่ ความอยากอาหารลดลง คลื่นไส้ อาเจียน อาการคัน ดีซ่าน อุจจาระสีซีด ปัสสาวะสีเข้ม หรือปวดท้อง

ALT หรือ AST >3 เท่าของ ULN: ประเมินเอนไซม์ transaminases ของตับบ่อยขึ้นจนกว่าจะหาย

ALT หรือ AST >5 เท่าของ ULN หรือ ALT หรือ AST >3 เท่าของ ULN โดยมี total bilirubin >2 เท่าของ ULN หรือสัญญาณและอาการของการบาดเจ็บที่ตับ: หยุดการรักษาทันทีและเข้ารับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ[20]

- ระบบต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญ: อาการร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 3)
- ระบบทางเดินอาหาร: อาการปวดท้อง (ร้อยละ 4) ท้องเสีย (ร้อยละ 4)
- ตับ: ระดับ serum transaminase เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 2)
- ระบบประสาท: นอนไม่หลับ (ร้อยละ 4)
- ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ: ปวดหลัง (ร้อยละ 3)

คำเตือน/ข้อควรระวัง: แม้ว่าจะพบได้น้อย แต่บางคนอาจมีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงและบางครั้งอาจถึงแก่ชีวิตได้เมื่อรับประทานยา ควรแจ้งให้แพทย์ทราบหรือไปพบแพทย์ทันทีหากมีอาการหรือสัญญาณต่อไปนี้

- ปัญหาของตับ เช่น ปัสสาวะสีเข้ม อ่อนเพลีย ความอยากอาหารลดลง ปวดท้อง อุจจาระสีอ่อน อาเจียน ผิวหรือตาเหลือง
- อาการแพ้ เช่น ผื่น ลมพิษ อาการคัน ผิวหนังแดง บวม พุพอง หรือลอก โดยมีหรือไม่มีไข้ หายใจมีเสียงหวีด แน่นหน้าอกหรือคอ หายใจลำบาก กลืนหรือพูดลำบาก เสียงแหบผิดปกติ หรือมีอาการบวมที่ปาก ใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้นหรือคอ

ผลการศึกษาหลังการจำหน่าย: พบความเป็นพิษต่อตับ (รวมถึงการเพิ่มขึ้นของระดับ serum AST, ALT, alkaline phosphatase, bilirubin)

ข้อห้ามใช้

ในผู้ป่วยตับแข็ง การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรงหรือโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และห้ามใช้ร่วมกับยาที่มีเมแทบอลิซึม ผ่าน CYP1A2

คำเตือน/ข้อควรระวัง

มีรายงานการบาดเจ็บของตับที่เกิดภายใน 40 วัน หลังจากเริ่มการรักษา พบ ALT และ AST มากกว่า 3 เท่าของ ULN และจะหายได้ด้วยการหยุดยา

การใช้ในสตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลเนื่องจากยาขึ้นทะเบียนเพื่อใช้รักษา

อาการร้อนวูบวาบ ในสตรีวัยหมดประจำเดือน

การใช้ในมารดาให้นมบุตร

ไม่พบว่ายาขับออกทางน้ำนม

การเก็บรักษายา

เก็บที่อุณหภูมิ 20°C ถึง 25°C (68°F ถึง 77°F) โดยอนุญาตให้มีอุณหภูมิเปลี่ยนแปลงได้ตั้งแต่ 15°C ถึง 30°C (59°F ถึง 86°F)

บทสรุป

Fezolinetant เป็นยาชนิดรับประทานตัวแรกของกลุ่ม NK3 receptor antagonists ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่สำหรับรักษาสตรีที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือนที่มีข้อห้ามหรือไม่ต้องการใช้ hormone therapy สำหรับรักษาอาการร้อนวูบวาบ ตามลำตัว ใบหน้า แขน ขา และรวม–ถึงมีเหงื่อออกมากในช่วงกลางคืน ซึ่งเป็นปัญหาทางกายที่รุนแรง และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของสตรีที่เข้า–สู่วัยหมดประจำเดือน หรือสตรีวัยทอง จากการรวบรวมข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบัน fezolinetant ทั้งขนาด 30 mg และ 45 mg มีประสิทธิภาพในการรักษา โดยสามารถลดความถี่ของการเกิด VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในขณะเดียวกัน ยังลดความรุนแรงของอาการ VMS ลงได้ดีด้วย โดยเริ่มเห็นผลของการรักษา ในการลดทั้งความถี่และความรุนแรงหลังจาก 1 สัปดาห์ และสามารถเห็นผลการรักษานี้ต่อไปได้นานถึง 52 สัปดาห์ สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัย พบการเกิด liver enzyme elevations ค่อนข้างต่ำมากหรือแทบไม่มีอุบัติการณ์ของ liver enzyme elevations เกิดขึ้น แต่ในการเริ่มการรักษายังคงแนะนำให้ตรวจค่าการทำงานของตับและไตก่อน และระหว่างการรักษาหากเกิดอาการแพ้หรืออาการที่แสดงปัญหาทางด้านตับแนะนำให้พบแพทย์เพื่อประเมินความรุนแรงและพิจารณาให้การรักษาต่อไป อย่างไรก็ดี สรุปว่า fezolinetant มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษา moderate to severe VMS ที่เกิดจากการหมดประจำเดือน

เอกสารอ้างอิง

1. National Institute on Aging. What is menopause? [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2024 [cited 2025 Jan 23]. Available from: https://www.nia.nih.gov/health/menopause/what-menopause
2. Office on Women's Health (U.S. Department of Health & Human Services). Menopause basics [Internet]. Washington (DC): Office on Women's Health; 2025 [cited 2025 Jul 16]. Available from: https://womenshealth.gov/menopause/menopause-basics
3. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, et al. Management of menopause-related symptoms: summary. In: Rockville, editor. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) evidence report summaries 1998-2005 [Internet]. n.p.: National Library of Medicine; 2005. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11956/
4. Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause [Updated 2023 Dec 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jan 23]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/
5. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2013;16(2):203-4. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.
6. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-16. doi: 10.1097/01.AOG.0000441356

3.20693.78.

8. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(21):2827-34. doi: 10.1001/jama.289.21.2827.
9. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Oncol. 2002;20(6):1449-55. doi: 10.1200/JCO.2002.20.6.1449.
10. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short- and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub2.
11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. FDA; 2023 [cited 2025 Jan 15]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause
12. Food and Drug Administration (Thailand). Details of medicinal product: VEOZA 45 mg [Internet]. Nonthaburi: Food and Drug Administration, Ministry of Public Health; [cited 2025 Jul 15]. Available from: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012670003811C
13. Astellas Pharma US, Inc. Veozah (fezolinetant) tablets, for oral use: highlights of prescribing information [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2025 Jan 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216578s000lbl.pdf
14. Meczekalski B, Kostrzak A, Unogu C, Bochynska S, Maciejewska-Jeske M, Bala G, et al. A new hope for woman with vasomotor symptoms: neurokinin B antagonists. J Clin Med. 2025;14(5):1438. doi: 10.3390/jcm14051438.
15. VA Pharmacy Benefits Management Services. Fezolinetant (VEOZAH) national drug monograph August 2023 [Internet]. Washington (DC): U.S. Department of Veterans Affairs; 2023 [cited 2025 Jan 14]. Available from: https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/MON_Fezolinetant_VEOZAH_Monograph_Aug_2023.pdf
16. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. Lancet. 2023;401(10382):1091-102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
17. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(8):1981-97. doi: 10.1210/clinem/dgad058.
18. Takamatsu K, Miki T, Miyazaki K, Hashimoto A, He W, Wang X. Phase II study of fezolinetant for treatment of vasomotor symptoms associated with menopause in Japan. Climacteric. 2024;27(4):389-97. doi: 10.1080/13697137.2024.2356854.
19. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2023;141(4):737-47. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA adds warning about rare occurrence of serious liver injury with use of Veozah (fezolinetant) for hot flashes due to menopause [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. FDA; 2024 [cited 2025 Jan 14]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due