

บทความพิเศษ

SSRIs ... อีกทางเลือกของการรักษาอาการร้อนวูบวาบ ในหญิงวัยทองจริงหรือ

นุชนาฏ เสือเล็ก*

บทคัดย่อ

อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes หรือ hot flushes) ที่เกิดขึ้นกับหญิงวัยหมดระดูหรือหญิงวัยทอง ส่วนใหญ่นั้นมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การนอน ซึ่งจะส่งผลต่อเนื่องให้เกิดอาการ ล้าและหงุดหงิดในตอนกลางวัน ปัจจุบันการใช้เอสโตรเจนในการรักษาอาการร้อนวูบวาบนั้นว่ามีประสิทธิภาพสูง อย่างไรก็ดี ยังมีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โรคหลอดเลือดหัวใจตีบและโรคหลอดเลือดสมอง ดังนั้น การรักษาโดยไม่ใช้ฮอร์โมนจึงน่าจะเหมาะสมกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้ ซึ่งได้แก่ ยากลุ่ม SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) เนื่องจากสมมุติฐานของการเกิดอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดูนั้น เกิดจากระดับเอสโตรเจนลดลงแล้วมีผลลดระดับของซีโรโทนินในไฮโปทาลามัส และทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบได้ ซึ่ง SSRIs มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของซีโรโทนินกลับเข้าสู่ปลายประสาท ทำให้บริเวณจุดประสานประสาทมีความเข้มข้นของซีโรโทนินเพิ่มขึ้น มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการได้รับ SSRIs ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ วิดกกังวล นอนไม่หลับและเกิดความบกพร่องทางเพศ ซึ่งการใช้ SSRIs ในขนาดต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาจะสามารถลดความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ ดังนั้น การใช้ SSRIs อาจเป็นทางเลือกใหม่สำหรับหญิงวัยทองที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้

บทนำ

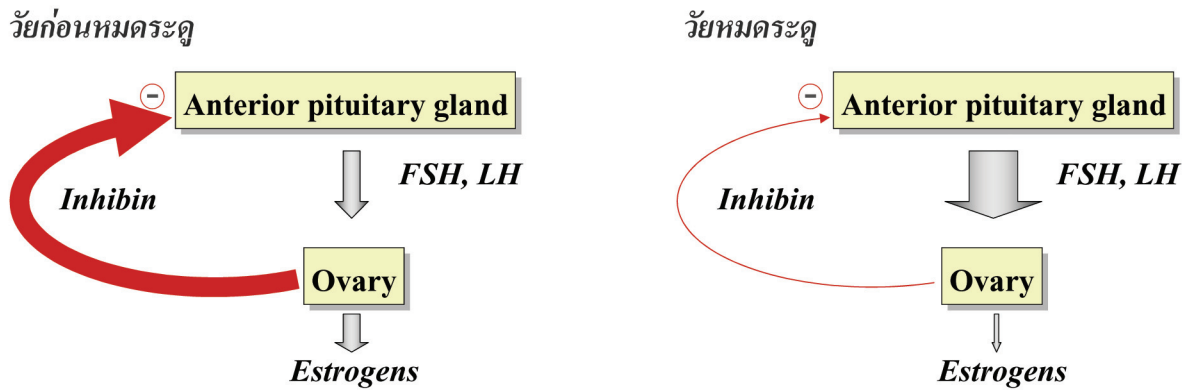
วัยหมดระดู (menopause) เป็นการขาดการมีประจำเดือนอย่างถาวร ที่เกิดเนื่องจากรังไข่หยุดทำงาน^{๑,๒} หรือที่คนทั่วไปรู้จักกันดีในชื่อของ “วัยทอง” นั่นเอง การเข้าสู่วัยหมดระดูของหญิงทั่วโลกใกล้เคียงกัน โดยอายุเฉลี่ยของการเข้าสู่วัยหมดระดูของหญิงชาวอเมริกันคือ ๕๑ ปี^๓ สำหรับในหญิงไทยพบว่าอยู่ในช่วง ๔๗-๕๐ ปี^๔

เมื่อผู้หญิงเข้าสู่อายุประมาณ ๓๗-๓๘ ปี รังไข่จะเริ่มมีการเสื่อมอย่างรวดเร็ว ทำให้มีอาการประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ส่งผลให้มีการลดภาวะเจริญพันธุ์ (fertility) ซึ่งเรียกว่าวัยใกล้หมดระดู (perimenopause) โดยเริ่มตั้งแต่มาก่อนเข้าสู่วัยหมดระดูไปจนถึง ๑ ปีหลังจากหมดระดู วัย

ใกล้หมดระดูนี้จะใช้เวลา ๒-๘ ปี แต่โดยเฉลี่ยแล้ววัยใกล้หมดระดูจะใช้เวลาประมาณ ๔ ปี^{๑,๓}

การที่รังไข่เริ่มเสื่อมสมรรถภาพลงนั้น การเสื่อมดังกล่าวมีผลทำให้รังไข่สร้างฮอร์โมนอินฮิบิน (inhibin) ลดลง ซึ่งโดยปรกตินั้น อินฮิบินมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) (รูปที่ ๑ ซ้าย) ดังนั้น เมื่ออินฮิบินลดลงเนื่องจากภาวะเสื่อมสภาพของรังไข่ในหญิงวัยหมดระดูดังกล่าวข้างต้น จึงมีผลให้ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง FSH และ LH หดไปทำให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้าของหญิงวัยหมดระดูหลั่ง FSH และ LH เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะ FSH ที่หลั่งมาก

* สาขาเวชศาสตร์ สภานวทยาการศัลยกรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์



รูปที่ ๑ แสดงการทำงานของฮอร์โมนอินฮิบิน (inhibin) ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง FSH และ LH จากต่อมใต้สมองส่วนหน้าในหญิงวัยก่อนหมดระดู (ซ้าย) และผลจากการขาดอินฮิบินในหญิงวัยหมดระดู (ขวา)

กว่า LH จึงทำให้ระดับ FSH ในร่างกายสูงกว่าปรกติมาก ดังนั้น ในช่วงที่มี FSH และ LH เพิ่มขึ้นนี้ จะมีผลกระตุ้นให้รังไข่สร้างฮอร์โมนเพศหญิงหรือเอสโตรเจน (estrogen) เพิ่มขึ้น แต่ในเวลาต่อมา รังไข่จะเสื่อมไปตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น ถึงแม้จะมี FSH และ LH ปริมาณมาก ก็ไม่สามารถกระตุ้นรังไข่ที่เสื่อมสมรรถภาพได้ จึงส่งผลให้ระดับเอสโตรเจนในร่างกายลดลงอย่างรวดเร็ว (รูปที่ ๑ ขวา)^๓

ผลกระทบจากการขาดเอสโตรเจน ทำให้ร่างกายเกิดอาการต่างๆ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes หรือ hot flushes) สลับกับอาการหนาวสั่น (chill) เหงื่อออกตอนกลางคืน (night sweats) ปวดศีรษะ ล้า (fatigue) ไม่มีสมาธิ นอนไม่หลับ กระดูกเปราะบาง มีอาการปวดขณะถ่ายปัสสาวะ นอกจากนี้ หญิงวัยหมดระดูบางรายอาจพบอาการผิวแห้งบางลง ผิวแห้ง เที่ยว บางรายมีอาการช่องคลอดแห้ง ทำให้เกิดอาการปวดเจ็บขณะร่วมเพศ (dyspareunia)^{๒-๓} นอกจากนี้ มีงานวิจัยพบว่าหญิงที่สูบบุหรี่เป็นประจำเข้าสู่วัยหมดระดูเร็วขึ้น ๒.๘ ปี^๔

ปัจจุบันการรักษาอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับหญิงวัยหมดระดูแบ่งออกเป็นการรักษาโดยใช้ฮอร์โมน (hormonal therapy, HT) และการรักษาโดยไม่ใช้ฮอร์โมน (nonhormonal therapy) วิธีการที่ใช้ฮอร์โมนนั้นได้แก่ การใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียวหรือใช้เอสโตรเจนร่วมกับโปรเจสติน (progestin)^{๒-๓,๕-๖} ซึ่งการใช้ฮอร์โมนทดแทนเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง^{๒,๗-๘} อย่างไรก็ตาม การรักษาโดยใช้ฮอร์โมนนี้มีข้อจำกัดคือ อาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer) โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary heart disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)^{๕-๑๐} ด้วยเหตุนี้ จึงมีการศึกษาถึง

การรักษาโดยไม่ใช้ฮอร์โมนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้ ซึ่งได้แก่ การรักษาโดยใช้ SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors)^{๑๑-๑๓}, SNRIs (serotonin - norepinephrine reuptake inhibitors)^{๑๔-๑๖}, α_2 -adrenoceptor agonists^{๑๗}, antidopaminergic agents^{๑๘-๒๑} และ phytoestrogens^{๒๒-๓๑} เป็นต้น แต่ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง SSRIs ที่ใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดู เนื่องจากวงการแพทย์ทั่วโลกกำลังศึกษาและจับตามองเรื่องนี้อยู่ เนื่องจาก SSRIs เป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการร้อนวูบวาบและมีอาการข้างเคียงน้อย

อาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดูนี้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (quality of life, QOL)^{๓๒-๓๓} ทำให้มีผลรบกวนชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การนอน ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อให้เกิดอาการล้าและหงุดหงิดในตอนกลางวัน^{๓๔-๓๕} โดยทั่วไปหญิงวัยหมดระดูร้อยละ ๖๕-๘๐ จะมีอาการร้อนวูบวาบ^{๓๖} ส่วนในหญิงวัยใกล้หมดระดูจะพบร้อยละ ๘๘^{๓๗} ซึ่งในหญิงวัยหมดระดูส่วนใหญ่จะมีอาการร้อนวูบวาบนี้ไม่เกิน ๕ ปี แต่หญิงบางรายอาจมีอาการร้อนวูบวาบยาวนานถึง ๑๕ ปี^{๓๘} ทำให้เกิดภาวะทุกข์ทรมานอย่างยิ่ง

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการร้อนวูบวาบ

จากการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดอาการร้อนวูบวาบ^{๓๙-๔๒} ทำให้สรุปสมมุติฐานว่า อาการร้อนวูบวาบที่พบในหญิงวัยหมดระดูนั้น เกิดจากการเพิ่มอุณหภูมิกายแกน (core body temperature) ที่ไม่ได้เกิดจากหลอดเลือดที่ผิวหนังหดตัว หรือมีการเพิ่มอัตรา

การเผาผลาญของร่างกาย^{๓๕-๔๐} นอกจากนี้ ยังพบว่าการเกิดอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดูนี้เกี่ยวข้องกับ “set point” หรือศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (thermoneutral zone) ในไฮโปธาลามัส (hypothalamus) แคบลง^{๔๑} นั่นคือ ช่วงอุณหภูมิที่ร่างกายต้องรักษาให้คงที่ในไฮโปธาลามัสมีช่วงแคบลง เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิภายนอกเพียงเล็กน้อย ทำให้ไฮโปธาลามัสต้องทำงาน เพื่อปรับอุณหภูมิให้ได้ “set point” ที่ร่างกายตั้งไว้ ดังนั้น ไฮโปธาลามัสของหญิงวัยหมดระดู จึงไวต่อปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้อุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น และร่างกายมีการตอบสนองตามมามีการระบายความร้อนโดยการขยายหลอดเลือด (vasodilation) บริเวณผิวหนังและมีเหงื่อออก^{๔๒} ซึ่ง Erlik และคณะ^{๔๒} พบว่าการเกิดอาการร้อนวูบวาบในวัยหมดระดูนี้มีความสัมพันธ์กับการลดระดับของเอสโตรเจน นอกจากนี้ Stearns และคณะ^{๔๓} ยังพบว่าการลดระดับของเอสโตรเจนนี้ มีผลเปลี่ยนแปลงปริมาณของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) ในสมองคือ นอร์อีพิเนฟริน (norepinephrine) เพิ่มขึ้นและ/หรือซีโรโทนิน (serotonin หรือ 5-HT) ลดลงส่งผลให้ศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในไฮโปธาลามัสทำงาน เพื่อปรับอุณหภูมิในร่างกาย จึงทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบจากข้อมูลดังกล่าว เป็นไปได้ว่า การที่ระดับเอสโตรเจนลดลงในหญิงวัยหมดระดู อาจมีผลเพิ่มระดับสารนอร์อีพิเนฟรินและ/หรือลดระดับซีโรโทนินในสมอง

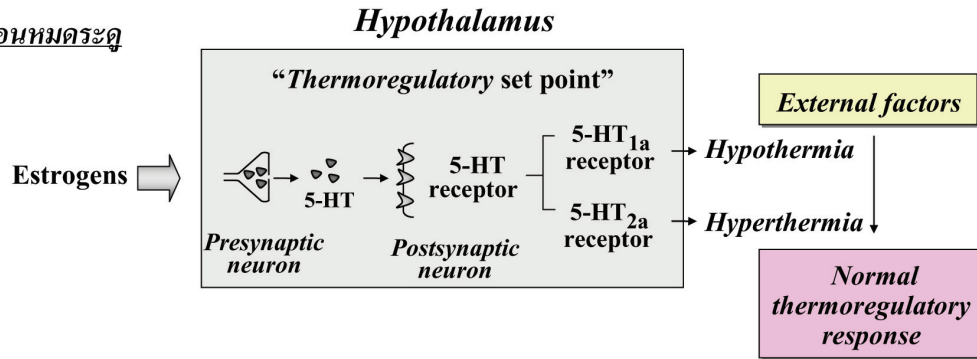
Freedman ได้ทำการศึกษาสารในปัสสาวะของหญิงวัยหมดระดูหลังเกิดอาการร้อนวูบวาบ พบว่ามีปริมาณสาร 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ (metabolite) ของนอร์อีพิเนฟรินในสมองเพิ่มขึ้น^{๓๕} เป็นไปได้ว่าขณะที่หญิงวัยหมดระดูเกิดอาการร้อนวูบวาบนั้น อาจมีปริมาณนอร์อีพิเนฟรินในสมองเพิ่มขึ้น มีรายงานที่สนับสนุนแนวคิดนี้คือ เมื่อใช้ yohimbine ที่เป็น α_2 -adrenergic antagonist ชนิดหนึ่งมีฤทธิ์ลดการดูดกลืนนอร์อีพิเนฟรินบริเวณจุดประสานประสาท (synapse) แล้วส่งผลเพิ่มปริมาณนอร์อีพิเนฟรินในสมอง สามารถทำให้หญิงวัยหมดระดูเกิดอาการร้อนวูบวาบได้^{๔๓} นอกจากนี้ เมื่อใช้ clonidine ซึ่งเป็น α_2 -adrenergic agonist ชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์เพิ่มการดูดกลืนนอร์อีพิเนฟรินบริเวณจุดประสานประสาท แล้วส่งผลลดปริมาณนอร์อีพิเนฟรินในสมอง สามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้^{๒๓,๔๓-๔๔} เมื่อศึกษาวิจัยผลการใช้ clonidine ในหญิงวัยหมดระดูที่เป็นมะเร็งเต้านมที่มีอาการร้อนวูบวาบจากการได้รับ tamoxifen ผลการ

ศึกษาก็พบว่า clonidine มีประสิทธิภาพในการลดอาการร้อนวูบวาบในกรณีนี้ได้เช่นกัน^{๔๕} แต่มีบางรายงานพบว่า clonidine ไม่มีผลลดอาการร้อนวูบวาบ^{๔๖-๔๘} อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาวิจัยในปัจจุบันเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ clonidine ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบยังมีน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปบทบาทของนอร์อีพิเนฟรินต่อการเกิดอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดูได้

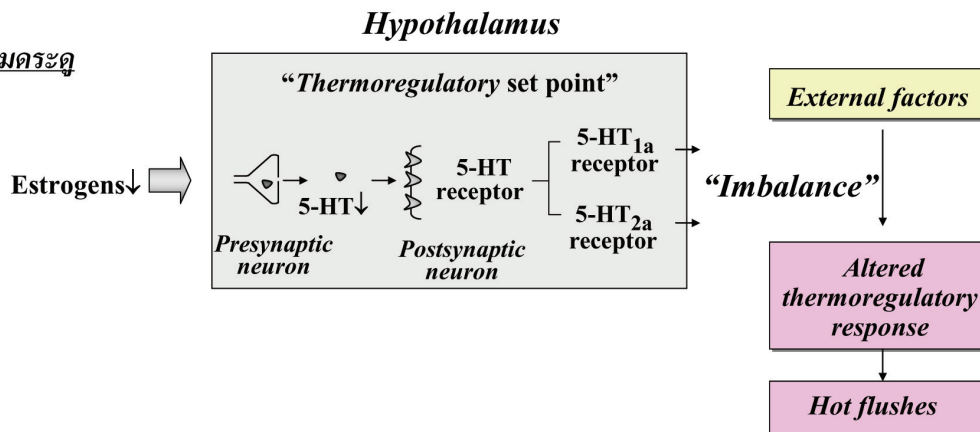
นอกจากผลของนอร์อีพิเนฟรินดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบว่าซีโรโทนินซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดหนึ่งในสมองก็มีบทบาทสำคัญในการเกิดอาการร้อนวูบวาบเนื่องจากในหญิงก่อนวัยหมดระดูนั้น พบว่าบทบาทของเอสโตรเจนในการรักษา thermoregulatory set point ในไฮโปธาลามัสนั้น จะอาศัยการทำงานของซีโรโทนิน (รูปที่ ๒ บน) ซึ่งมีการวิจัย^{๔๙,๕๐-๕๑} ที่ศึกษาในเรื่องนี้ ซึ่งล้วนสรุปว่าในภาวะปรกตินั้น ซีโรโทนินมีบทบาทในการทำหน้าที่ปรับ set point ในไฮโปธาลามัส โดยผ่านทาง 5-HT_{1a} และ 5-HT_{2a} receptor ที่อยู่บริเวณ postsynaptic site ของเซลล์ประสาทในไฮโปธาลามัส ซึ่งการหลั่งซีโรโทนินจากปลายประสาทในไฮโปธาลามัสนั้น ถูกควบคุมโดยเอสโตรเจนอีกทอดหนึ่ง นั่นหมายความว่าความสมดุลในการปรับ set point ดังกล่าวนี้อาศัยการควบคุมให้อยู่ในสมดุลผ่านทางฮอร์โมนเอสโตรเจนนั่นเอง ดังนั้น ถ้าเมื่อใดที่ร่างกายขาดเอสโตรเจนจะส่งผลให้ระดับของซีโรโทนินในเลือดลดลงด้วย ซึ่งส่งผลต่อมาคือทำให้ความสมดุลในการปรับ set point นี้เสียไป แล้วส่งผลให้เกิดอาการร้อนวูบวาบ (รูปที่ ๒ ล่าง) การที่สมดุลดังกล่าวเสียไปนี้อาจเกิดจาก 5-HT_{2a} receptors ในไฮโปธาลามัสมีความไวมากขึ้น ส่งผลให้ thermoregulatory neutral zone แคบลง และทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบได้ง่ายขึ้น^{๔๙,๕๑,๕๒}

การลดระดับเอสโตรเจนในร่างกายยังมีผลกระทบต่อการนำของหญิงวัยใกล้หมดระดูอีกด้วย โดยทำให้เกิดอาการหงุดหงิด อารมณ์แปรปรวน นอนไม่หลับ ซึ่งอาการเหล่านี้ ล้วนสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของสารส่งผ่านประสาทในสมองทั้งหลายซึ่งรวมถึงซีโรโทนินด้วย^{๕๓} นอกจากนี้ยังพบว่าซีโรโทนิน เป็นสารสำคัญที่ทำหน้าที่ควบคุมการนอนของมนุษย์^{๕๔} ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงระดับของซีโรโทนินของหญิงวัยหมดระดู จึงอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อการนอนได้ ซึ่งการใช้ SSRIs ในหญิงวัยหมดระดู นอกจากจะช่วยแก้ไขปัญหานี้ของอาการร้อนวูบวาบ ดังกล่าวแล้ว ยังจะช่วยให้นอนหลับได้ดีขึ้นอีกด้วย^{๑๒,๑๖,๕๕-๕๖}

วัยก่อนหมดระดู



วัยหมดระดู

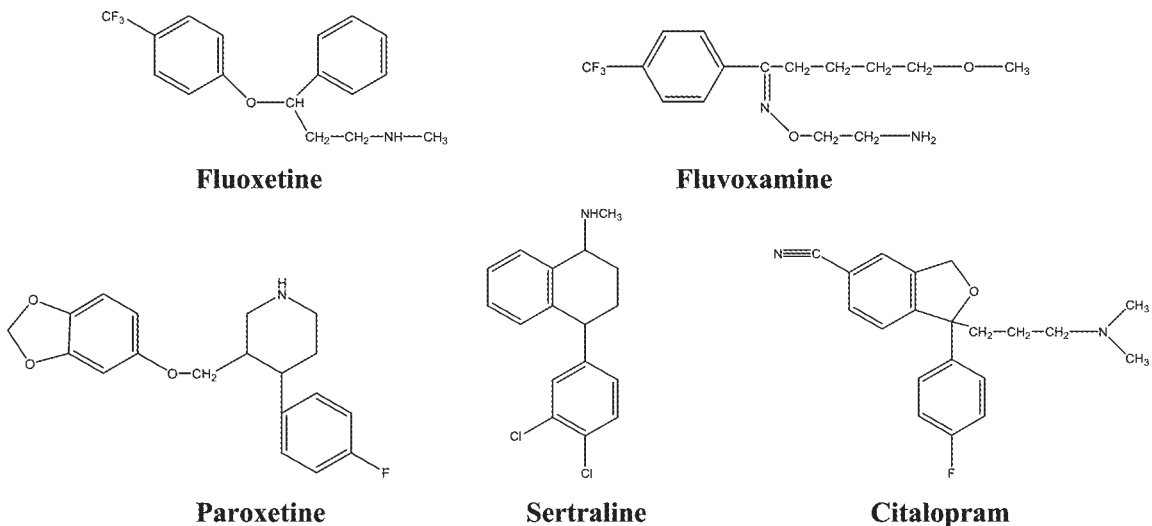


รูปที่ ๒ แสดงผลของเอสโตรเจนต่อ thermoregulatory set point ในไฮโปทาลามัสในวัยก่อนหมดระดู (บน) และในวัยใกล้หมดระดูและวัยหมดระดู (ล่าง)

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

ช่วงต้นปี ค.ศ. ๑๙๙๐ เป็นจุดเริ่มมีการค้นพบ SSRIs^{๕๗} ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของซีโรโทนินแบบเฉพาะเจาะจง โดยมี fluoxetine เป็นยาต้นแบบ (prototype) ส่วนยาชนิดอื่นๆ ได้แก่ sertraline,

paroxetine, citalopram และ fluvoxamine ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกัน (รูปที่ ๓) จึงทำให้คุณสมบัติในการยับยั้งตัวขนส่งซีโรโทนิน (serotonin transporter) ที่บริเวณปลายประสาทแตกต่างกันโดย paroxetine มีฤทธิ์ (potency) ในการยับยั้งสูงสุด รองลงมาคือ sertraline, fluoxetine, citalopram และ fluvoxamine ตามลำดับ^{๕๗}



รูปที่ ๓ แสดงโครงสร้างทางเคมีของ SSRIs

โดยทั่วไป SSRIs มีข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะซึมเศร้า (depression) ที่มีสมมุติฐานเชื่อว่า เกิดจากระดับของ ซีโรโทนินหรือฟีเนพรีน และโดปามีนในสมองน้อยกว่าปกติ^{๕๗-๕๘} ขนาดที่ใช้แสดงดังตารางที่ ๑

ตารางที่ ๑ แสดงขนาดของ SSRIs ที่ใช้รักษาภาวะซึมเศร้า^{๕๘}

SSRIs	มิลลิกรัม/วัน
Citalopram	๒๐-๖๐
Fluoxetine	๑๐-๖๐
Fluvoxamine	๑๐๐-๓๐๐
Paroxetine	๒๐-๕๐
Sertraline	๕๐-๒๐๐

การศึกษาทางคลินิก

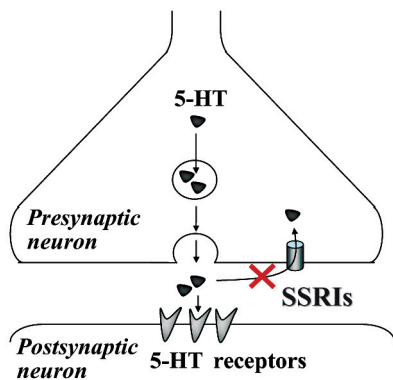
มีการศึกษาถึงการให้ SSRIs รักษาการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ในหญิงวัยหมดระดู โดยในปี ค.ศ. ๒๐๐๐ Goodnick และคณะ^{๕๙} พบว่า SSRIs มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้าในหญิงวัยใกล้หมดระดู (perimenopausal depression, PMD) นอกจากนี้ในปีเดียวกัน Stearns และคณะ^{๖๐} พบว่า paroxetine hydrochloride ซึ่งเป็น SSRIs ชนิดหนึ่ง มีประสิทธิภาพในการลดอาการร้อนวูบวาบในผู้ป่วยวัยหมดระดู ซึ่งในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (๕๐%) เป็นหญิงวัยหลังหมดระดู จึงเป็นจุดเริ่มต้นในการศึกษาค้นคว้าผลของ SSRIs เพื่อนำไปพิจารณาเป็น

ทางเลือกหนึ่ง ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดระดูอย่างเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในรายที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้ มีรายงานหลายฉบับพบว่า SSRIs มีประสิทธิภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้^{๑๑-๑๓,๖๐} นอกจากนี้ ยังพบว่า SSRIs ช่วยให้หญิงวัยหมดระดูและในผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็งเต้านม มีอารมณ์ดีขึ้น สามารถนอนหลับได้ ช่วยลดความวิตกกังวล และยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของหญิงวัยหมดระดูและในผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมอีกด้วย^{๑๑-๑๒} ในปี ค.ศ. ๒๐๐๕ Nagata และคณะ^{๖๑} ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการลดอาการร้อนวูบวาบ และภาวะซึมเศร้าของการใช้เอสโตรเจนอย่างเดียวกับการใช้เอสโตรเจนร่วมกับ SSRIs ในหญิงที่ทำการตัดรังไข่ (oophorectomy) ปรากฏว่าการใช้เอสโตรเจนวันละ ๐.๓๑๒๕ มิลลิกรัมร่วมกับ fluvoxamine วันละ ๕๐ มิลลิกรัมมีประสิทธิภาพในการลดอาการร้อนวูบวาบและภาวะซึมเศร้ามากกว่าใช้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว ($P = .๐๓๖$)

การศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดความถี่ของอาการร้อนวูบวาบและลดระดับความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบจากการได้รับ SSRIs เท่าที่มีแสดงสรุปในตารางที่ ๒ ปัจจุบัน องค์กร “The North American Menopause Society” และ “The American College of Obstetricians and Gynecologists” ได้แนะนำให้ใช้ paroxetine หรือ fluoxetine ในหญิงที่มีอาการร้อนวูบวาบระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถใช้เอสโตรเจนได้^{๕๕}

ตารางที่ ๒ แสดงตัวอย่าง SSRIs พร้อมทั้งขนาด ระยะเวลาที่ใช้และประสิทธิภาพในการรักษาอาการร้อนวูบวาบ

SSRIs	ขนาด (มิลลิกรัม/วัน)	ระยะเวลา (สัปดาห์)	ประสิทธิภาพในการรักษาอาการร้อนวูบวาบ		ที่มา
			ลดความถี่	ลดระดับความรุนแรง	
Paroxetine	๑๐	๑	๖๓	๓๕%	๑๒
	และตามด้วย ๒๐	๔			
	๑๐	๔	๔๐.๖%	๔๕.๖%	๑๖
	๒๐	๔	๕๑.๓%	๕๖.๑%	๑๖
Citalopram	๑๐	๑	๕๘%	๖๔%	๑๑
	และตามด้วย ๒๐	๓			
Fluoxetine	๒๐	๔	๕๐%	๕๐%	๑๔
Sertraline	๕๐	๖	๓๖%	—	๖๒



รูปที่ ๔ แสดงการยับยั้งการดูดกลับซีโรโทนิน ของ SSRIs

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

SSRIs มีฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะตัวขนส่ง ซีโรโทนิน (serotonin transporter) ที่บริเวณปลายประสาทในสมอง เพื่อไม่ให้ซีโรโทนินที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทแล้วนั้น กลับเข้าสู่ปลายประสาทดังกล่าวได้ (รูปที่ ๔) ทำให้บริเวณจุดประสานประสาท มีความเข้มข้นของซีโรโทนินเพิ่มขึ้น^{๔๗-๕๐} ส่งผลให้ซีโรโทนินจับกับ 5-HT receptor ได้มากขึ้น

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าที่บริเวณ postsynaptic ของเซลล์ประสาทในสมองมี 5-HT receptor ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอุณหภูมิที่ไฮโปธาลามัสมี ๒ ชนิดคือ 5-HT_{1a} receptor และ 5-HT_{2a} receptor^{๔๘} โดย Haddjeri และคณะ^{๖๓} ได้ทำการศึกษาพบว่า ถ้าให้ paroxetine ซึ่งเป็น SSRIs ชนิดหนึ่งเป็นระยะเวลานาน จะเกิด “upregulation” ของ 5-HT_{1a} receptor ซึ่งการทดลองในหนูขาวพบว่า การกระตุ้น 5-HT_{1a} receptor มีผลทำให้เกิดภาวะตัวเย็นเกิน (hypothermia)^{๔๙-๕๐} นอกจากนี้ การกระตุ้น 5-HT_{2a} receptor จะทำให้เกิดการเปลี่ยน thermoregulatory set point ในไฮโปธาลามัส ส่งผลให้ร่างกายเกิดภาวะตัวร้อนเกิน (hyperthermia)^{๔๙,๕๑} และการให้สาร 8-OH-DPAT (๐.๐๕ มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ที่มีฤทธิ์กระตุ้น 5-HT_{1a} receptor สามารถลดอุณหภูมิในร่างกายหนูขาวได้ จึงมีประสิทธิผลการเกิดภาวะตัวร้อนเกินจากการได้รับสารที่มีฤทธิ์กระตุ้น 5-HT_{2a} receptor คือ (-)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine hydrochloride (DOI) ได้^{๔๙} นอกจากนี้ เมื่อใช้สาร ritanserin (๑ มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ที่มีฤทธิ์ปิดกั้น 5-HT_{2a} receptor สามารถป้องกันหนูขาวมีอุณหภูมิสูงขึ้นจากการได้รับสาร DOI ได้^{๔๙} Nisijima และคณะ^{๕๑} ยังได้ทดลองปิดกั้น 5-HT_{2a} recep-

tor โดยใช้ ritanserin (๑ มิลลิกรัม/กิโลกรัม) หรือ pipamperone (๒๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แล้วฉีดสาร 5-hydroxy-L-tryptophan (๑๐๐ มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เข้าทางช่องท้อง เพื่อทำให้หนูขาวมีอุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น พบว่าการปิดกั้น 5-HT_{2a} receptor นี้สามารถป้องกันหนูขาวมีอุณหภูมิสูงขึ้นจากการได้รับสาร 5-hydroxy-L-tryptophan ได้ ซึ่งการที่ SSRIs ทำให้เกิด “upregulation” ของ 5-HT_{1a} receptor นี้ อาจเกิดจากการเพิ่มจำนวน 5-HT_{1a} receptor หรือเกิดจากการที่ซีโรโทนินจับกับ 5-HT_{1a} receptor ได้ดีขึ้นแล้วส่งผลต่อการรื้อรวบรวบ อย่างไรก็ตาม การใช้ SSRIs ไม่ส่งผลต่อ 5-HT_{2a} receptor^{๖๔} จึงเป็นไปได้ว่า SSRIs อาจทำให้เกิดความสมดุลของการควบคุมอุณหภูมิในไฮโปธาลามัสของหญิงวัยหมดระดู ส่งผลต่อการรื้อรวบรวบได้ อย่างไรก็ตาม มีรายงานขัดแย้งกันคือ Hrdina และคณะ^{๖๕} พบว่า fluoxetine ทำให้เกิด “upregulation” ของ 5-HT_{2a} receptor ที่สามารถส่งผลให้ร่างกายเกิดภาวะร้อนเกินได้ เนื่องจาก 5-HT_{2a} receptor เกี่ยวข้องกับการปรับอุณหภูมิของร่างกายให้สูงขึ้น มีข้อสังเกตว่า รายงานนี้ไม่ได้เปรียบเทียบสัดส่วนการ “upregulation” ระหว่าง 5-HT_{2a} receptor กับ 5-HT_{1a} receptor จึงน่าที่จะมีการศึกษาเพื่อหาข้อสรุปของกลไกดังกล่าวนี้

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

ยาในกลุ่มนี้มีความแตกต่างกันด้านเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือ ยา fluoxetine มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ ๑-๔ วัน ซึ่ง fluoxetine นี้มีความแตกต่างจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน เนื่องจากจะให้เมแทบอลิต์ที่มีฤทธิ์ (active metabolite) คือสาร norfluoxetine ที่มีค่าครึ่งชีวิตนานเพิ่มขึ้นเป็น ๗-๑๐ วัน ซึ่งหากเป็นยาอื่นในกลุ่มนี้ จะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ ๑ วันเท่านั้น จึงทำให้ fluoxetine มีข้อดีเหนือกว่ายาอื่นในกลุ่มคือ ไม่ต้องใช้ยาบ่อยครั้ง อาจใช้เพียงสัปดาห์ละ ๑ ครั้งได้ SSRIs ส่วนใหญ่แล้วถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ P450-2D6 ยกเว้น ยา citalopram ซึ่งเป็นยาเพียงชนิดเดียว ที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ P450-3A4 โดยเมแทบอลิต์ของ citalopram, paroxetine และ fluvoxamine ถูกขับออกจากร่างกายทางไต ดังนั้น การใช้ยา ๓ ชนิดนี้ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้ความสามารถในการขับยาออกจากร่างกายลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดสูงเกิน ดังนั้นหากมีการใช้ยา ๓ ชนิดกับผู้ป่วยกรณีดังกล่าว แพทย์

ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสม^{๕๗-๕๘,๖๖} สำหรับขนาดของ SSRIs ที่ใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบ แสดงดังตารางที่ ๓

ตารางที่ ๓ แสดงขนาดของ SSRIs ที่ใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบ

SSRIs	มิลลิกรัม/วัน	ที่มา
Citalopram	๑๐-๒๐	๑๑, ๑๓
Fluoxetine	๒๐	๑๔
Fluvoxamine	๕๐*	๖๑
Paroxetine	๑๐-๒๕	๑๒, ๑๕-๑๗
Sertraline	๕๐	๖๒

*ใช้ร่วมกับเอสโตรเจนวันละ ๐.๓๑ มิลลิกรัม

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการได้รับ SSRIs ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ วิดกกังวลและนอนไม่หลับ นอกจากนี้ ในหญิงบางรายอาจเกิดอาการบกพร่องทางเพศ (sexual dysfunction) อันได้แก่ การรบกวนความเสียวสุดยอดทางเพศ (orgasm) และการใช้ SSRIs ยังอาจทำให้ผู้ใช้ยา มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น^{๕๗-๕๘,๖๗} อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวนี้เป็นอาการที่เกิดจากการใช้ SSRIs ในการรักษาภาวะซึมเศร้าซึ่งมีขนาดที่ใช้สูงกว่าการใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบประมาณ ๒-๔ เท่า และจากการศึกษาวิจัยมากมาย^{๑๑,๑๓-๑๕,๑๗} ที่พบว่าการใช้ SSRIs ในขนาดที่ใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบนั้นพบอาการไม่พึงประสงค์น้อย อย่างไรก็ตาม การใช้ sertraline วันละ ๕๐ มิลลิกรัม อาจเกิดอาการคลื่นไส้ ถ้า ท้องเดิน และวิดกกังวลได้^{๖๒} นอกจากนี้ ยังพบว่าการใช้ paroxetine วันละ ๑๐-๒๐ มิลลิกรัมในผู้ป่วยบางรายทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ ง่วงซึมและวิดกกังวล^{๑๒,๑๖} ดังนั้น หากใช้ SSRIs ในขนาดต่ำสุดที่มีประสิทธิภาพในการรักษา น่าจะสามารถลดความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้^{๑๒}

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

ยาในกลุ่ม SSRIs อันได้แก่ fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine และ sertraline นอกจากจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ P450-2D6 แล้ว ยังมี

คุณสมบัติพิเศษในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้อีกด้วย ดังนั้น หากมีการใช้ยา ๔ ชนิดนี้ร่วมกับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ P450-2D6 เช่น ยา amitriptyline, amoxapine, atomoxetine, clomipramine, desipramine, doxepin, duloxetine, imipramine, maprotilin, mirtazapine, nortriptyline, trazodone และ trimipramine เป็นต้น แพทย์อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาเหล่านี้ลงเมื่อใช้ยาร่วมกัน โดยยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ P450-2D6 ทั้ง ๔ ชนิดนี้ พบว่า ยา paroxetine มีฤทธิ์ในการยับยั้งมากที่สุด^{๕๗-๕๘,๖๖}

ยาอื่นที่คล้ายกับ SSRIs

มีการศึกษาวิจัยการใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของซีโรโทนินและนอร์อีพิเนฟรินแบบเฉพาะเจาะจง (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) พบว่าให้ผลในการรักษาอาการร้อนวูบวาบได้เช่นกัน^{๑๘-๒๒} ในรายงานของ Evans และคณะ^{๒๒} พบว่าเมื่อใช้ SNRIs ชนิดหนึ่งคือ venlafaxine ในหญิงวัยหลังหมดระดู วันละ ๓๕ มิลลิกรัม นาน ๑๒ สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับอาการร้อนวูบวาบ (hot flash score) มากกว่าการใช้ยาหลอก

Loprinzi และคณะ^{๑๘} ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมที่ไม่ต้องการใช้ฮอร์โมนทดแทน ๑๕๑ คน โดยการใช้ยา venlafaxine นาน ๔ สัปดาห์ โดยแบ่งกลุ่มวิจัยออกเป็น ๔ กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ๕๐ คนและกลุ่มที่ได้รับยา venlafaxine วันละ ๓๗.๕, ๗๕.๐ หรือ ๑๕๐.๐ มิลลิกรัม จำนวน ๔๕, ๔๓ และ ๔๕ คน ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มวิจัยทุกกลุ่มมีการลดอาการร้อนวูบวาบทั้งในด้านความถี่และความรุนแรงของอาการลงได้ถึง ๒๗%, ๓๓%, ๖๑% และ ๖๑% ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างกลุ่มที่ใช้ยา venlafaxine กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($P < .001$) แต่ผู้ที่ใช้ยา venlafaxine อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือ อาการคลื่นไส้ ลดความอยากอาหาร ปากแห้ง นอนไม่หลับ และท้องผูกได้^{๑๘-๒๑} ดังนั้น แพทย์จึงควรประเมินข้อดีและข้อเสียของยานี้ก่อนใช้กับผู้ป่วยและควรมีการศึกษาวิจัยประสิทธิภาพของ SNRIs ในการลดอาการร้อนวูบวาบในด้านขนาดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด รวมถึงระยะเวลาในการใช้รักษาด้วย

บทสรุป

ปัจจุบันการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยทองส่วนใหญ่จะใช้การรักษาโดยใช้ฮอร์โมน คือเอสโตรเจน ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา แต่มีข้อจำกัดคือผู้ที่ใช้เอสโตรเจน จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โรคหลอดเลือดหัวใจตีบและโรคหลอดเลือดสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งหญิงหมดประจำเดือนที่เป็นโรคเหล่านี้อยู่แล้ว เนื่องจากเอสโตรเจนจะทำให้โรคของผู้ป่วยมีความรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นการนำ SSRIs มาใช้ จึงเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งของแพทย์ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้ เนื่องจาก SSRIs มีประสิทธิภาพในการลดอาการร้อนวูบวาบได้เช่นกัน อีกทั้งขนาดที่ใช้ยังน้อยกว่าที่ใช้ในผู้ป่วยภาวะซึมเศร้า โอกาสที่ผู้ใช้ยาจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงมีน้อย หากวงการแพทย์ไทยได้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ SSRIs ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดประจำเดือนเพิ่มเติม เพื่อหาข้อสรุปให้เป็นมาตรฐานของการรักษา รวมถึงการติดตามการใช้ SSRIs ในระยะยาวถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้น ก็จะสร้างคุณภาพการอย่างอนเนกอนันต์ต่อกลุ่มของหญิงวัยหมดประจำเดือนที่นับวันจะมีเพิ่มมากขึ้นในประเทศไทย ที่จะสามารถทำให้มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ส่งผลต่อการทำงานที่ยังคงประสิทธิภาพและประสิทธิผลได้ตลอดไปนั่นเอง

เอกสารอ้างอิง

๑. นิมิตร เดชไกรชนะ, คุณหญิงกอบจิตต์ ลิ้มปวยยอม. การเปลี่ยนแปลงในวัยหมดประจำเดือน. ใน: นิมิตร เดชไกรชนะ, บรรณาธิการ. ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดประจำเดือน. กรุงเทพฯ: ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; ๒๕๔๓. หน้า ๑-๓๒.
๒. Noblett KL, Ostergard DR. Gynecologic disorders. In: Hazzard WR, editor. Principles of geriatric medicine and gerontology 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 797-807.
๓. Manson JE, Bassuk SS. The Menopause Transition and Postmenopausal Hormone Therapy. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Larry JJ, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2209-13.

๔. Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas* 2006;54(1):27-38.
๕. Loose DS, Stancel GM. Estrogens and Progestins. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutic. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1541-68.
๖. Chrousos GP. The Gonadal Hormones & Inhibitors. In: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology. 10th ed. Boston: McGraw-Hill; 2007. p. 653-80.
๗. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4(1):58-74.
๘. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flashes. *Lancet* 2002; 360(9348):1851-61.
๙. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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):321-33.
๑๐. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in women. *J Support Oncol* 2003;1(1):11-21; discussion 14-5, 9-21.
๑๑. Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003;1(1):47-51.
๑๒. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11(1):17-22.

๑๓. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005;8(5):924-30.
๑๔. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1578-83.
๑๕. 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.
๑๖. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6919-30.
๑๗. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4):337-45.
๑๘. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, Sloan JA, Zahasky KM, Quella SK, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2377-81.
๑๙. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059-63.
๒๐. Barton D, La VB, Loprinzi C, Novotny P, Wilwerding MB, Sloan J. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(1):33-40.
๒๑. Biglia N, Torta R, Roagna R, Maggiorotto F, Cacciari F, Ponzzone R, et al. Evaluation of low-dose venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in breast cancer survivors. *Maturitas* 2005;52(1):78-85.
๒๒. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):161-6.
๒๓. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(3):561-5.
๒๔. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1107-15.
๒๕. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flashes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988;72(5):688-92.
๒๖. Morgante G, Farina M, Cianci A, La Marca A, Petraglia F, De Leo V. Veralipride administered in combination with raloxifene decreases hot flashes and improves bone density in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;18(4):194-8.
๒๗. Wesel S, Bourguignon RP, Bosuma WB. Veralipride versus conjugated oestrogens: a double-blind study in the management of menopausal hot flashes. *Curr Med Res Opin* 1984;8(10):696-700.
๒๘. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanolli L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):6-11.

๒๙. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002;9(5): 329-34.
๓๐. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21(3):189-95.
๓๑. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Hot flashes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women. *Climacteric* 1999; 2(1):6-12.
๓๒. Brazier JE, Roberts J, Platts M, Zoellner YF. Estimating a preference-based index for a menopause specific health quality of life questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:13.
๓๓. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *Bmj* 1993;307(6908):836-40.
๓๔. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994;29(3-4):319-36.
๓๕. Moe KE. Hot flashes and sleep in women. *Sleep Med Rev* 2004;8(6):487-97.
๓๖. Ratka A, Miller V, Brown K, Raut A, Cipher D, Meczekalski B, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms (MVS) survey for assessment of hot flashes. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15(1):77-89.
๓๗. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985;8(3):261-8.
๓๘. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 2):S312-6.
๓๙. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70(2):332-7.
๔๐. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(8):2354-8.
๔๑. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23(2):117-25.
๔๒. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982;59(4):403-7.
๔๓. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1990;76(4):573-8.
๔๔. Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001;13(4):453-64.
๔๕. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132(10):788-93.
๔๖. Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978;1(1):21-5.
๔๗. Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 1979;16(5):422-6.
๔๘. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flashes. *Med J Aust* 1986;144(7):369-70.

๔๕. Salmi P, Ahlenius S. Evidence for functional interactions between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in rat thermoregulatory mechanisms. *Pharmacol Toxicol* 1998;82(3):122-7.
๔๖. Gudelsky GA, Koenig JI, Meltzer HY. Thermoregulatory responses to serotonin (5-HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5-HT₂ and 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 1986;25(12):1307-13.
๔๗. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001;890(1):23-31.
๔๘. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas* 2000;36(3):155-64.
๔๙. Vliet EL, Davis VL. New perspectives on the relationship of hormone changes to affective disorders in the perimenopause. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs* 1991;2(4):453-71.
๕๐. Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol* 2000;60(1):13-35.
๕๑. Stearns V. Serotonergic agents as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Treat Endocrinol* 2006;5(2):83-7.
๕๒. Stearns V, Hayes DF. Approach to menopausal symptoms in women with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3(2):179-90.
๕๓. Baldessarini RJ. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutic*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 429-54.
๕๔. Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant Agents. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 10th ed. Boston: McGraw-Hill; 2007. p. 475-87.
๕๕. Goodnick PJ, Chaudry T, Artadi J, Arcey S. Women's issues in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1(5):903-16.
๕๖. Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, Sloan JA, Novotny PJ, Gettman MT, et al. Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc* 2004;79(10):1247-51.
๕๗. Nagata H, Nozaki M, Nakano H. Short-term combinational therapy of low-dose estrogen with selective serotonin re-uptake inhibitor (fluvoxamine) for oophorectomized women with hot flashes and depressive tendencies. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31(2):107-14.
๕๘. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J* 2006;12(2):114-22.
๕๙. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci* 1998;18(23):10150-6.
๖๐. Goodnough DB, Baker GB. 5-Hydroxytryptamine₂ and beta-adrenergic receptor regulation in rat brain following chronic treatment with desipramine and fluoxetine alone and in combination. *J Neurochem* 1994;62(6):2262-8.
๖๑. Hrdina PD, Vu TB. Chronic fluoxetine treatment upregulates 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in rat brain: an autoradiographic study. *Synapse* 1993;14(4):324-31.

๖๖. Gury C, Cousin F. [Pharmacokinetics of SSRI antidepressants: half-life and clinical applicability]. *Encephale* 1999;25(5):470-6.

๖๗. Masand PS, Gupta S. Selective serotonin-reuptake inhibitors: an update. *Harv Rev Psychiatry* 1999;7(2):69-84.

Abstract

Are SSRIs ... an alternative therapy for menopausal hot flashes?

Nuchanart Suealek, Ph.D.*

*Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

Hot flashes or hot flushes that occur in menopausal women can be impact on daily quality of life, particularly when they disrupt sleep, leading to fatigue and irritability during the day. Nowadays, estrogen is the most effective treatment for hot flashes, however, it is not generally recommended for women associated with increased risks of breast cancer, cardiovascular disease, and stroke. Therefore, nonhormonal therapy, including SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors), is proper for menopausal women who cannot take hormonal therapy. Based on a hypothesis of menopausal hot flashes, the decline in estrogen levels causes the reduction of serotonin (5-HT) levels in hypothalamus which results in the increased occurrence of hot flashes. SSRIs block reuptake of 5-HT from the synapse into the presynaptic nerve terminal, thereby increasing synaptic serotonin concentrations. SSRIs are an effective nonhormonal therapy for reducing the frequency and severity of hot flashes. The adverse effects of SSRIs include nausea, vomiting, headache, anxiety, insomnia, and sexual dysfunction. The use of the lowest effective doses can reduce the frequency of their adverse effects. Thus, SSRIs may be an alternative nonhormonal therapy for menopausal hot flashes, especially when hormonal therapy is contraindicated.

Key words : SSRIs, menopause