

Interesting Topic

เรื่อง Depression in Perimenopause : Estrogen Replacement Therapy

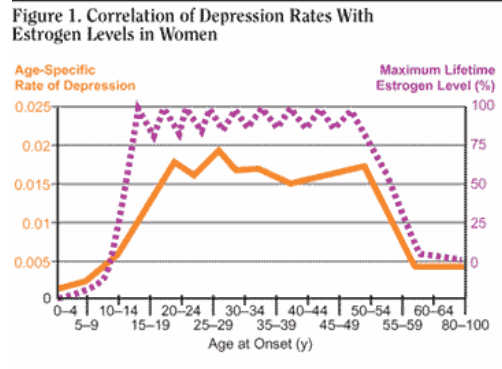
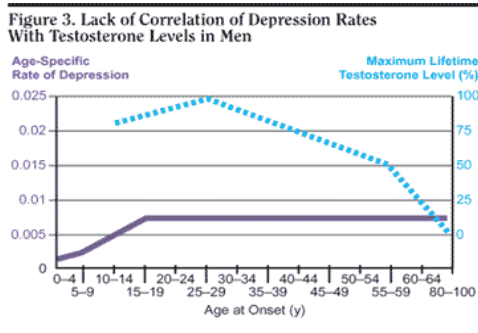
วันอังคารที่ 14 กันยายน 2547 เวลา 13.30 – 15.00 น.

ณ ห้องประชุมวิชาภาคจิตเวชศาสตร์

ประธาน ผู้ช่วยศาสตราจารย์รัตนา สายพานิชย์

เสนอโดย แพทย์หญิงปัญญาภรณ์ ฉัตรชัยชูเกียรติ

ความชุกของโรคซึมเศร้าในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึงสองเท่า อัตราความชุกของโรคซึมเศร้าตลอดชั่วชีวิตของผู้หญิง อยู่ที่ประมาณ 21 เปอร์เซ็นต์ ในทางตรงกันข้าม, อัตราความชุกของโรคซึมเศร้าในเด็กผู้ชาย และเด็กผู้หญิง เกิดเท่าๆ กัน แต่ความแตกต่างของอัตราความชุกจะเริ่มตั้งแต่อายุราวๆ ประมาณ 10 ขวบ และเป็นแบบนี้จนถึงวัยกลางคน ซึ่งน่าจะเกิดจากอิทธิพลของระบบสืบพันธุ์ในผู้หญิงซึ่งประกอบด้วยรอบระดู, ตั้งครรภ์, หลังคลอด, วัยใกล้หมดประจำเดือน และวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะซึมเศร้า



ภาวะซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับระดับ estrogen ในเลือดมากกว่า testosterone ในเลือด (จากกราฟข้างต้น)

เนื่องจากว่ามีสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงและปัญหาที่พบได้ในวัยใกล้หมดระดูกำลังเป็นเรื่องที่พบได้ในทุกภูมิภาคทั่วโลก ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากอายุไขของประชากรทั่วโลกที่เพิ่มขึ้น จึงมีแนวโน้มที่มีสตรีจะต้องใช้ชีวิตในช่วงวัยใกล้หมดประจำเดือนมากขึ้น รวมทั้งวิถีชีวิตของผู้คนที่แปรเปลี่ยนไปในด้านพฤติกรรมกรรมกรบริโภค การลดการออกกำลังกาย มีพฤติกรรมเสี่ยงต่อสุขภาพมากขึ้นเช่นสูบบุหรี่ ดื่มสุรา ซึ่งทำให้ผู้หญิงเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนเร็วขึ้น และในบทความนี้จึงกล่าวถึงภาวะซึมเศร้าในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และการรักษาด้วยการทดแทนด้วยฮอร์โมน estrogen

ความหมายของคำศัพท์พื้นฐาน

องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้ให้ความหมายของคำที่เกี่ยวข้องกับระยะเวลาของการเปลี่ยนแปลงในการเข้าสู่วัยหมดระดูไว้ ดังนี้

1.วัยใกล้หมดระดู (Perimenopause): เป็นระยะเวลาที่รังไข่เริ่มทำงานไม่ปกติจนหยุดทำหน้าที่ไปมากที่สุด ปรากฏลักษณะทางคลินิกโดยเป็นช่วงเวลาที่มึระดูไม่สม่ำเสมอ จะสิ้นสุดการมีระดูอย่างถาวรโดยทั่วไปมีระยะเวลา 2 – 8 ปี ก่อนเข้าสู่วัยหมดระดู และมักนับรวมไปถึงระยะเวลา 1 ปี หลังจากระดูครั้งสุดท้าย โดยพบรอบเดือนที่ไม่มีการตกไข่ (Anovulation) ได้บ่อย ^{*6}

เป็นช่วงเวลาที่มึระดูไม่สม่ำเสมอ หรือมีการขาดไปของระดู (Amenorrhea) น้อยกว่า 12 เดือน ^{*3}

เป็นช่วงเวลาที่มึระดูไม่สม่ำเสมอ (น้อยกว่า 6 รอบเดือนในหนึ่งปี) และระดับของ follicle-stimulating hormone (FSH) ในเลือดมากกว่าเท่ากับ 20 IU/liter การลดการทำงานของรังไข่ ^{*5}

2.วัยเพศถอย หรือวัยเปลี่ยน (Climacteric): ระยะเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงจากการมีรอบระดูที่ปกติไปเป็นรอบระดูที่ไม่สม่ำเสมอ เข้าสู่วัยหมดระดูไปจนถึงวัยหลังหมดระดู ^{*6} ซึ่งเป็นช่วงที่การทำงานของรังไข่ลดลง มีการเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนที่มีลักษณะเฉพาะ ช่วงเปลี่ยนไปสู่วัยหมดระดูมักจะใช้เวลาประมาณ 4 ปี ^{*7}

3.Menopausal transition: เป็นระยะเวลาที่รังไข่เริ่มทำงานไม่ปกติ ก่อนที่จะเข้าสู่วัยหมดระดู ซึ่งอาจพบการเปลี่ยนแปลงทางร่างกาย และจิตใจ ^{*6}

เป็นช่วงเวลาที่มีความไม่คงที่ของฮอร์โมนสูง ซึ่งเกี่ยวกับการเกิดอาการรุนแรงของ Vasomotor symptoms, ความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกพรุน, การทำงานที่ไม่ปกติของระบบสืบพันธุ์, อาการซึมเศร้า และการสูญเสียทางด้านจิตใจและสังคมอย่างมาก ^{*5}

อย่างไรก็ตาม ในตำราหรือวารสารการแพทย์บางเล่ม ได้ใช้คำว่า วัยใกล้หมดระดู (Perimenopause) วัยเพศถอย (Climacteric) และ Menopausal transition ในความหมายที่เหมือนกัน ทั้งๆ ที่คำต่างๆ เหล่านี้มีขอบเขตความหมายดังที่กล่าวข้างต้น ^{*6}

ในตำราหรือวารสารต่างประเทศ มักกล่าวถึงอาการทาง Vasomotor ว่าเป็นสัญญาณของการเข้าสู่วัยหมดระดู เนื่องจากเป็นอาการที่พบบ่อย และมักปรากฏอาการอย่างชัดเจน ^{*6} ไม่เป็นอันตรายต่อสุขภาพโดยตรง แต่ถ้ารุนแรง ก็จะมีผลที่ร้ายกาจ พบได้ถึงร้อยละ 45-80 ของผู้หญิง ^{*1} แต่รายที่รุนแรงพบได้ราวร้อยละ 20 ^{*7}

Vasomotor symptoms, Vasomotor instability, Vasomotor flushes, Hot flushes, Night sweats เป็นคำที่ใช้บรรยายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้น ในช่วงระยะเวลาของการเข้าสู่วัยหมดระดู

1.Vasomotor symptoms / Vasomotor instability: กลุ่มอาการที่มีความรู้สึกร้อนบริเวณผิวหนัง คลื่นไส้ วิงเวียน ปวดศีรษะ ใจสั่น เหงื่อออกท่วมตัว (Diaphoresis) เหงื่อออกตอนกลางคืน (Night sweats) และนอนไม่หลับ

2.Vasomotor flushes / Hot flushes: กลุ่มอาการแดงเรื่อ และความรู้สึกร้อนที่ปรากฏขึ้นทันทีทันใดที่ผิวหนังบริเวณ ศีรษะ หน้า คอ และ/หรือ หน้าอก อาจมีอาการนำ (Aura หรือ Prodrome) ที่ทำให้รู้สึกที่กำลังจะเกิดอาการขึ้น เช่น ใจสั่น ปวดศีรษะ และเมื่อเกิดอาการแดงร้อนขึ้นแล้ว อาจตามมาด้วยอาการเหงื่อออกมาก รู้สึกหนาว อ่อนเพลีย วิงเวียน บางรายอาจมีอาการหน้ามืดเป็นลม ความรู้สึกร้อนตามผิวหนังมักเกิดในระยะเวลาสั้นๆ (30 วินาที ถึง 5 นาที) ความรุนแรง และความถี่บ่อยของอาการแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล และขึ้นกับสิ่งกระตุ้น เช่น การดื่มกาแฟ อากาศที่ร้อน ความเครียด อาจทำให้เกิดอาการได้บ่อยขึ้น⁶

กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าความผิดปกติคงเกิดขึ้นที่ภายใน Hypothalamus เกิดการเปลี่ยนแปลงของศูนย์ควบคุมอุณหภูมิกาย (Thermoregulatory system) ซึ่งน่าจะถูกกระตุ้นจากการเปลี่ยนแปลงขึ้นๆ ลงๆ ของ sex steroids และ opioid peptides^{*} ¹ ทำให้เกิดมีการเพิ่มขึ้นของ hypothalamic norepinephrine ซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter)

การเปลี่ยนของฮอร์โมน (Hormonal profile)

ในผู้หญิงวัยใกล้หมดระดู (perimenopause) รอบระดูจะเริ่มมาไม่สม่ำเสมอ บางรอบสั้น บางรอบยาว และจะพบรอบระดูที่ไม่มีการตกไข่ ได้บ่อยขึ้น ซึ่งแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงขึ้นๆ ลงๆ อย่างมากของการหลั่งของ ฮอร์โมน estrogen จากรังไข่

ซึ่งเกิดจากการลดลงในจำนวน และความชราภาพของ follicle ทำให้รังไข่ลดการตอบสนองต่อ follicle-stimulating hormone(FSH) ดังนั้น pituitary ถูกกระตุ้นมากขึ้นโดย negative feedback ระดับ FSH ในเลือดจึงเริ่มสูงขึ้น FSH ที่สูงขึ้นในระยะแรกอาจกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของ follicle ที่เร็วขึ้นทำให้ระยะ follicular ของรอบระดูสั้นลง ระดับ estrogen ของเลือดในระยะนี้อาจยังไม่เปลี่ยนแปลงหรือสูงขึ้นเล็กน้อย เมื่อใกล้หมดระดูการตอบสนอง และจำนวนของ follicle ลดลงอย่างมากรังไข่ไม่ค่อยมีการตกไข่ช่วงระหว่างรอบระดูเริ่มยืดยาวออก ระดับ estradiol ในกระแสเลือดจะลดลง^{*6}

ในช่วงนี้ระดับของ FSH และ estrogen (estradiol, estrone) ในเลือดจะมีค่าขึ้นๆ ลงๆ อย่างมากในแต่ละรอบระดู^{*1}

ส่วนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause) จะมีฮอร์โมน estrogen และ progesterone ต่ำ และมีระดับ gonadotrophin สูง^{*1}

สตรีวัยเจริญพันธุ์ชนิดของ estrogenที่มีความสำคัญและมีฤทธิ์มากที่สุดคือ 17 β - estradiol ในรอบระดูปกติที่มีการตกไข่ ร่างกายจะผลิต estradiol ได้วันละ 100 – 300 ไมโครกรัม สำหรับชนิดของ estrogenที่มีฤทธิ์รองลงมา คือ estrone ระดับของ estroneในกระแสเลือดในช่วงที่มีรอบระดูจะอยู่ระหว่าง 40 –170 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ในช่วงวัยหมดประจำเดือน 17 β - estradiol ลดลงอย่างมาก

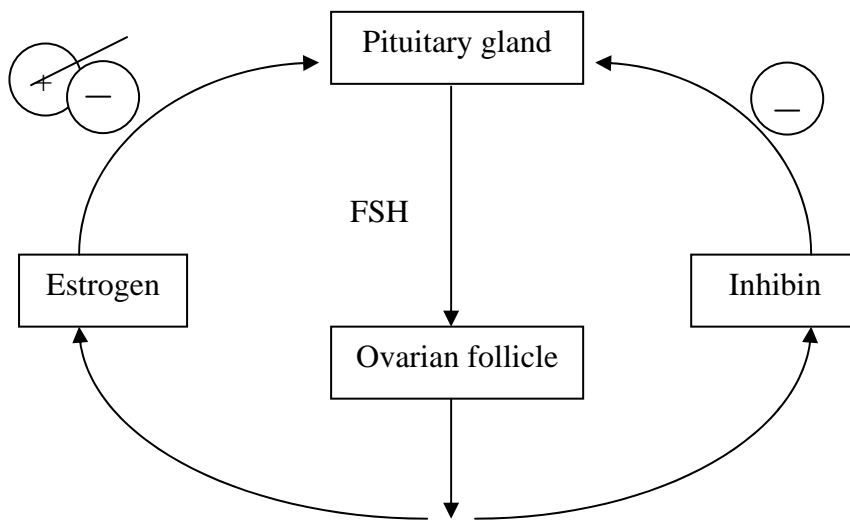


Diagram แสดงเส้นทางการควบคุมการทำงานของภาวะเจริญพันธุ์

อายุที่เข้าสู่วัยใกล้หมดประจำเดือน^{*1}

อายุเฉลี่ยที่เริ่มต้นเข้าสู่วัยใกล้หมดประจำเดือน 45.5 – 47.5 ปี และมีค่าเฉลี่ยช่วงระยะเวลาประมาณ 4 ปี ก็จะเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน อายุเฉลี่ยประมาณ 51.3 ปี^{*1}

ทั้งนี้มีการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่าสตรีที่สูบบุหรี่มักเข้าสู่วัยหมดระดูเร็วกว่าสตรีทั่วไปประมาณ 1.5 ปี^{*6}

ภาวะซึมเศร้าในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน

ผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าสูงขึ้น ในกลุ่มผู้หญิงวัยกลางคน ส่วนกลไกที่ทำให้เกิดขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด มีการศึกษาหลายการศึกษาแต่การศึกษาทั้งหลายนี้มีข้อเสียเปรียบคือ ขาดเครื่องมือในการประเมินอาการทางจิตเวชที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ดังนั้นทำให้ขาดความต่อเนื่องของข้อมูล

1. Clinic-based studies

มีหลายๆการศึกษาที่รายงานว่าผู้หญิงที่มาที่คลินิกนี้เวชมักจะปรึกษาในเรื่องอาการทางกายภาพ และอารมณ์ที่แย่ลงซึ่งตัวอย่างในกลุ่มนี้อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนทั้งหมด แต่ก็ค่อนข้างที่จะแสดงถึงกลุ่มที่มีความชุกสูงต่อความผิดปกติทางอารมณ์

Hay et al. (1994)^{* 1}: ศึกษาในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และวัยหมดประจำเดือนจำนวน 78 คน อายุเฉลี่ย 49 ปี ที่มาเข้ารับรักษาที่คลินิก menopause พบว่า มี 45% (N=35) มีอาการซึมเศร้า ใช้ Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ในการประเมินอาการ

Anderson et al. (1987)^{* 1}: ศึกษาในผู้หญิง 100 คน (อายุ 40-60 ปี) ที่เข้ารับรักษาที่คลินิก menopause ที่ California พบว่ามี 63% ของผู้ป่วยมีอาการทางด้านอารมณ์ที่ผิดปกติแล้วเป็นสาเหตุแรกที่ทำให้มาเข้ารับการรักษาและได้ติดตามคนไข้ต่อไปพบว่า มี 33% มีภาวะซึมเศร้าปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้ Zung self – rating scale scores ในการประเมิน

จากการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งศึกษาในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน 96 คน ที่ได้รับการตรวจระดับของฮอร์โมน เพื่อยืนยัน ที่มารักษาที่คลินิกนรีเวชพบว่า 46 คน (48%) มีปัญหาทางจิตเวชอย่างมีนัยสำคัญ และ 28คน (29.2% จากผู้ป่วยทั้งหมด) มีโรคซึมเศร้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM IV ในประชากรกลุ่มนี้ ไม่มีความเสี่ยงอย่างอื่นที่จะเกิดภาวะซึมเศร้ากว่าทั่วไป^{* 1}

2. Cross-sectional and longitudinal studies

ส่วนมากของการศึกษาแบบ cross-sectional รายงานว่าผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนพบภาวะซึมเศร้ามากกว่าผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือ วัยหลังหมดประจำเดือน

Ballinger (1977)^{* 1} ศึกษาในผู้หญิง 217 คน ที่มาเข้ารับรักษาที่ผู้ป่วยนอกอายุรกรรม (อายุ 40-54 ปี) โดยใช้ General Health Questionnaire ประเมิน มี 52.5% ของทั้งหมดมีอาการผิดปกติทางจิตเวช และผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนมีอาการซึมเศร่าบ่อยขึ้น

South-east England^{* 1} ศึกษาในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน, ใกล้หมดประจำเดือน และหลังหมดประจำเดือน จำนวน 850 คน (อายุ 45-65 ปี) พบมี 25-30% ที่มีภาวะซึมเศร้า ประเมินโดยศLeeds scales และ ความชุกของภาวะซึมเศร้า ในวัยใกล้หมดประจำเดือน และหมดประจำเดือนมากกว่าวัยก่อนหมดประจำเดือนอย่างมีนัยสำคัญ

Massachusetts Women's Health Study^{* 1} (ศึกษาแบบprospective cohort 5 ปี) ศึกษาในผู้หญิง 2,655 คน (อายุ 45-55 ปี) พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญกับอาการไม่สบายทางกายภาพ และภาวะซึมเศร้าโดยใช้ Center for epidemiological studies depressive scale (CES-D) ประเมินคะแนนมากกว่า 15 ขึ้นไป และอัตราของภาวะซึมเศร่าลดลงในผู้หญิงวัยหลังหมดประจำเดือน

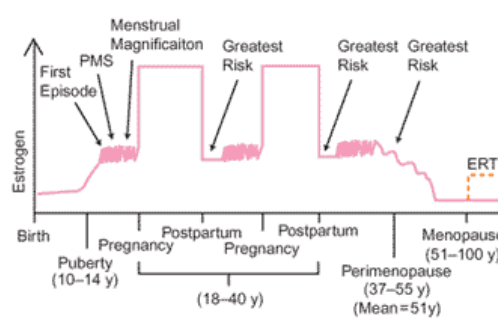
Harvard Study of Mood and Cycles, Harlow et al. (1999)^{* 1} ศึกษาแบบ prospective cohort ใน ผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน อายุ 36-44 ปี พบว่าการเปลี่ยนแปลงของความสม่ำเสมอของรอบเดือนมีผลต่อการเกิดภาวะซึมเศร่ารอบใหม่อย่างมีนัยสำคัญ โดยสรุปยังคงต้องการการศึกษาที่ละเอียดและครอบคลุมกว่านี้ ก่อนที่จะตัดสินใจ

Hormonal changes and vulnerability to depression possible models of interaction^{*1}

หลากหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงกลไกของการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ที่พบในผู้หญิงบางคนในช่วงวัยใกล้หมดประจำเดือน แต่ละทฤษฎีที่น่าจะเป็นไปได้มีดังนี้

ทฤษฎีที่ 1 “Intense hormonal fluctuations” (Reproductive associated mood disturbance)^{*1} เชื่อว่าจะมีผู้หญิงอยู่จำนวนหนึ่งที่มีความเกี่ยวพันเป็นพิเศษกับการเกิดภาวะซึมเศร้าในช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นๆลงๆ ของฮอร์โมน พบว่าในช่วงที่เริ่มเป็นประจำเดือนครั้งแรกซึ่งมีการเปลี่ยนแปลง ขึ้นๆลงๆ ของ sex steroid เป็นจุดแรกเริ่มที่มีอัตราของภาวะซึมเศร้าต่างกันระหว่างเพศสิ่งที่สนับสนุนสันนิษฐานนี้ คือ ผู้หญิงที่รู้สึกแย่มากในช่วง premenstrual syndrome มักจะมามีภาวะซึมเศร้าในช่วงวัยหมดประจำเดือน และมักพบว่ามีอาการทางกายภาพ และการสูญเสียความสามารถทางสังคมมากขึ้นกว่าทั่วไป

Figure 2. Risk of Depression Across Female Life Cycle^a



ทฤษฎีที่ 2 “estrogen withdrawal theory”^{*1} เชื่อว่าอาการด้านอารมณ์ที่แย่ลงในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนเกิดมาจากสถานะที่ฮอร์โมน estrogen ต่ำลง และอุบัติการณ์ของผู้หญิงที่ทำ bilateral oophorectomy (surgical menopause) เกิดภาวะซึมเศร้าสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ naturally menopause

ทฤษฎีที่ 3 “domino theory”^{*1} เชื่อว่า ความรู้สึกไม่สบายของผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน มีสาเหตุจากอาการทางกาย (เช่น night sweats และ hot flashes) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ (เช่น sleep disturbance) และเป็นผลต่อเนื่องทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของอารมณ์

Hence: ความสามารถของฮอร์โมน estrogen ทำให้อารมณ์ดีขึ้น เกิดต่อมาจากไปช่วยลดอาการ somatic menopausal symptoms ได้ และทำให้หลับได้ดีขึ้นแต่ **Schmidt et al. (1997):** การให้ฮอร์โมน estrogen ทำให้อาการซึมเศร้าดีขึ้นในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน ที่ไม่มี hot flashes ดังนั้นผลของ estrogen ต่ออารมณ์ ไม่ขึ้นอยู่กับอาการ vasomotor

ทฤษฎีที่ 4 Estrogen modulates neurotransmitter *³ เชื่อว่า estrogen กระตุ้นสารสื่อประสาทหลายจุด ใน Serotonin (5-HT) pathway ซึ่งโดยระบบของ 5-HT ทราบกันอยู่แล้วว่าเป็นตัวควบคุมพฤติกรรม และอารมณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในความผิดปกติทางอารมณ์ estrogen เองน่าจะเกี่ยวกับ down-regulate 5-HT₂ receptor และ การเพิ่มการปล่อยของ endogenous catecholamines จาก hypothalamus และยับยั้ง monoamine oxidase การทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า 5-HT มีระดับสูงขึ้นหลังจากให้ estrogen แทนที่ของ 5-HT precursor tryptophan จาก albumin และ estrogen แสดงถึงการเพิ่มของจำนวนของตำแหน่ง active transport ของ 5-HT ในเซลล์สมอง

การศึกษานี้ซึ่งทำในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน จำนวน 50 คน ที่ซึ่งตรวจฮอร์โมนต่อมไร้ท่อ ยืนยันแล้ว โดยใช้ 17 β - estradiol เปรียบเทียบกับ placebo พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH ในเลือดซึ่งสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของ MADRS scores อย่างมาก แต่ก็เร็วเกินไปที่จะสรุปว่าการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนมีผลต่ออารมณ์ซึมเศร้ามากกว่า การแปรปรวนของฮอร์โมน

Management depression in Perimenopausal Women

1. การศึกษาการใช้ Short term of estradiol *⁵

เป็นการศึกษาของ Lee S. Cohen (2003) ศึกษาในผู้หญิงที่มีภาวะซึมเศร้า ตาม criteria ของ DSM IV สำหรับวินิจฉัย ภาวะซึมเศร้า (Major depression, minor depression, or dysthymia) ที่อยู่ในวัยใกล้หมดประจำเดือน 10 คน และวัยหลังหมดประจำเดือน 12 คน ที่ไม่มีอาการทางจิตเวชที่ต้องรักษาด้วยยาในช่วง 3 เดือน, โรคทางกาย, ตรวจultrasound ผิดปกติ และมีข้อห้ามในการใช้ estrogen ให้อำนาจ open-label ของ 17 β - estradiol ทาง transdermal วันละ 100 ไมโครกรัม ติดต่อกัน 4 สัปดาห์

ประเมินภาวะซึมเศร้าด้วย Montgomery – Asberg Depression Rating Scale score (MADRSs) และ Beck Depression inventory ส่วนอาการของภาวะหมดประจำเดือนประเมินด้วย Greene Climacteric scale (Physical, Vasomotor, Psychological symptoms) อาการทางคลินิกโดยรวมใช้ Clinical Global Impression (CGI) โดยแบบประเมินทั้งหมดจะประเมินเป็น ค่าพื้นฐาน 1 ครั้ง และ เมื่อครบ 4 สัปดาห์อีก 1 ครั้ง

	Perimenopause (N = 9)	Postmenopause (N = 11)
Remission of Depression (MADRSs < 10 and CGI < 2)	6	2
Remission of Vasomotor symptoms (GCSs vasomotor subscores)	7	4

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของตัวอย่างสองกลุ่มในด้านลักษณะของประชากร, ประวัติทางภาวะเจริญพันธุ์, ความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า, น้ำหนักตัว และอาการทางกายภาพที่สัมพันธ์กับภาวะหมดประจำเดือน จะต่างกันเฉพาะระดับของฮอร์โมน FSH ในเลือด

มี 2 คน ที่ออกก่อนการศึกษาจบ, 1 คน เกิดการระคายเคือง บริเวณผิวหนังที่ได้รับ Estrogen และ 1 คน loss follow up ไปเอง

พบมีผลข้างเคียงดังนี้ เกิดการระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่ฉีด estrogen n=3 เลือดออกทางช่องคลอด n = 2 น้ำหนักตัวใน 4 สัปดาห์ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุป การใช้ estrogen ในการรักษาสามารถลดภาวะซึมเศร้าได้มีอย่างนัยสำคัญทางสถิติ และการตอบสนองต่อการใช้ estrogen ซึ่งทำให้ภาวะซึมเศร้าลดลงอย่างรวดเร็ว ในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนการที่ตอบสนองอย่างรวดเร็ว น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงผลที่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่จะใช้ในการรักษา และจากการศึกษาก่อนหน้านี้ช่วยสนับสนุนอีกว่า ภาวะซึมเศร้าในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนมีความสัมพันธ์เป็นพิเศษกับ reproductive-cycle-associated mood disturbance บ่งถึงการตอบสนองต่อการใช้ฮอร์โมนในการรักษา

2.การศึกษาถึงการใช้ SSRIs ในโรคซึมเศร้าในเฉพาะผู้หญิง^{*2}

เป็นการศึกษาของ Lori L. Altshuler (2002) พบหลายการศึกษารายงานว่า การตอบสนองในการลดภาวะซึมเศร้าในผู้หญิงต่อ SSRIs หรือ Monoamine oxidase inhibitors นั้น มีประสิทธิภาพต่อการรักษามากกว่าการใช้ Tricyclic antidepressants และการตอบสนองของผู้หญิงและผู้ชาย ต่อ TCAs ต่างกัน ผู้หญิงจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย TCAs น้อยกว่าผู้ชาย จากความแตกต่างต่อการตอบสนองต่อกลุ่มยา น่าจะแสดงถึงอิทธิพลของภาวะเจริญพันธุ์ในผู้หญิงน่าจะเกี่ยวข้องและในวัยหมดประจำเดือนพบว่าไม่ต่างกันระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย

ในการศึกษานี้กล่าวว่า estradiol มีคุณสมบัติเป็น endogenous antidepressants มีหลักฐานจากการศึกษาเพิ่มขึ้นมากกว่า ผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนมีช่วงที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าทั้งที่มีประวัติเดิมเคยหรือไม่เคย มีภาวะซึมเศร้ามามาก่อน และการใช้ estrogen รักษามีส่วนสำคัญในการลดภาวะซึมเศร้าได้ แต่ขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสมยังไม่ระบุแน่ชัด ส่วนเพิ่มเติมจากบทความของ Natalie L. Rasgon พบว่าการทบทวนการศึกษาต่างๆ คิดว่า แนวทางในการรักษาภาวะซึมเศร้า ในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนโดยใช้ estrogen เป็นตัวแรกหรือใช้เพื่อเสริมการรักษาของ SSRIs เป็นสิ่งที่เหมาะสม

3.การศึกษาการใช้ estrogen ในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน³

เป็นการศึกษาของ Natalie L. Rasgon and Lori L. Altshuler (2002) แบบ prospective ประเมินในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน (ระดับ FSH > 20 IU/lit) ที่มีภาวะซึมเศร้าที่ได้รับการตรวจ mammogram, ร่างกายทั่วไปและช่องเชิงกรานปกติ ได้รับการวินิจฉัยว่า Unipolar Major Depressive Disorder โดย DSM IV axis I

ประเมินภาวะซึมเศร้าด้วย Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) ประเมินครั้งแรกก่อนได้รับการรักษาเป็นพื้นฐาน และประเมินต่อทุก 1 สัปดาห์ ติดต่อกัน 8 สัปดาห์

แบ่งเป็น 2 กลุ่มตัวอย่าง โดยให้แบบ Open - label ของ ERT alone 6 คน และ ERT + SSRIs (fluoxetine) 10 คน โดยที่ขนาดของ fluoxetine ใช้ตาม Standard dose, mean dose 30.0 +/- 4.8 mg. และ ERT ใช้ 17 β - estradiol (Estratab, Solvay, Marietta, Ga.) 0.3mg/day ทั้งสองกลุ่ม

	ERT alone (N = 10)	ERT + fluoxetine (N = 6)
Remission (HAM-D < 7)	6	1
Partial remission (HAM-D < 50% of baseline)	3	5
No respond	1	0

โดยสรุปพบว่า ERT น่าจะมีบทบาทในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน แต่เนื่องจากว่า long term ERT การใช้อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิด Endometrial hyperplasia in non-surgically ซึ่งการใช้ฮอร์โมน progesterone ร่วมด้วยตามทฤษฎี เพื่อช่วยป้องกันการเกิด endometrial hyperplasia แต่จากการศึกษาของ Schmidt et al. พบว่าการเพิ่ม progesterone ลดความสามารถในการลดภาวะซึมเศร้าของ ERT

การศึกษาหลายการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ ERT แล้วเกิดมะเร็งเต้านม และจากการทบทวนการศึกษาก่อนๆ การเกิดมะเร็งเต้านมจากการใช้ ERT นั้น เพิ่มความเสี่ยงแค่เล็กน้อย Dupont and Page เสนอว่า 0.625 mg ของฮอร์โมนที่ได้รับ ไม่เกิดต่อความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมยิ่งในการศึกษานี้ใช้แค่ 0.3mg. ต่อวัน น่าจะไม่ใช่สาเหตุที่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านม

การใช้ ERT ตัวเดียว สามารถช่วยลด HAM-D scores ได้อย่างรวดเร็ว

4.การศึกษาการใช้ estrogen monotherapy ในการรักษาภาวะซึมเศร้า ในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และวัยหมดประจำเดือน¹

เป็นการทบทวนการศึกษาต่างๆ โดย Lee S. Cohen and Claudio de N. Soares พบว่าในการศึกษา สอง การศึกษาแบบ double – blind โดยเปรียบเทียบระหว่างการใช้ transdermal estrogen patch กับ placebo ในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และหมดประจำเดือน (ตรวจระดับของฮอร์โมนในเลือดยืนยัน) ผลการใช้ estrogen มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะซึมเศร้ามากกว่า placebo แต่ขนาดของ estrogen นั้น ยังไม่ระบุแน่ชัดว่าควรใช้เท่าใด

โดยสรุปจากการทบทวนบทความก่อนๆ แสดงถึงความสัมพันธ์อย่างมากต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า ในผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือน และโดยเฉพาะในผู้หญิงที่เคยมีประวัติซึมเศร้าหรือรู้สึกแย่ ในช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนมากๆ จะปรากฏภาวะซึมเศร้าในวัยใกล้หมดประจำเดือนเป็นส่วนมาก ส่วนการเปลี่ยนแปลงของระดับ FSH และ E2 ในเลือด กับการลดลงของ estrogen ยังไม่มีข้อสรุปว่าอะไรจะมีผลต่อการเกิดภาวะซึมเศร้ามากกว่ากัน

5.การรวบรวมความคิดเห็นในการใช้ Natural estrogen ในการลดภาวะซึมเศร้าในผู้หญิง (2001)^{*4}

Brainstorms การใช้ estrogen ควรให้ร่วมกันระหว่าง estrogen และยารักษาโรคซึมเศร้า

Reference

- 1.de Novaes Soares C, Cohen LS. The Perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability: Review article. Sao Paulo Med J / Rer Paul Med 2001; 119(2): 78-83
2. Altshuler LL. The use of SSRIs in depressive disorders specific to women: Overview. J Clin Psychiatry 2002; 63 (suppl 7) : 3 – 8
3. Rasgon NL. , Altshuler LL, Fairbanks LA, Dunkin JJ, Davtyan C., Elman S., Rapkin AJ. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women: Open – protocol trial. J Clin Psychiatry 2002: 63 (suppl 7): 45 – 48
- 4.Stahl SM. Natural estrogen as an antidepressant for women: Brainstorm. J Clin Psychiatry 2001: 62: 6 404 – 405
5. Cohen LS, Soarses CN, Poitras JR., Prouty J., Alexander AB., Shifren JL. Short term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: A preliminary report : Brief report. AM J Psychiatry 2003; 160: 8 1519 – 1522
- 6.นิมิต เตชไกรชนะ. ฮอโมนทดแทนในวัยหมดระดู. พิมพ์ครั้งแรก บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด กรุงเทพฯ : 2543, 2 – 24, 34 – 62
- 7.ธีระ ทองสง, จตุพล ศรีสมบูรณ์, อภิชาติ โอพารัตนชัย. นรีเวชวิทยา ฉบับสอบบอร์ด.พิมพ์ครั้งที่ 2 พี.บี.ฟอเรน บุ๊คส์ เซนเตอร์ : กรุงเทพฯ 2539, 503 – 512