กลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนและการรักษา

อ.ภญ.นภาพร ลักขณา

หมวดวิชาเภสัชวิทยา

วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ

1. กลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน
2. การรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน

บทคัดย่อ

วัยหมดประจำเดือน หรือ วัยทอง คือ ช่วงเวลาที่รังไข่ในระบบสืบพันธุ์เพศหญิงทำงานลดลงหรือหยุดทำงาน ทำให้ระดับของอีสโทรเจนลดลง ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายในลักษณะต่าง ๆ ที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สตรีวัยหมดประจำเดือนส่วนใหญ่เข้ารับการรักษา คือ อาการร้อนวูบวาบ เพราะรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันและลดคุณภาพชีวิต เนื่องจากปัจจัยที่เป็นสาเหตุและอาการแสดงในสตรีวัยหมดประจำเดือนแตกต่างกัน จึงทำให้แนวทางการรักษาแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ปัจจุบันแนวทางการรักษามีทั้งแบบใช้ฮอร์โมน แบบไม่ใช้ฮอร์โมนและแบบทางเลือก การมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบจะช่วยให้เข้าใจถึงสาเหตุและอาการต่าง ๆ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการพิจารณาแนวทางการรักษา การให้คำปรึกษาหรือคำแนะนำ ในการดูแลและการปฏิบัติตัวแก่สตรีวัยหมดประจำเดือนได้อย่างเหมาะสม เพื่อให้สามารถดำเนินชีวิตประจำวันด้วยคุณภาพชีวิตที่ดีได้

คำสำคัญ hot flash, vasomotor symptoms, thermoregulatory system, hormonal therapies, non-hormonal therapies, menopausal women

บทนำ

รอบประจำเดือน หรือ รอบระดู (menstruation cycle) เกิดขึ้นและทำงานได้อย่างสมดุลภายใต้การควบคุมของสมองส่วนไฮโปทาลามัส ต่อมใต้สมองและรังไข่ในระบบสืบพันธุ์ของเพศหญิง (hypothalamic-pituitary-gonadal axis; HPG axis)[1] ในภาวะปกติเมื่อรังไข่สร้างและหลั่งฮอร์โมนเพศในปริมาณเพียงพอต่อความต้องการของร่างกายแล้ว จะมีกลไกควบคุมแบบยับยั้งย้อนกลับ (negative feedback) ซึ่งเป็นกลไกทางระบบประสาทปกติที่เกิดขึ้นเพื่อรักษาสมดุลของการสร้าง การหลั่งและการควบคุมการทำงานของฮอร์โมนเพศ การทำงานของ HPG axis เกิดขึ้นสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนที่ต่อมใต้สมอง ฮอร์โมนจากรังไข่และการหนาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูก ทำให้เกิดประจำเดือน[2]

วัยหมดประจำเดือน (menopause)

วัยหมดประจำเดือน หมายถึง ช่วงเวลาที่สตรีจะสิ้นสุดการมีประจำเดือน ซึ่งเป็นเป็นเรื่องธรรมชาติที่เลี่ยงไม่ได้ เป็นผลมาจากการทำงานของรังไข่ที่ลดน้อยถอยลงหรือหยุดการทำงาน ส่งผลให้รังไข่ไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นของ follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ทำให้ระดับของอีสโทรเจนลดลง ร่างกายจึงเกิดกลไกกระตุ้นย้อนกลับ (positive feedback)[3] ไปที่ไฮโปทาลามัสให้เพิ่มการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) มากระตุ้นต่อมใต้สมองให้เพิ่มการหลั่ง FSH และ LH เพื่อมากระตุ้นรังไข่ให้สร้างและหลั่งอีสโทรเจนเพิ่มขึ้น แต่เนื่องจากรังไข่หยุดทำงานจึงไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นทำให้ไม่สามารถสร้างอีสโทรเจนได้ ดังนั้นในสตรีวัยหมดประจำเดือน จึงมีระดับอีสโทรเจนต่ำร่วมกับมีระดับของ FSH และ LH สูง ในระยะเจริญพันธุ์ inhibin B ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่สร้างโดย granulosa cells ในรังไข่ มีบทบาทสำคัญในการควบคุมหรือยับยั้งการสร้างและการหลั่งของ FSH ให้เหมาะสม เมื่อรังไข่หยุดทำงานจะทำให้ inhibin B ลดลงด้วย ดังนั้น inhibin B จึงเป็นฮอร์โมนที่บ่งชี้ถึงความสามารถในการทำงานของรังไข่ได้[4] นอกจากนี้ยังมี anti-Müllerian hormone (AMH) ที่บอกความสามารถในการทำงานของรังไข่ได้ ค่า AMH สูงในช่วงเจริญพันธุ์ แล้วจะค่อย ๆ ลดลงและหมดไปเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ระดับฮอร์โมนเหล่านี้จะแตกต่างกันตามแต่ละช่วงวัย จึงมีบทบาทสำคัญในการใช้วินิจฉัยหรือประเมินการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน แสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 ระดับของฮอร์โมนในช่วงวัยเจริญพันธุ์ตามเกณฑ์ Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)[5]

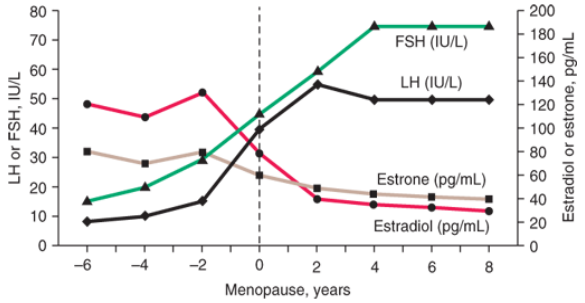
	Peak reproduction	Late reproduction	Early MT	Late MT		Post menopause
FSH	Normal	↑	↑	↑	FMP	↑
AMH	Normal / ↓	↓	↓	Undetectable		Undetectable
Inhibin B	Normal	↓	↓	Undetectable		Undetectable
Estradiol	Normal	Normal	Normal	↓		↓

[Menopausal Transition (MT), Final menstrual period (FMP), Follicle stimulating hormone (FSH), anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B, Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)]

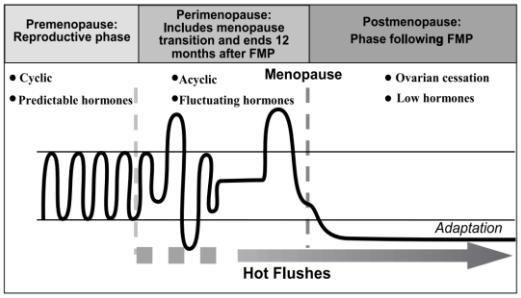
ตารางที่ 2 ระดับของ serum inhibin B ในเพศหญิง[6]

ช่วงอายุ (ปี)	ระดับของ serum inhibin B (pg/mL)
≤ 12 ปี	< 183
13 – 41 ปี (มีประจำเดือน-ระยะก่อนการตกไข่)	< 224
42 – 51 ปี (มีประจำเดือน-ระยะก่อนการตกไข่)	< 108
13 – 51 ปี (มีประจำเดือน-ระยะหลังการตกไข่)	< 80
≥ 51 ปี (วัยหลังหมดประจำเดือน)	< 12

การเปลี่ยนแปลงและความผันผวนของฮอร์โมนเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนส่งผลต่อวงจรของการเกิดประจำเดือน แสดงดังรูปที่ 2A และ 2B [6,7,8] การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนที่เกิดขึ้นถูกนำมาใช้ประเมินภาวะหมดประจำเดือนโดยพิจารณาร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและจิตใจของสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งจะปรากฏตั้งแต่ในระยะก่อนหมดประจำเดือน อาการที่พบ เช่น การมีรอบประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกตอนกลางคืน อารมณ์แปรปรวน นอนไม่หลับ หลงลืม อ่อนเพลีย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ช่องคลอดแห้ง อาการเหล่านี้จะปรากฏในช่วงประมาณ 1-3 ปี ก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน



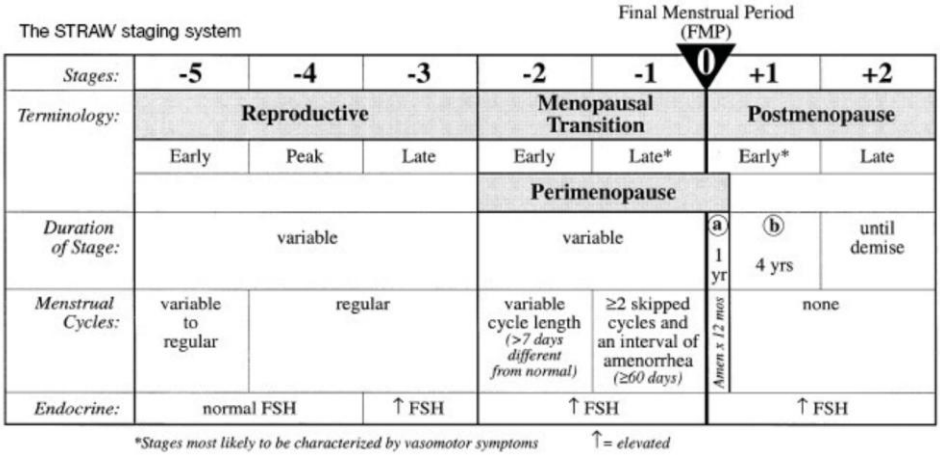
(2A)



(2B)

รูปที่ 2 (2A) การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนในช่วงก่อนและหลังเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนและ
(2B) การเปลี่ยนแปลงของรูปแบบการเกิดรอบเดือนในช่วงเจริญพันธุ์และระยะก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน [5]

จากเกณฑ์ภาวะเจริญพันธุ์ของ The Stage of Reproductive Aging Workshop, STRAW[5,9,10] ได้กำหนดและอธิบายไว้ว่าการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ระยะเจริญพันธุ์ ระยะก่อนหมดประจำเดือน ไปจนถึงระยะหลังหมดประจำเดือน แสดงในรูปที่ 3 มีผลมาจากความผันผวนของฮอร์โมนและอาการแสดงในสตรีวัยหมดประจำเดือนจะเริ่มปรากฏตั้งแต่ช่วงปลายระยะเจริญพันธุ์ (stage -3) แล้วเริ่มมีอาการชัดเจนมากขึ้นในระยะก่อนหมดประจำเดือน (stage -2 และ stage -1) บางรายอาจมีอาการต่อเนื่องไปจนเข้าสู่ช่วงระยะหลังหมดประจำเดือน (stage +1 และ stage +2) การเข้าสู่ภาวะหมดประจำเดือนจะแตกต่างกันไปในแต่ละคน ซึ่งจะคล้ายกับการเริ่มมีประจำเดือนในช่วงเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ที่แต่ละคนจะมีปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของร่างกายแตกต่างกัน



รูปที่ 3 ระยะและช่วงของการเปลี่ยนแปลงของภาวะเจริญพันธุ์จนเข้าสู่วัยหลังหมดประจำเดือน[9,10]

การเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ คือ จากการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติ หมายถึง การที่สตรีมีรอบประจำเดือนครั้งสุดท้ายแล้วหลังจากนั้นก็หยุดหายไปนาน เป็นระยะเวลา 12 เดือน สตรีส่วนใหญ่จะเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนตามธรรมชาติ ในช่วงอายุระหว่าง 45 ถึง 55 ปี[11,12] ซึ่งการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนตามธรรมชาติเป็นส่วนหนึ่งของวิถีความชราตามธรรมชาติของมนุษย์ และอีกลักษณะคือ การเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนหลังจากการผ่าตัดเอารังไข่ออกทั้งสองข้าง หรือจากสาเหตุอื่นที่ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนวัย (primary ovarian insufficiency) เช่น อาจเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม การสัมผัสกับสารเคมี การฉายรังสี การได้รับเคมีบำบัด การผ่าตัด หรือภาวะภูมิต้านทานตนเอง ซึ่งทำให้สิ้นสุดการมีรอบประจำเดือนหรือขาดฮอร์โมนเพศที่มาจากรังไข่โดยทันที[13]

อาการและอาการแสดงที่พบได้บ่อย เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน มีดังนี้

1) ความผิดปกติของรอบประจำเดือน เช่น การมีรอบประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ มาห่างหรือขาดหายไป
2) อาการร้อนวูบวาบ หรือ vasomotor symptoms ร่วมกับเหงื่อออกตอนกลางคืน หนาวสั่น ซึ่งเป็นอาการที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยตัดสินใจไปพบแพทย์ เพราะหากมีอาการต่อเนื่องเป็นเวลานานจะรบกวนการนอนหลับและทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพได้
3) อาการทางระบบสืบพันธุ์และระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ช่องคลอดแห้ง คัน อักเสบ มีเลือดออกขณะมีเพศสัมพันธ์ซึ่งส่งผลให้มีความต้องการทางเพศลดลง ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะเล็ดเมื่อไอหรือจามติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ
4) อาการทางจิต เช่น อาการซึมเศร้า อารมณ์ฉุนเฉียว หงุดหงิดง่าย วิตกกังวล เบื่อหน่าย เฉื่อยชา

อาการต่าง ๆ ในสตรีวัยหมดประจำเดือน รวมถึงระดับความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดอาการมีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล[14] เช่น บางรายไม่แสดงอาการใด ๆ เลย หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย แต่พบว่ากว่าร้อยละ 80 เกิดอาการ โดยมีอาการมากน้อยแตกต่างกันไป[15,16,17] บางรายมีอาการรุนแรง ซึ่งอาจเกิดขึ้นเพียง

ระยะเวลาสั้น ๆ แล้วเว้นช่วงไป หลังจากนั้นจึงกลับมาเกิดอาการอีก หรืออาจมีอาการที่รุนแรงต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานจนรบกวนชีวิตประจำวัน อาการของสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ปรากฏและมีรายงานถึงปัญหาในการดำเนินชีวิตมาก คือ อาการร้อนวูบวาบ[15,16,18,19, 20]

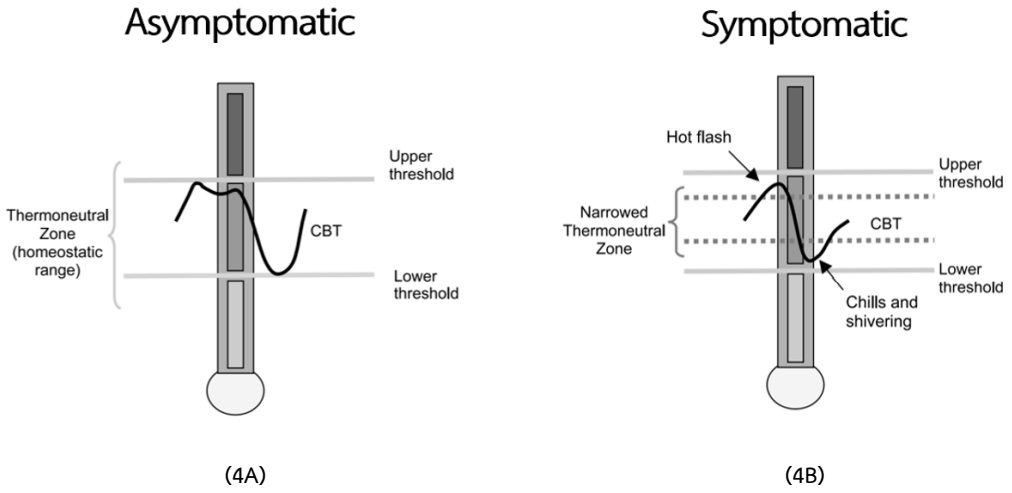
กลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ร้อยละ 80 ของสตรีที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนจะเกิดอาการร้อนวูบวาบ เนื่องจากอีสโทรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบต่าง ๆ ในร่างกาย และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาหลายด้าน จึงมีการศึกษาความสัมพันธ์ของการลดลงของอีสโทรเจนกับปัจจัยที่คาดว่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกของการเกิดอาการร้อนวูบวาบ ดังนี้

อาการร้อนวูบวาบกับระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

ไฮโปทาลามัส นอกจากควบคุมการสร้างและหลั่งของฮอร์โมนต่าง ๆ แล้วยังเกี่ยวข้องกับความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และเป็นศูนย์กลางในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายด้วย ไฮโปทาลามัสจะรักษาระยะของอุณหภูมิแวดล้อมที่เหมาะต่อการดำรงชีวิต (thermoneutral zone; TNZ) ซึ่งเป็นสมดุลของอุณหภูมิที่ร่างกายของสิ่งมีชีวิตสามารถรักษาการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแกนของร่างกาย (core body temperature; CBT) ไม่ให้เปลี่ยนแปลงไปตามอุณภูมิแวดล้อม โดยปกติร่างกายของสัตว์เลือดอุ่นรวมถึงมนุษย์จะมีการควบคุมการสูญเสียความร้อนหรือการรักษา TNZ ให้คงที่ ช่วงเฉลี่ย 36.1 ถึง 37.2 องศาเซลเซียส[21] ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่ออุณหภูมิของร่างกายมีมากมาย เช่น อายุ สภาวะสุขภาพ โรคประจำตัว การออกกำลังกาย ภาวะโภชนาการ กิจกรรมในชีวิตประจำวัน ความเครียด พฤติกรรม การนอนหลับพักผ่อน การได้รับสัมผัสสารเคมีหรือการใช้ยาบางชนิด การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแวดล้อมและฮอร์โมน รวมทั้งลดลงของอีสโทรเจนในร่างกาย[22] ล้วนเป็นสาเหตุให้ไฮโปทาลามัสตอบสนองโดยการลดระยะห่างระหว่างขอบเขตบน (upper threshold for sweating) และขอบเขตล่าง (lower threshold for shivering) ของ TNZ ทำให้ TNZ แคบลง ร่วมกับเมื่อมีอาการร้อนวูบวาบร่างกายจะมี CBT สูงขึ้น แสดงในรูปที่ 4A และ 4B ปัจจัยที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ CBT เช่น อัตราการใช้พลังงานของร่างกาย การเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อ การทำงานของฮอร์โมน นาฬิกาชีวภาพ (circadian rhythm) การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแวดล้อม การตัดรังไข่ การกระตุ้นของสารสื่อประสาทบางชนิด อาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนเมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของ TNZ และ CBT ร่างกายจะปรับตัวโดยทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดเพิ่มการไหลเวียนเลือดมากขึ้น กระตุ้นให้ต่อมเหงื่อเกิดการขับเหงื่อ เพื่อระบายความร้อน เมื่อเหงื่อออกจะทำให้อุณหภูมิของร่างกายลดลงจึงทำให้รู้สึกเย็นและผิวหนังชื้น เมื่ออุณหภูมิร่างกายลดลง หลอดเลือดบริเวณใต้ผิวหนังจะปรับตัวอีกครั้ง ด้วยการหดตัวเพื่อลดการสูญเสียความร้อน ซึ่งบางครั้งอาจทำให้รู้สึกหนาวสั่น การที่เหงื่อออกสลับกับอาการหนาวสั่น ซึ่งมักเกิดอาการเดี๋ยวร้อนเดี๋ยวหนาวได้ในสตรีวัยหมดประจำเดือน[22,23.24] อาการดังกล่าว

สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งกลางวันและกลางคืน ส่วนใหญ่มักมีอาการในช่วงกลางคืน การเกิดอาการแต่ละครั้งมีระยะเวลาได้ตั้งแต่ 30 วินาทีไปจนถึง 30 นาที แต่ละครั้งของการเกิดมีความถี่ ความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล[23,25] อาการร้อนวูบวาบสามารถเกิดขึ้นและคงอยู่ หรืออาจมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ และอาจมีอาการปรากฏได้นาน หากไม่ได้รับการรักษาจะส่งผลรบกวนการนอนหลับ ทำให้พักผ่อนไม่เพียงพอ ส่งผลให้รู้สึกอ่อนเพลีย หงุดหงิดง่าย อารมณ์แปรปรวน มีความวิตกกังวล ซึ่งรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันและก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพในระยะยาวได้



(4A) (4B)

รูปที่ 4 (4A) ระยะของ TNZ และ CBT ในสภาวะปกติ (4B) ระยะ TNZ ที่แคบลงและ CBT ที่สูงขึ้นเกินระยะ TNZ เมื่อเกิดอาการร้อนวูบวาบ

อาการร้อนวูบวาบกับสารสื่อประสาท

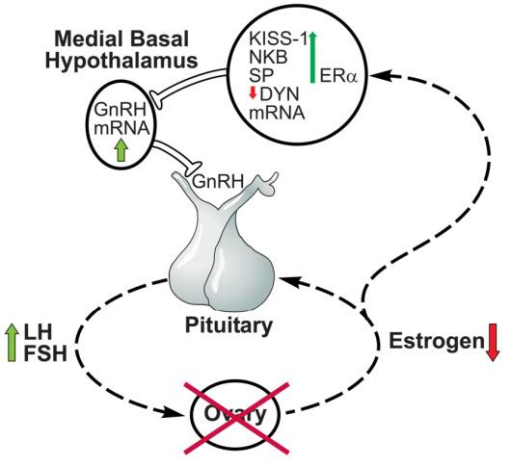
สารสื่อประสาท ได้แก่ norepinephrine (NE) และ serotonin (5-HT) มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน การเพิ่มขึ้นของ NE จะกระตุ้น α_1-adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว มีผลเพิ่มความดันโลหิตและนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของประสาทซิมพาเทติก และ baroreceptor reflex ซึ่งเป็นระบบประสาทที่มีตัวรับที่ไวต่อการรับรู้ความดันและการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตจึงส่งผลให้เกิดอาการร้อนวูบวาบ ทำให้มีลักษณะผิวหนังแดงปรากฏให้เห็นโดยเฉพาะครึ่งบนของลำตัว ได้แก่ บริเวณใบหน้า คอ หน้าอก ลำตัว อาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนสามารถเกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วและฉับพลัน และส่วนใหญ่จะไม่ปรากฏสัญญาณบ่งชี้ก่อนเกิดอาการ อาการอาจเกิดขึ้นภายในระยะเวลาไม่กี่วินาที สามารถเกิดขึ้นเป็นระยะ ๆ และอาการอาจดำเนินอยู่นานเป็นชั่วโมงได้ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของ NE มีผลลด TNZ ส่งผลต่อ CBT ของร่างกายจึงเกิดอาการร้อนวูบวาบ[26] ส่วน 5-HT ทำให้เกิดการกระตุ้น 5-HT_{2A} receptor ในสมอง ซึ่งมีบทบาทในการรักษาสมดุลอุณหภูมิของร่างกาย และยังไวต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแวดล้อม ปัจจัยที่สามารถ

กระตุ้นให้ร่างกายมีความร้อนเพิ่มมากขึ้น (hyperthermic effects) ร่วมกับความไม่สมดุลของการกระตุ้น 5-HT/5-HT_{2A} receptor ส่งผลรบกวนสมดุล set-point thermoregulation ของร่างกาย[27] จึงเกิดการอาการร้อนวูบวาบ

อาการร้อนวูบวาบกับกลไกในระดับโมเลกุล

Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin neurons (KNDγ-neurons) signaling

ที่ไฮโปทาลามัส บริเวณ arcuate nucleus (ARN) มีการศึกษาพบว่าการทำงานอย่างเป็นเครือข่ายของเซลล์ประสาทชนิด Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDγ) มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบ โดยพบว่าในสตรีวัยหมดประจำเดือนมีการแสดงออกให้โปรตีนทั้งสามชนิดในเซลล์ประสาท KNDγ มากกว่าปกติ[28, 29] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า KNDγ เกี่ยวข้องกับกระบวนการป้องกันการสูญเสียความร้อนจากร่างกาย สังเกตได้จากการขยายตัวของหลอดเลือดบริเวณผิวหนัง ซึ่งเป็นกระบวนการที่ร่างกายตอบสนองต่ออุณหภูมิแวดล้อม โดยพบว่าหนูแรทที่ไม่มี KNDγ จะมีอุณหภูมิผิวหางลดลง (tail-skin temperature) น้อยกว่าหนูแรทที่ยังมี KNDγ[30] หลอดเลือดของหนูที่มี KNDγ เกิด vasodilation มากกว่า จึงเป็นสัญญาณของการเกิดอาการร้อนวูบวาบ นอกจากนี้ยังพบ KNDγ เกี่ยวข้องกับ medial preoptic area (MPA) และ median preoptic nucleus (MnPO) ในไฮโปทาลามัสที่รับรู้การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิจากประสาทส่วนปลาย[31, 32] เมื่อไม่มี KNDγ ทำให้ไม่มีกระแสประสาทเข้าสู่ MPA และ MnPO จึงไม่เกิดสัญญาณความร้อนกระตุ้นไฮโปทาลามัส ดังนั้นจึงไม่เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดบริเวณผิวหนัง นอกจากนี้ยังพบว่าอีสโทรเจนที่ลดลงทำให้ KNDγ มีผลลดหรือปิดกั้น negative feedback ของ HPG axis โดยมีผลต่อ Kisspeptin Neurokinin B เป็นแบบ excitatory effect และมีผลต่อ Dynorphin เป็นแบบ inhibitory effect ส่งผลเพิ่มการแสดงออกฮอร์โมน GnRH บริเวณ POA และ ARC ในไฮโปทาลามัสส่งเสริมให้เกิดอาการร้อนวูบวาบเกิดขึ้น[33] แสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ผลของอีสโทรเจนที่ลดลงต่อ KNDγ-neurons signaling ใน HPG axis ที่ส่งผลต่อการเกิดอาการร้อนวูบวาบ [33]

Neurokinin B/Neurokinin 3 receptor signaling (NKB/NK3R signaling)

Neurokinin B (NKB) เป็น neuropeptides มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการทำงานของไฮโปทาลามัสในการควบคุมการหลั่ง GnRH ให้เป็นปกติ มีรูปแบบเหมาะสมในแต่ละช่วงเวลาตามที่ร่างกายต้องการ (pulsatile secretion) ผ่าน neurokinin 3 receptor (NK3R) การกระตุ้น NKB/NK3R signaling ทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบด้วยการส่งสัญญาณไปกระตุ้นการทำงานของ KNDγ ในไฮโปทาลามัส การให้ NK3R antagonist ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอาการร้อนวูบวาบ พบว่าสามารถลดอาการร้อนวูบวาบได้ร้อยละ 73 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งลดอาการได้ร้อยละ 45 ปัจจุบันองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุมัติการขึ้นทะเบียนยา fezolinetant[34] ในรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอาการในระดับปานกลางถึงระดับรุนแรง โดย fezolinetant เป็นยาตัวแรกที่มีเป้าหมายต่อ NK3R จึงลด NKB/NK3R signaling ที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการร้อนวูบวาบได้

β-endorphin and Glutamatergic-GABAneric pathway

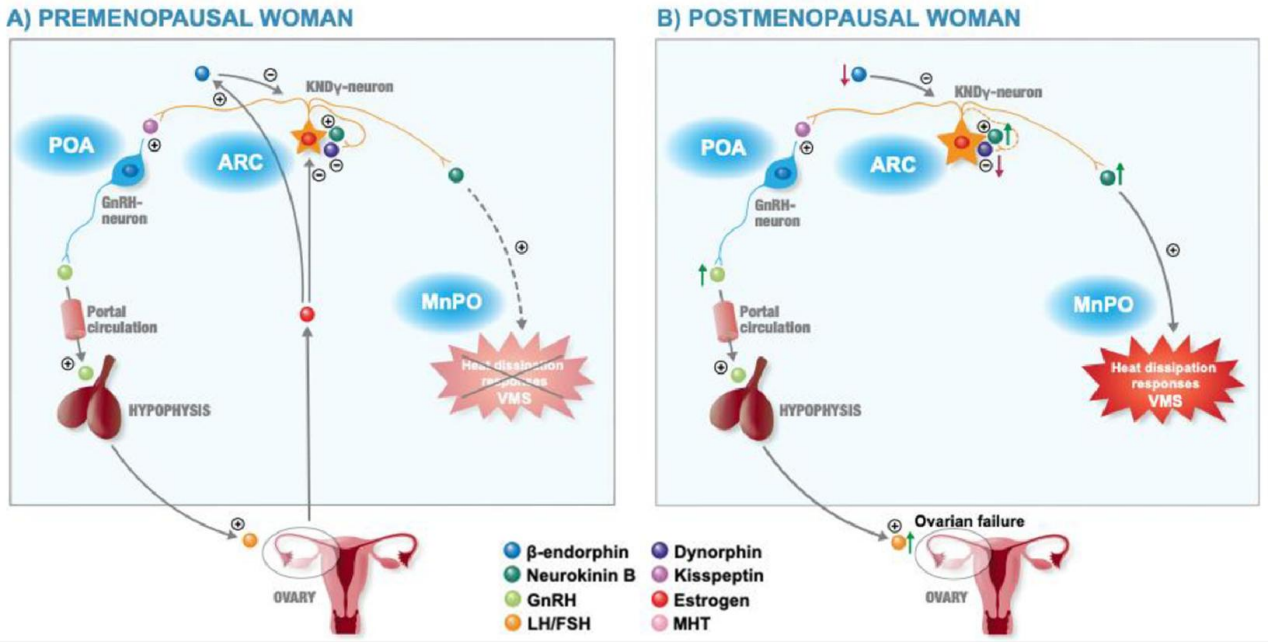
β-endorphin เป็น endogenous opioid neuropeptides ถูกสร้างขึ้นในต่อมใต้สมองส่วนหน้า มีบทบาทสำคัญในการเป็นทั้งสารสื่อประสาทและสารที่ปรับเปลี่ยนประสิทธิภาพการทำงานของระบบประสาท (neuromodulator) เกี่ยวข้องกับการจัดการความเจ็บปวด ความเครียด ช่วยควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย[35, 36] มีส่วนร่วมในวงจรการให้รางวัลตามธรรมชาติ เช่น การให้อาหาร การดื่ม เพศและพฤติกรรมของมารดา เป็นต้น β-endorphin ให้ผลคล้ายมอร์ฟีนโดยช่วยลดการนำส่งกระแสประสาทจึงช่วยลดความเจ็บปวด โดยปกติ β-endorphin จับกับตัวรับชนิด μ-opioid[37] ที่ขั้วประสาททั้งก่อนและหลังไซแนปส์ แต่ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ผ่านการจับก่อนไซแนปส์ทำให้เกิดการยับยั้งการปลดปล่อยโปรตีน tachykinin และ substance P ที่เกี่ยวข้องกับการส่งผ่านความเจ็บปวดไปยังระบบประสาทส่วนปลาย ดังนั้นการลดลงของอีสโทรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือนส่งผลให้ β-endorphin ลดลง ทำให้เกิดการหลั่งของ substance P ซึ่งมีผลเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาท glutamatergic ขณะเดียวกันยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาท GABA ที่สมอง ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเซลล์สมองส่วน neuronal excitability มากขึ้นจึงเกิดอาการร้อนวูบวาบ นอกจากนี้การลดลงของ β-endorphin ทำให้ผลของ NE และ 5-HT เพิ่มขึ้น จึงส่งผลต่อสมดุลของ TNZ และ set-point thermoregulation เป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดอาการร้อนวูบวาบขึ้นได้ด้วย[38]

อาการร้อนวูบวาบกับความผันแปรทางพันธุกรรม [39, 40, 41]

การเปลี่ยนแปลงหรือการผันแปรของนิวคลีโอไทด์ในสาย DNA ส่งผลต่อการได้มาซึ่งกรดอะมิโนที่แตกต่างไปจากปกติและส่งผลต่อโครงสร้างและการทำงานของโปรตีน ความผันแปรทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน มีข้อมูลบ่งชี้ว่าความผันแปรของยีน ERα-receptor มีความเกี่ยวข้อง

กับอาการนอนไม่หลับในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยพบว่าการมี genotypes AG *XbaI* และ TC *PvuII ESR1* จะเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบที่รุนแรงสัมพันธ์กับช่วง perimenopausal period และ genotypes *Pvu II* TT จะสัมพันธ์กับช่วง postmenopausal period[42] นอกจากนี้พบว่า *17HSDB1* สัมพันธ์กับการเกิดร้อนวูบวาบที่รุนแรง และ *CYP1B1* มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) และโปรเจสเตอโรน ในขณะที่ *CYP19* ที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ aromatase มีความสัมพันธ์กับการมีระดับของเทสโทสเตอโรนที่สูงขึ้น และการลดลงของ sex hormone binding globulin (SHBG) ซึ่งเป็นโปรตีนในเลือดที่มีบทบาทในการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนเพศ มีผลต่อปริมาณของอีสโทรเจนอิสระในเลือดลดลง ส่งผลและสัมพันธ์ต่อการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน [15] นอกจากนี้ยังพบว่าความผันแปรของยีน tachykinin receptor 3 (genotypes *TACR3*) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการถอดรหัสให้ได้ neurokinin B และตัวรับ neurokinin B ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน[43]

จากกลไกการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนข้างต้น อีสโทรเจนไม่ใช่เพียงฮอร์โมนเพศที่มีบทบาทหน้าที่ในระบบสืบพันธุ์เท่านั้น แต่ยังเกี่ยวข้องกับการทำงานของชีวโมเลกุลและวิถีการทำงานต่าง ๆ ของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการร้อนวูบวาบ อีสโทรเจนมีบทบาทของในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลไม่ให้เกิดอาการร้อนวูบวาบได้ง่ายจากปัจจัยกระตุ้น แสดงในรูปที่ 6(A) เช่น ความเครียด ความดันโลหิตสูง การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแวดล้อมหรืออุณหภูมิร่างกาย การทำกิจกรรมต่าง ๆ สภาวะสุขภาพ และการลดลงของอีสโทรเจน ซึ่งล้วนมีผลกระตุ้นให้เกิดการส่งสัญญาณผ่านไปยังระบบประสาทส่วนปลายและระบบประสาทส่วนกลาง ที่มีผลต่อไฮโปทาลามัสที่เป็นศูนย์กลางและมีความไวในการรับรู้การปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของร่างกาย เมื่อไฮโปทาลามัสไม่สามารถปรับสภาพให้กลับสู่ภาวะสมดุลได้จึงเป็นสาเหตุให้เกิดอาการร้อนวูบวาบ[42] แสดงดังรูปที่ 6(B)



รูปที่ 6 **(A) วิถีการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสภาวะที่ยังมีอีสโทรเจนในระยะก่อนหมดประจำเดือน** [48]

(B) วิถีการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสภาวะที่ขาดอีสโทรเจนในวัยหมดประจำเดือน [48]

[Preoptic area (POA), Arcuate nucleus (ARC), Median preoptic nucleus (MnPO), Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), Luteinizing hormone (LH), Follicle stimulating hormone (FSH), Menopausal hormone therapy (MHT)]

ปัจจุบันแนวทางการรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน มีแนวทางการรักษา ดังนี้[44]

Non-medical treatments

1) การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต เช่น การควบคุมน้ำหนัก หลีกเลี่ยงบริเวณที่มีอากาศร้อนหรือเย็นจัด หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นจำพวก การสูบบุหรี่และการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การออกกำลังกายอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ [48]

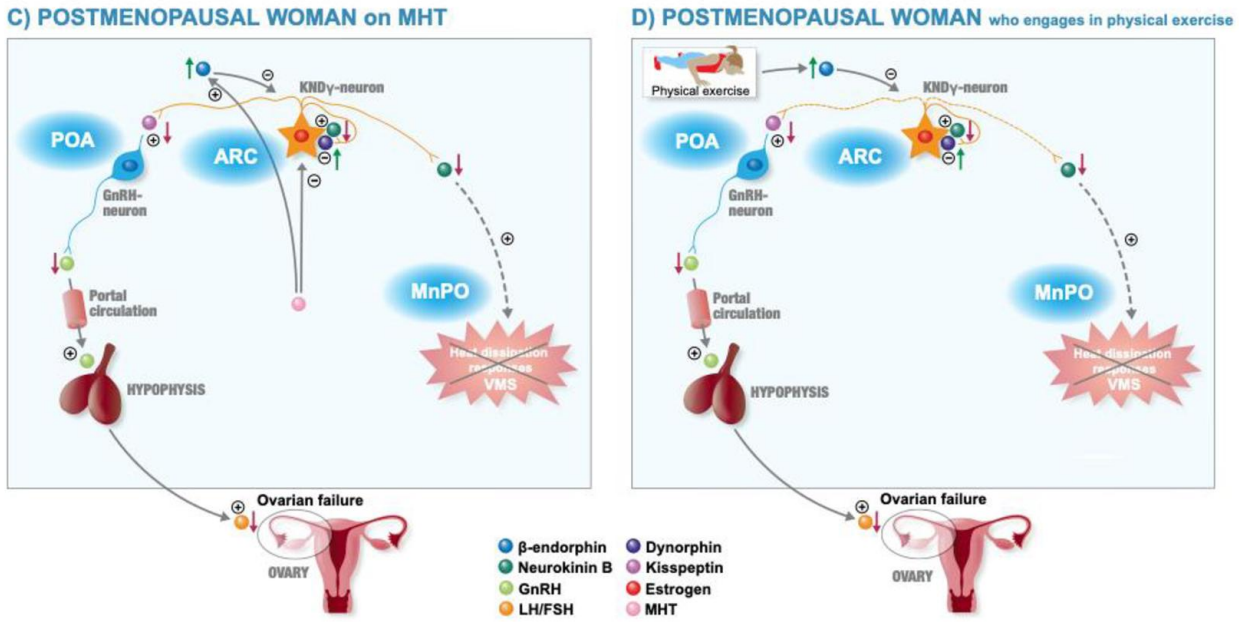
2) การรักษาทางเลือก เช่น การฝังเข็มตามแบบการแพทย์แผนจีน สุคนธบาบำบัด โยคะบำบัด การนวดบำบัดการนั่งสมาธิ โภชนบำบัด

Medical treatments

1) การรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนแบบใช้ฮอร์โมน

การให้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อรักษาหรือบรรเทาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยประจำเดือน โดยการใช้อีสโทรเจนเป็นหลักและอาจมีโปรเจสเตอโรนและแอนโดรเจนร่วมด้วยนั้น เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและเป็นที่ยอมรับถึงผลลัพธ์ของการรักษาและบรรเทาอาการในสตรีวัยหมดประจำเดือนทั้งอาการร้อนวูบวาบ ตลอดจนอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินปัสสาวะและอาการทางระบบสืบพันธุ์ นอกจากนี้ยังให้ผลดีในการชะลอและป้องกันภาวะกระดูกพรุนในผู้ที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาอื่นในการรักษาด้วย แต่ปัญหาของการใช้ฮอร์โมนทดแทนอาจทำให้เกิดความ

เสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โรคหลอดเลือดสมอง หรือมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เป็นต้น และมีข้อจำกัดในผู้ที่มีข้อห้ามใช้ฮอร์โมนทดแทน[45] ซึ่งการลดอาการร้อนวูบวาบด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน มีประสิทธิภาพสอดคล้องกับกลไกการเพิ่มขึ้นของอีสโทรเจน อาทิ มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของ β-endorphin ซึ่งลดการกระตุ้นและการเหนี่ยวนำ KNDγ ในไฮโปทาลามัส แสดงดังรูปที่ 7(C) นอกจากนี้ยังพบว่าการออกกำลังกายที่เหมาะสม มีกลไกการลดอาการร้อนวูบวาบได้คล้ายกับการให้ฮอร์โมนทดแทน[42] แสดงดังรูปที่ 7(D)



รูปที่ 7 **(C) วิถีการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสภาวะที่การให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดประจำเดือน** [42]

(D) วิถีการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสภาวะที่ขาดอีสโทรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือนแต่มีการออกกำลังกาย [42]

[Preoptic area (POA), Arcuate nucleus (ARC), Median preoptic nucleus (MnPO), Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), Luteinizing hormone (LH), Follicle stimulating hormone (FSH), Menopausal hormone therapy (MHT)]

2) การรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนแบบไม่ใช้ฮอร์โมน

ยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมนเป็นอีกทางเลือกเพื่อใช้รักษาหรือบบรรเทาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งมีประโยชน์ในกรณีที่มีข้อจำกัดไม่สามารถใช้ฮอร์โมนในการรักษาได้เพราะมีข้อห้ามใช้ หรือในกรณีที่ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงที่เกิดจากฮอร์โมนได้ เป็นต้น ปัจจุบันยาที่มีการใช้ ได้แก่

Serotonergic agents

ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีการลดลงของอีสโทรเจน จะมีปริมาณของ 5-HT ลดลงด้วยส่งผลต่อบทบาทของ 5-HT ที่สัมพันธ์กับการทำงานระบบต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น บทบาทของการเป็นสารสื่อประสาทในสมอง การควบคุมด้านอารมณ์และที่สำคัญ คือ การควบคุมอุณหภูมิร่างกายร่วมกับอีสโทรเจนดังนั้น ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และ selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ซึ่งมี

กลไกยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทอย่างจำเฉพาะต่อ 5-HT ที่ปลายประสาทไซแนปติก ส่งผลให้มี 5-HT ที่บริเวณปลายประสาทไซแนปติกมากขึ้น ตัวอย่างยาในกลุ่ม ได้แก่ fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline และ escitalopram ในกรณีของการเลือกใช้เพื่อการรักษาอาการร้อนวูบวาบ โดยเฉพาะจากความผิดปกติของการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายที่อาจเป็นผลมาจากระดับของ 5-HT ที่ลดลง พบว่า paroxetine หรือ escitalopram เป็นยาทางเลือกแรกของการพิจารณาเลือกใช้ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบ[45] ส่วนยาในกลุ่ม SNRIs มีกลไกยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทที่สำคัญ 2 ชนิด คือ NE และ 5-HT ส่งผลให้มีปริมาณของสารสื่อประสาทที่บริเวณปลายประสาทไซแนปติกมากขึ้น ยาบางตัวออกฤทธิ์เก็บกลับ NE ได้มากกว่า 5-HT เช่น levomilnacipran ตัวอย่างยาในกลุ่ม เช่น venlafaxine, desvenlafacine, duloxetine และ levomilnacipran ยาในกลุ่ม SSRIs และ SNRIs เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสำหรับบรรเทาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน แต่บางรายอาจพบอาการข้างเคียง เช่น อาการปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ เวียนศีรษะ ซึ่งหากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงดังกล่าวได้ อาจจำเป็นต้องเปลี่ยนไปพิจารณาใช้ยาอื่น เช่น gabapentin หรือ clonidine

Gabapentinoids

Gabapentin และ pregabalin เป็นยาต้านชัก บรรเทาอาการปวดจากปลายประสาทและคลายกังวล มีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการจับบริเวณ α2-δ subunit ของ voltage-gated calcium channel ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง calcium channels ทำให้ไม่เกิดการปลดปล่อยสารสื่อประสาท จึงมีผลช่วยชะลอกระแสประสาทชนิด excitatory transmission ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการกระตุ้นให้เกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน มีการศึกษาพบว่าการใช้ gabapentin หรือ pregabalin แบบเดี่ยวหรือการให้ร่วมกับอีสโทรเจนในขนาดต่ำ ๆ ช่วยลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้ดี[46, 47] สำหรับ gabapentin มีส่วนช่วยเรื่องการนอนหลับในรายที่มักเกิดอาการร้อนวูบวาบในช่วงกลางคืน (predominant nocturnal hot flushes) แต่ทั้งนี้การใช้ gabapentin ต้องระวังเรื่องการกดการหายใจ และอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบบ่อย เช่น อ่อนเพลีย ง่วงนอน ตาพร่า เวียนศีรษะ ซึ่งหากอาการไม่ดีขึ้นหลังจากใช้ยาแล้วควรพบแพทย์เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว

Clonidine

Clonidine เป็นยาอีกชนิดที่ได้รับความนิยมในการใช้เพื่อรักษาและบรรเทาอาการร้อนวูบวาบ เป็นยาในกลุ่ม sympathomimetic เป็น α2-adrenergic agonist มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นปลายประสาท α2-adrenergic receptor ที่บริเวณก่อนไซแนปติกที่ระบบประสาทส่วนกลาง จึงช่วยลดความดันโลหิต clonidine ลดการปลดปล่อย NEทำให้ลด sympathetic outflow ส่งผลให้ vascular tone และ อัตราการเต้นของหัวใจลดลง ช่วยรักษาสมดุลของ TNZ จึงลดการเกิดร้อนวูบวาบได้ แต่เนื่องจาก clonidine เป็นยาที่ออกฤทธิ์แรงจึงต้อง

ระมัดระวังเรื่องความดันที่ลดต่ำจนอาจเกิดอันตรายได้ โดยเฉพาะในสูงอายุ ระมัดระวังเรื่องอาการข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น ปากแห้ง ท้องผูก มึนงง

Fezolinetant

Fezolinetant เป็นยากลุ่ม NKB/NK3R antagonists มีฤทธิ์ปิดกั้นการเข้าจับของ neurokinin B ที่บริเวณ neurokinin-3 receptor จึงยับยั้งสัญญาณ NKB/NK3R ที่จะส่งสัญญาณไปกระตุ้นการทำงานของ KNDγ ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไฮโปทาลามัสในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกายและมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน [48]

ความสามารถของยาหรืออัตราการรักษาอาการร้อนวูบวาบแบบใช้ฮอร์โมนและยาอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนด้วยการรักษาแบบใช้และไม่ใช้ฮอร์โมน[49]

	Rate of hot flashes reduction (%)
Estrogen	80-90
Progesterone	50-60
Clonidine	40
Selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) paroxetine, fluoxetine	50-60
Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) venlafaxine	60
Gabapentin	55
Placebo	40-50

Botanical compound and Dietary Supplements

ปัจจุบันทางเลือกของการรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนแบบไม่ใช้ยา อีกทางเลือกคือการพิจารณาใช้สารจากธรรมชาติ พืชสมุนไพร สารที่มาจากพืชและ/หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เพราะในบางกรณีความรู้ความเข้าใจ ความเชื่อส่วนบุคคลหรือประสบการณ์จากการใช้ยา การเกิดอาการข้างเคียง หรืออาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ อาจเป็เหตุผลทำให้มีการพิจารณาเลือกใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีข้อมูลในการใช้เพื่อบรรเทาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนแทนการใช้ยา เช่น black cohosh มีฤทธิ์เป็น selective estrogen receptor modifier แสดงฤทธิ์และผลของอีสโทรเจนได้ในหลายเนื้อเยื่อ ส่วน soy, red clover และ evening prim rose มีสารกลุ่มไฟโตอีสโทรเจน (phytoestrogen) จำพวก isoflavones จึงออกฤทธิ์และให้ผลคล้ายอีสโทรเจน (estrogenic activity)[50] ส่วนสมุนไพรไทยที่รู้จักและใช้กัน เช่น กวาวเครือขาว ว่านชักมดลูก ซึ่งมีสารกลุ่มไฟโตอีสโทรเจน จึงออกฤทธิ์และให้ผลคล้ายอีสโทรเจน

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

ยากลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) ซึ่งเป็นยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมนแต่ออกฤทธิ์หรือให้ผลคล้ายอีสโทรเจน ยามีกลไกการออกฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งที่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายที่อีสโทรเจนไปมีบทบาท SERMs จึงมีประโยชน์ต่อการป้องกันและรักษาอาการทางระบบสืบพันธุ์ อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะและภาวะกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ตัวอย่างยาในกลุ่ม SERMs เช่น clomiphene, bazedoxifene, tamoxifen, raloxifene, ospemifene และ toremifene[51, 52] ด้วยความจำเพาะต่อเนื้อเยื่อที่แตกต่างกันของยาในกลุ่ม SERMs เช่น tamoxifen ให้ผล antagonist ที่เต้านมจึงเกิดประโยชน์ต่อการนำไปใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม และ raloxifene ซึ่งให้ผล agonist ต่อกระดูกจึงเป็นผลดีต่อการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนได้ เป็นต้น แต่ในกรณีการบรรเทาหรือรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนนั้นพบว่ายังไม่มียาใดในกลุ่ม SERMs ที่มีกลไกช่วยลดอาการร้อนวูบวาบได้โดยตรง แต่มีรายงานการศึกษาพบว่า bazedoxifene เมื่อให้ร่วมกับ conjugated estrogen ให้ผลลดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือนได้[53] แต่ผลดังกล่าวต้องอาศัยฤทธิ์ของเอสโตรเจน ซึ่งไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ฮอร์โมนร่วม

สรุป

ด้วยความก้าวทางด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ตลอดจนการพัฒนาทางด้านการแพทย์ที่ทันสมัย รวมทั้งการใส่ใจดูแลสุขภาพมากขึ้นของคนในสังคม ทำให้ปัจจุบันประชากรมีอายุเฉลี่ยยืนยาวขึ้น สตรีวัยหมดประจำเดือนเป็นอีกกลุ่มประชากรที่จำเป็นจะต้องให้ความสำคัญ เพราะจากค่าเฉลี่ยอายุที่ยืนยาวมากขึ้นทำให้สตรีต้องใช้ชีวิตในช่วงเวลาของวัยหมดประจำเดือนที่คิดเป็นสัดส่วนถึง 1 ใน 3 ของช่วงชีวิต ดังนั้นการเข้าใจในปัญหาต่าง ๆ ของสตรีวัยหมดประจำเดือนโดยเฉพาะกลไกที่ช่วยอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งมีรายละเอียดและองค์ประกอบที่เกี่ยวข้องมากมาย อาการที่แสดงออกในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันในรายละเอียด การเริ่มมีอาการ ระยะเวลาที่เกิดอาการ ความถี่และความรุนแรง และข้อจำกัดต่าง ๆ ล้วนเป็นปัจจัยที่ต้องให้ความสำคัญ เพื่อพิจารณาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมในการแก้ปัญหาอาการต่าง ๆ และที่สำคัญครอบครัวและคนใกล้ชิดมีความเข้าใจ สามารถปฏิบัติหรือตอบสนองได้อย่างเหมาะสม ซึ่งจะเกิดประโยชน์และผลลัพธ์ที่ดีในการส่งเสริมคุณภาพชีวิตของสตรีวัยหมดประจำเดือนให้ดียิ่งขึ้นและสามารถใช้ชีวิตในสังคมต่อไปได้อย่างปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Gupta P, Mahapatra A, Suman A, Singh RK. Effect of endocrine disrupting chemicals on HPG Axis: A reproductive endocrine homeostasis. In: Heshmati H.M.(editor). Hot topics in endocrinology and metabolism. [Internet]. IntechOpen; 2021. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90963 [Accessed date 16 June 2023]
2. Chumduri C, Turco MY. Organoids of the female reproductive tract. Journal of Molecular Medicine 2021;99:531–53.
3. Laan M, Grigorova M, Huhtaniemi IT. Pharmacogenetics of FSH action. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(3):220-27.
4. Overlie I, Mørkrid L, Andersson AM, Skakkebaek NE, Moen MH, Holte A. Inhibin A and B as markers of menopause: a five-year prospective longitudinal study of hormonal changes during the menopausal transition. Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84:281–85.
5. Su HI, Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. Minerva Ginecol. 2009;61(6):483-9.
6. Welt CK, Mcnicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female Reproductive Aging Is Marked by Decreased Secretion of Dimeric Inhibin. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):105-11.
7. Vink AS, Clur SB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. Trends Cardiovasc Med. 2018;28(1):64-75.
8. Manson JE, Bassuk SS. Menopause and Postmenopausal Hormone Therapy. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. USA. McGraw Hill; 2018.
9. Prior JC, Hitchcock CL. The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. Frontiers in Bioscience. 2011;3(2):474-86.
10. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. J Clin Endocrinol Metab. 2012;19(4):387-95.
11. World Health Organization (WHO). Menopause. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause [Accessed date: 31 May 2023]
12. Bachmann G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. J Reprod Med. 2001;46:307-15.
13. Baber R, Kwik M. Primary Ovarian Insufficiency. J Reproduktionsmed Endokrinol. 2015;12:274-78.
14. Mulhall S, Anstey K. Prevalence and severity of menopausal symptoms in a population-based sample of midlife women. Innovation in Aging. 2018;2:711.
15. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. Maturitas. 2007;57(2):120-31.
16. Mohammadzadeh S, Hedayati Z, Ahmadi N, Bayyani F, Mashayekh-Amiri S. Prevalence and severity of menopausal symptoms among menopausal women, Babol, Iran. Caspian J Reprod Med. 2017; 3(2):21-26.
17. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005;118(12):14-24.
18. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. NIH Consens State Sci Statements. 2005;22(1):1-38.
19. Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms: Correction. Obstetrics & Gynecology. 2018;131(3):604.
20. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. Arch Womens Ment Health. 2007;10(6):247-57.
21. Heikens MJ, Gorbach AM, Eden HS, Savastano DM, Chen KY, Skarulis MC, Yanovski JA. Core body temperature in obesity. Am J Clin Nutr. 2011;93(5):963-7.
22. Dacks PA, Rance NE. Effects of estradiol on the thermoneutral zone and core temperature in tvariectomized rats. Endocrinology. 2010;151:1187-93.

23. Nananda F, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009;16(3):453-57.
24. White RE. Estrogen and vascular function. Vascul Pharmacol. 2002;38(2):73-80.
25. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. Fertil Steril. 1998;70(2):332-7.
26. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and Hypertension: An Age-Old Debate. Hypertension. 2008;51:952-959.
27. Stearns V, Ullmer L, López JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. Lancet. 2002;360(9348):1851-61.
28. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. Peptides. 2009;30(1):111-22.
29. Rometo AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE. Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2744-50.
30. Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, McMullen NT, Rance NE. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(48):19846-51.
31. Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. Front Biosci (Landmark Ed). 2011;16:74–104.
32. Dacks PA, Krajewski SJ, Rance NE. Activation of neurokinin 3 receptors in the median preoptic nucleus decreases core temperature in the rat. Endocrinology. 2011;152(12):4894–905.
33. Rance NE. Menopause and the human hypothalamus: evidence for the role of kisspeptin/neurokinin B neurons in the regulation of estrogen negative feedback. Peptides. 2009;30(1):111-22.
34. Prague JK, Roberts RE, Comninos AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;389(10081):1809-20.
35. Pilozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β-Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. Int J Mol Sci. 2020;22(1):338.
36. Giannini A, Caretto M, Genazzani AR, Simoncini T. Neuroendocrine Changes during Menopausal Transition. Endocrines [Internet]. 2021;2(4):405–16.
37. Weems PW, Witty CF, Amstalden M, Coolen LM, Goodman RL, Lehman MN. **K**-Opioid Receptor Is Colocalized in GnRH and KNDy Cells in the Female Ovine and Rat Brain. Endocrinology. 2016;157(6):2367-79.
38. Sun Y, Wang H, Wang W, Lu J, Zhang J, Luo X, et al Glutamatergic and GABAergic neurons in the preoptic area of the hypothalamus play key roles in menopausal hot flashes. Front Aging Neurosci. 2022;14:993-55.
39. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. Maturitas. 2007;57(2):120-31.
40. Malacara JM, Pérez-Luque EL, Martínez-Garza S, Sánchez-Marín FJ. The relationship of estrogen receptor-alpha polymorphism with symptoms and other characteristics in post-menopausal women. Maturitas. 2004;49(2):163-9.
41. Bojar I, Raczkiewicz D, Gujski M, Humeniuk E, Wdowiak A, Owoc A et al. Oestrogen receptor α gene polymorphisms, insomnia, and cognitive functions in perimenopausal and postmenopausal women in non-manual employment. Archives of Medical Science. 2022;18(5):1318-1328.
42. Nilsson S, Henriksson M, Berin E, Engblom D, Holm AS, Hammar M. Resistance training reduced luteinising hormone levels in postmenopausal women in a substudy of a randomised controlled clinical trial: A clue to how resistance training reduced vasomotor symptoms. PLoS One. 2022 May 26;17(5):e0267613.

43. Crandall, C. J., Manson, J. E., Hohensee, C., Horvath, S., Wactawski-Wende, J., LeBlanc, E. S., Vitolins, M. Z., Nassir, R., & Sinsheimer, J. S. (2017). Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. Menopause (New York, N.Y.), 24(3), 252–261.
44. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. Oncologist. 2011;16(11):1658-64.
45. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: Two randomized controlled trials. Menopause. 2013;20:1027-35.
46. Allameh, Z., Rouholamin, S., & Valaie, S. (2013). Comparison of Gabapentin with Estrogen for treatment of hot flashes in post-menopausal women. Journal of research in pharmacy practice, 2(2), 64–69.
47. Shan, D., Zou, L., Liu, X., Shen, Y., Cai, Y., & Zhang, J. (2020). Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology, 222(6), 564–579.e12. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.011
48. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, English M, Franklin C, Valluri U, Ottery FD. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2023 Apr 1;141(4):737-747.
49. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? Acta Obstet Gynecol Scand. 2005;84(10):972-9.
50. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. Am Fam Physician. 2006;73(3):457-64.
51. Kulak Júnior J, Kulak CA, Taylor HS. SERMs in the prevention and treatment of postmenopausal
52. An K. C. (2016). Selective Estrogen Receptor Modulators. Asian spine journal, 10(4), 787–791. https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.4.787
53. Pinkerton, J. V., Utian, W. H., Constantine, G. D., Olivier, S., & Pickar, J. H. (2009). Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. Menopause (New York, N.Y.), 16(6), 1116–1124.