



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับ  
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง: Elinzanetant: A Novel Dual NK1 and NK3  
Receptor Antagonist for the Management  
of Vasomotor Symptoms in Menopause

รหัส: 1013-1-000-002-03-2569

จำนวน: 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 30 มีนาคม 2569

วันที่หมดอายุ: 29 มีนาคม 2570

เรียบเรียงโดย: ภญ.รุ่งนภา เต็งไตรสรณ์

## บทคัดย่อ

Elinzanetant เป็นยาใหม่ในกลุ่ม dual neurokinin-1 (NK1) และ neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist ใช้สำหรับรักษาอาการ vasomotor symptoms (VMS) ระดับปานกลางถึงรุนแรงในหญิงวัยหมดประจำเดือน ที่แสดงอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกในเวลากลางคืน อาการเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยทั่วไปมาตรฐานการรักษาหลักสำหรับอาการ VMS คือการใช้ฮอร์โมนทดแทน (hormone replacement therapy; HRT) แต่ก็ยังคงมีกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้หรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ฮอร์โมน จึงมีความต้องการยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมนที่มีประสิทธิภาพมาใช้ในการรักษาแทน ยาใหม่ elinzanetant ออกฤทธิ์โดยตรงที่สมองส่วนไฮโปทาลามัสเพื่อปรับสมดุลของเซลล์ประสาท KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย เป็นยาในกลุ่มยับยั้งตัวรับ NK1 และ NK3 ชนิดแรก โดยออกฤทธิ์ปรับสมดุลศูนย์ควบคุมอุณหภูมิผ่านการยับยั้ง NK3 และปรับปรุงการนอนหลับผ่านการยับยั้ง NK1 มีการศึกษาทางคลินิกจาก OASIS 1 และ 2 แสดงให้เห็นว่า elinzanetant สามารถลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ลงอย่างรวดเร็วและมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ( $P < 0.001$ ) การศึกษา OASIS 3 ยืนยันความปลอดภัยในระยะยาวนาน 52 สัปดาห์โดยไม่พบความเป็นพิษต่อตับ ขณะที่ OASIS 4 แสดงประสิทธิภาพในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 พบว่าการรับประทาน elinzanetant ในขนาด 120 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน สามารถลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้อย่างมีนัยสำคัญและเห็นผลเร็วภายในสัปดาห์แรกของการรักษา นอกจากนี้ยังมีผลดีในการช่วยให้นอนหลับได้ดีขึ้น โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการง่วงซึม อ่อนเพลีย และปวดศีรษะ

**คำสำคัญ:** Elinzanetant, อาการร้อนวูบวาบ, ยาด้านตัวรับ NK1, ยาด้านตัวรับ NK3, วัยหมดประจำเดือน, การศึกษา OASIS

## Abstract

Elinzanetant is an investigational dual neurokinin-1 (NK1) and neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist developed for the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms (VMS) in postmenopausal women, specifically targeting hot flashes and night sweats. These symptoms significantly impair the quality of life in this population. While hormone replacement therapy (HRT) remains the primary standard of care for VMS, a substantial cohort of patients presents with contraindications or experiences intolerable adverse effects, driving the clinical need for effective non-hormonal alternatives. Elinzanetant modulates KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) neurons within the hypothalamus to restore thermoregulatory equilibrium. As a first-in-class dual antagonist, it addresses the thermoregulatory center via NK3 inhibition and improves sleep quality through NK1 blockade. Data from the OASIS 1 and 2 clinical trials demonstrate that elinzanetant achieves a rapid and statistically significant reduction in both the frequency and severity of VMS compared to placebo ( $P < 0.001$ ). Long-term safety was established in the OASIS 3 study, which reported favorable safety over 52 weeks with no evidence of hepatotoxicity, while OASIS 4 confirmed its efficacy in breast cancer survivors. Phase 3 clinical data indicate that a once-daily nocturnal dose of 120 mg significantly alleviates the frequency and intensity of hot flashes, with therapeutic onset observed as early as the first week of treatment. Furthermore, the agent demonstrated secondary benefits in sleep architecture. The most frequently reported adverse events include somnolence, fatigue, and headache.

**Keywords:** Elinzanetant, hot flashes, NK1 receptor antagonist, NK3 receptor antagonist, menopause, OASIS clinical trials

## วัตถุประสงค์

1. มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ elinzanetant ทั้งด้านเภสัชวิทยา และข้อมูลการศึกษาทางด้านคลินิก
2. สามารถนำข้อมูลการศึกษาด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ elinzanetant มาประยุกต์ใช้ทางเวชปฏิบัติได้

## บทนำ

### ภาวะหมดประจำเดือน (menopause)

ภาวะหมดประจำเดือน คือสภาวะที่การทำงานของรังไข่สิ้นสุดลงอย่างถาวร ส่งผลให้ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ในร่างกายลดลงอย่างรวดเร็ว<sup>(1,2)</sup> โดยทั่วไปจะได้รับการวินิจฉัยเมื่อประจำเดือนขาดหายไปติดต่อกันเป็นเวลา 12 เดือนโดยไม่มีสาเหตุอื่น ซึ่งช่วงอายุเฉลี่ยของการหมดประจำเดือนในคนเชื้อชาติตะวันตกประมาณ 51 ปี ส่วนในชาวเอเชียจะเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 49 ปี<sup>(1)</sup> สภาวะนี้ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์เท่านั้น แต่ยังมีผลกระทบต่อระบบต่างๆ ที่ร่างกาย รวมถึงความหนาแน่นของกระดูก ความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ และคุณภาพชีวิตโดยรวม<sup>(1)</sup> โดยปกติผู้หญิงจะมีจำนวนไข่ที่จำกัดซึ่งจะลดลงในทุกรอบเดือน เมื่อถึงวัยกลางคนเมื่ออายุประมาณ 40 ปี ปริมาณไข่จะเริ่มหมดไป ส่งผลให้การผลิตฮอร์โมนโดยเฉพาะเอสโตรเจนลดลง ภาวะนี้แบ่งออกเป็นหลายระยะ ได้แก่

- ระยะ premenopause วัยก่อนเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน มีรอบเดือนปกติและมีการตกไข่ตามธรรมชาติ
- ระยะ perimenopause วัยใกล้หมดประจำเดือน เป็นระยะที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของประจำเดือนจนถึง 12 เดือนหลังประจำเดือนครั้งสุดท้าย ซึ่งอาจใช้เวลาหลายปี จะเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและอารมณ์อย่างชัดเจน ร่วมกับมีระดับ follicle stimulating hormone (FSH) ที่สูงขึ้นและการลดลงของ anti-mullerian hormone และ inhibin B
- ระยะ post menopause ช่วงชีวิตหลังผ่านพ้นวัยหมดประจำเดือนไปแล้ว จะไม่มีการตกไข่และหยุดผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจน อาการร้อนวูบวาบจะค่อยๆ ลดลงหรือหายไป แต่ความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและโรคหัวใจเพิ่มสูงขึ้น
- Early/Premature Menopause หากเกิดขึ้นก่อนอายุ 45 ปีจะเรียกว่าวัยหมดประจำเดือนก่อนกำหนด (early) และหากเกิดก่อนอายุ 40 ปีจะถือว่ารังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนด (premature ovarian Insufficiency)

ในภาวะปกติระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สูงขึ้น จะส่งผลให้มีการยับยั้งแบบย้อนกลับ (negative feedback) ไปยังไฮโปทาลามัส ทำให้มีการหลั่ง gonadotropin releasing hormone (GnRH) ลดลง ซึ่ง GnRH จะไปกระตุ้นต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) ให้หลั่ง FSH และ luteinizing hormone (LH) แต่ในภาวะหมดประจำเดือน ฮอร์โมนเอสโตรเจนที่หลั่งออกมาจะลดลงอย่างมาก ทำให้ไม่มี negative feedback ไปยังไฮโปทาลามัส จึงทำให้มีการหลั่ง GnRH มากขึ้น ส่งผลทำให้มีการหลั่ง FSH ออกมาเพิ่มขึ้นถึง 10-15 เท่าของภาวะปกติ (FSH > 40 IU/L)<sup>(3)</sup> ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ของการเปลี่ยนแปลงในระดับไฮโปทาลามัส พบว่าการทำงานของ KNDy neurons (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) เมื่อขาดเอสโตรเจน เซลล์ประสาทกลุ่ม KNDy neurons (ซึ่งผลิต Kisspeptin, Neurokinin B และ Dynorphin) ในไฮโปทาลามัสจะทำงานมากผิดปกติ KNDy neurons ที่ทำงานมากขึ้นจะกระตุ้นการหลั่ง GnRH ส่งผลให้ FSH และ LH สูงขึ้น อย่างต่อเนื่อง ในขณะที่เดียวกัน NKB (neurokinin B) ที่หลั่งออกมามากจะไปรบกวนศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulatory center) ในไฮโปทาลามัส ทำให้ช่วงอุณหภูมิที่ร่างกายรับได้ (thermoneutral zone) แคบลง จนเกิดอาการร้อนวูบวาบ (vasomotor symptoms - VMS)<sup>(4)</sup>

## อาการของวัยหมดประจำเดือน

อาการของวัยหมดประจำเดือนที่เกิดขึ้นมีความหลากหลายและส่งผลกระทบต่อทั้งร่างกายและจิตใจ โดยเฉลี่ยอาการจะคงอยู่ประมาณ 7 ปี หรืออาจนานถึง 10-12 ปีในบางกลุ่ม อาการทางคลินิกที่สำคัญและพบบ่อยที่สุดคือ vasomotor symptoms (VMS) หรืออาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) และเหงื่อออกในเวลา กลางคืน (night sweats) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 50-80 ของหญิงในช่วงวัยหมดประจำเดือน<sup>(2,5)</sup> อาการเหล่านี้ อาจคงอยู่ได้นานเฉลี่ย 7.4 ปี และส่งผลกระทบต่ออารมณ์นอนหลับ อารมณ์ และการทำงานในชีวิตประจำวัน<sup>(2,6)</sup>

นอกจากนี้ยังมีกลุ่มอาการทางระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ (genitourinary syndrome of menopause) แสดงอาการช่องคลอดแห้ง คัน เจ็บขณะมีเพศสัมพันธ์ และเกิดปัญหาที่ระบบทางเดินปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะบ่อยหรือติดขัดหรือเข้าห้องน้ำ เกิดความผิดปกติด้านอารมณ์และการนอนหลับ พบอาการซึมเศร้า วิตกกังวล ความจำเสื่อมถอย และการนอนไม่หลับ ซึ่งมักมีสาเหตุเกี่ยวเนื่องกัน (domino theory) เช่น อาการร้อนวูบวาบทำให้นอนไม่หลับ นำไปสู่อารมณ์แปรปรวน และส่งผลกระทบต่อระยะเวลาที่ให้ความหมายแน่นของกระดูกลดลงประมาณร้อยละ 12 เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุนและโรคหลอดเลือดหัวใจ<sup>(3)</sup>

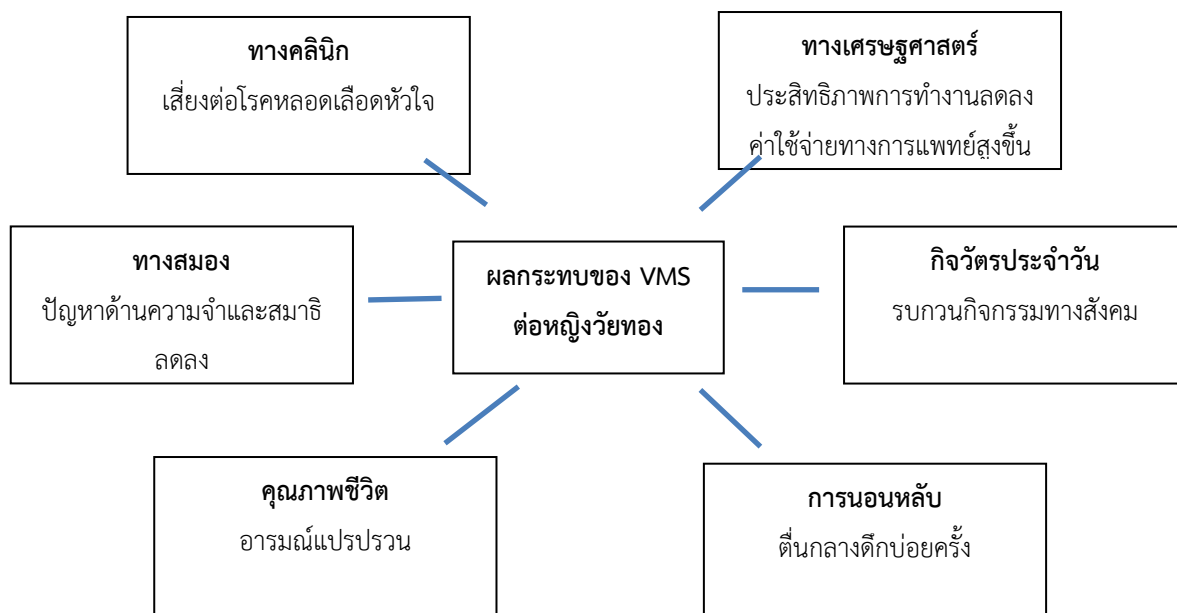
## พยาธิสรีรวิทยาของอาการ vasomotor symptoms (VMS)

Vasomotor symptoms เป็นกลุ่มอาการที่ส่งผลกระทบต่อหลอดเลือดและเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดของหญิงในช่วงวัยหมดประจำเดือนและช่วง perimenopause อาการหลักประกอบด้วย อาการร้อนวูบวาบ และเหงื่อออกกลางคืน ในสภาวะปกติเอสโตรเจนจะควบคุมกลุ่มเซลล์ประสาท KNDy neurons ในไฮโปทาลามัส<sup>(2,5)</sup> เมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ระดับเอสโตรเจนที่ลดลงจะส่งผลกระทบต่อไฮโปทาลามัส ทำให้ KNDy neurons (ทำหน้าที่ส่งสัญญาณไปยังบริเวณ preoptic area เพื่อควบคุมกลไกการระบายความร้อน) ใน infundibular nucleus ทำงานมากเกินไป และหลั่ง neurokinin B (NKB) มากเกินไป ซึ่งไปกระตุ้นศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย<sup>(2,5)</sup> โดยสารสื่อประสาท NKB จะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ NK3 receptor ซึ่งเป็นตัวหลักของ KNDy neurons ใน arcuate nucleus ของไฮโปทาลามัส ที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณไปยังศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulatory center) เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการระบายความร้อน เช่น การขยายตัวของหลอดเลือดที่ผิวหนังและการหลั่งเหงื่อ แม้ว่าอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายจะไม่ได้สูงขึ้นจริงก็ตาม<sup>(5,7)</sup> นอกจากนี้สารสื่อประสาท substance P ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมสมดุลความร้อน และยังมีบทบาทเด่นในเรื่องการควบคุมการนอนหลับ (sleep-wake cycle) และอารมณ์ ที่ออกฤทธิ์ผ่าน NK1 receptor มีบทบาทในการขยายตัวของหลอดเลือดและการตอบสนองต่อสิ่งเร้าอื่นๆ<sup>(8,9)</sup> การลดลงของเอสโตรเจนยังทำให้ช่วง thermoneutral zone (ช่วงอุณหภูมิที่ร่างกายไม่จำเป็นต้องใช้กลไกการระบายความร้อนหรือการผลิตความร้อน) แคบลง ทำให้ร่างกายตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิเพียงเล็กน้อยด้วยอาการร้อนวูบวาบที่รุนแรง<sup>(1,5)</sup>

## ผลกระทบของอาการ vasomotor symptoms<sup>(2,10)</sup>

อาการ VMS ไม่ได้เป็นเพียงความไม่สบายตัวทางกาย แต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (QoL) ทั้งในด้านจิตใจและการทำงาน ส่งผลเสียอย่างมากต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตโดยรวม มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า ผู้หญิงที่มีอาการ VMS บ่อยครั้ง (> 6 วันใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา) มีอัตราความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า นอนไม่หลับ และคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ลดลงสูงกว่า เกือบ 3 ใน 4 ของผู้หญิงในวัยหมดประจำเดือน เกิดความเหนื่อยล้า และ 2 ใน 3 มีปัญหาเรื่องการนอนหลับ<sup>(10)</sup> ผู้หญิงชาวอเมริกันถึงร้อยละ 80 ประสบกับปัญหานี้ และ 1 ใน

3 มีอาการรุนแรงต่อเนื่องนานกว่า 10 ปีหลังหมดประจำเดือน<sup>(2)</sup> จากการสำรวจผู้หญิงในยุโรป อเมริกา และ ญี่ปุ่นพบว่า VMS ส่งผลกระทบต่อกิจกรรมประจำวันและประสิทธิภาพในการทำงาน ผู้หญิงญี่ปุ่นรู้สึกถึงผลกระทบมากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรวมถึงความผิดปกติของการนอนหลับในช่วงวัยหมดประจำเดือน การใช้บริการด้านสุขภาพและค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องก็สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสำหรับผู้หญิงที่มีอาการ VMS<sup>(10)</sup>



### รูปที่ 1 ผลกระทบของอาการ vasomotor symptoms ในหญิงวัยหมดประจำเดือน

ดัดแปลงมาจาก; Young Moss S., Angie Lee A, and Simon JA. Advances in Pharmacotherapy for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Drugs* (2025) 85:1363–1379 <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02231-8>

### การรักษาอาการ vasomotor symptoms ในหญิงวัยหมดประจำเดือน<sup>(11)</sup>

**1. การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน** การรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับอาการ VMS คือ menopausal hormone therapy (MHT) หรือการใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทน ซึ่งให้ผลดีที่สุดในการลดอาการ<sup>(2,6)</sup> มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดความถี่และความรุนแรงของ VMS มีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับ 1 (Level 1 evidence) รองรับว่าสามารถลดความถี่ของอาการ VMS ได้ถึงร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับยาหลอก และลดความรุนแรงของอาการได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(2)</sup> ช่วยป้องกันภาวะกระดูกพรุนและลดความเสี่ยงกระดูกหัก<sup>(1)</sup> แต่อย่างไรก็ตามการใช้ฮอร์โมนทดแทนมีข้อเสียและข้อจำกัดในหลายกรณีเกี่ยวกับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดมะเร็งเต้านม ลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และโรคหลอดเลือดสมอง<sup>(2,6)</sup> มีข้อห้ามใช้ในหญิงที่มีประวัติเป็นมะเร็งที่ไวต่อฮอร์โมน (เช่น มะเร็งเต้านม หรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก) หรือหญิงที่มีประวัติโรคหลอดเลือด มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ้มเลือดอุดตัน<sup>(1,2)</sup>

**2. การรักษาด้วยยาที่ไม่ใช่ฮอร์โมน** ได้แก่ ยาต้านอาการซึมเศร้าในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) เช่น paroxetine ยากลุ่ม serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) เช่น venlafaxine และ gabapentin แม้จะนำยาเหล่านี้มาใช้ทดแทนในผู้ที่มีข้อห้ามใช้ฮอร์โมน แต่ก็มีประสิทธิภาพจำกัดและอาจมีผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ มึนงง หรือลดความรู้สึกทางเพศ<sup>(2,6)</sup> ข้อจำกัดเหล่านี้จึงนำไปสู่ความต้องการยาใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้นและไม่มีผลต่อ

ฮอร์โมนในร่างกาย<sup>(6)</sup> ในปี 2566 U.S.FDA ได้ให้การรับรอง fezolinetant เป็นยาชนิดรับประทานตัวแรกที่ออกฤทธิ์เป็น selective NK3 receptor antagonists ออกฤทธิ์ต่อพยาธิสรีระของ VMS โดยตรงในสมองส่วนไฮโปทาลามัส สำหรับใช้รักษาอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกมากในช่วงกลางคืนในหญิงที่เข้าสู่ภาวะวัยหมดประจำเดือนที่มีข้อห้ามใช้หรือไม่ต้องการใช้ฮอร์โมนในการรักษาอาการร้อนวูบวาบ แต่พบว่า fezolinetant มีรายงานการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (liver transaminases เช่น ALT/AST) ในผู้ป่วยบางราย มีรายงานการบาดเจ็บของตับที่เกิดภายใน 40 วัน หลังจากเริ่มการรักษา พบ ALT และ AST มากกว่า 3 เท่าของ ULN (upper limited normal) ทำให้ FDA กำหนดให้ต้องมีการตรวจการทำงานของตับ (liver function test - LFT) ก่อนเริ่มยา และตรวจซ้ำทุก 3 เดือนในช่วงแรก<sup>(12)</sup>

## เนื้อหา

ข้อมูลทั่วไปของ elinzanetant

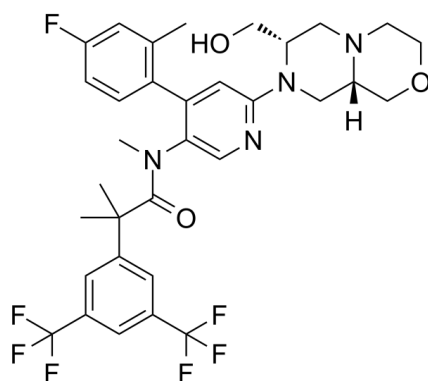
ชื่อสามัญทางยา (generic name)<sup>(9)</sup> Elinzanetant (รหัสพัฒนา NT-814) ได้รับการพัฒนาโดยบริษัท Bayer

ชื่อการค้า (trade name)<sup>(9)</sup> LYNKUET® /

ชื่อทางเคมี<sup>(9)</sup> 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N-{4-(4-fluoro-2-methylphenyl)-6-[(7S,9aS)-7-(hydroxymethyl)hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-yl]pyridin-3-yl}-N,2-dimethylpropanamide

สูตรโมเลกุล  $C_{33}H_{35}F_7N_4O_3$ <sup>(9)</sup> และมีน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) เท่ากับ 668.7 g/mol

สูตรโครงสร้าง<sup>(9)</sup> (structural formula) รูปโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ elinzanetant<sup>(9)</sup>

รูปแบบยา<sup>(9)</sup> แคปซูลขนาด 60 มิลลิกรัม

ประเภทของยา (pharmacologic category) เป็นยาในกลุ่มนวัตกรรมใหม่ที่ไม่ใช่ฮอร์โมน (non-hormonal therapy)

กลุ่มยา (drug class)<sup>(9)</sup> dual neurokinin-1 (NK1) และ neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist

ข้อบ่งใช้ (use)<sup>(9)</sup> สำหรับการรักษาอาการ vasomotor symptoms (VMS) ระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากการหมดประจำเดือน

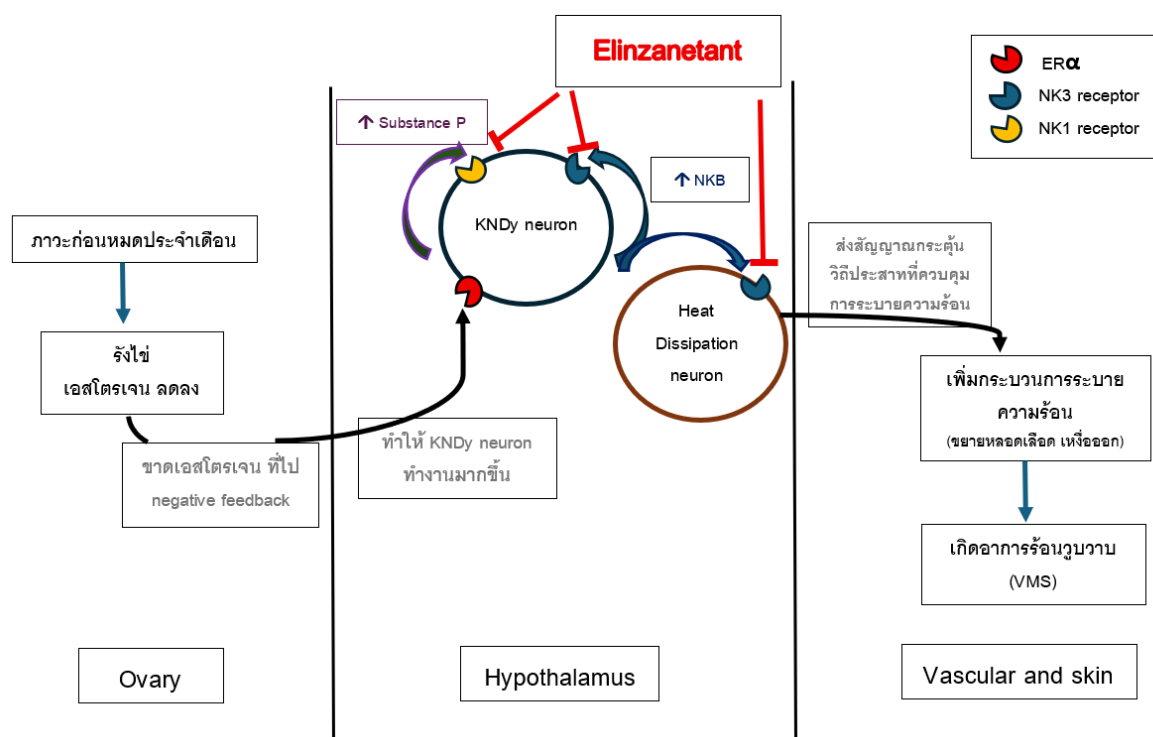
ขนาดรับประทานที่แนะนำ<sup>(9)</sup> 120 มิลลิกรัม (2 แคปซูล) รับประทานวันละครั้งก่อนนอน พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ กรณีที่ลืมรับประทานยา ให้ข้ามมื้อที่ลืมไป แล้วรับประทานมื้อถัดไปตามปกติ

## เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

### กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

Elinzanetant ออกฤทธิ์ เป็น dual neurokinin-1 (NK1) และ neurokinin-3 (NK3) receptor antagonist<sup>(8,9)</sup> การออกฤทธิ์ยับยั้งที่ NK3 (NK3 receptor antagonism) เกิดจากการยับยั้งผลของ neurokinin B ที่เซลล์ประสาท KNDy ใน arcuate nucleus ของไฮโปทาลามัส ช่วยลดการส่งสัญญาณที่ผิดปกติไปยังศูนย์ควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulatory center) ในไฮโปทาลามัส ลดความถี่และความรุนแรง การเกิดอาการร้อนวูบวาบ<sup>(5,9)</sup> ในขณะที่การออกฤทธิ์ยับยั้งที่ NK1 (NK1 receptor antagonism) เกิดจากการยับยั้งผลของ substance P ซึ่งมีความสำคัญในการควบคุมสมดุลความร้อน และยังมีบทบาทเด่นในเรื่องการควบคุมการนอนหลับ (sleep-wake cycle) และอารมณ์ จึงช่วยลดผลของการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลาย ช่วยเสริมประสิทธิภาพในการลดความร้อนวูบวาบ และมีบทบาทสำคัญในการปรับปรุงคุณภาพการนอนหลับ (sleep quality) และลดความวิตกกังวล ซึ่งเป็นอาการร่วมที่พบบ่อยในหญิงวัยทอง<sup>(8,9)</sup> ดังแสดงในรูปที่

3



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของ elinzanetant<sup>(2)</sup>

ตัวย่อ; KNDy neurons = Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin, NKB = neurokinin B, VSM = Vasomotor Symptoms, ER = estrogen receptor, NK = neurokinin

ดัดแปลงจาก Young Moss S, Angie Lee A, Simon JA. Advances in pharmacotherapy for menopausal vasomotor symptoms. Drugs. 2025;85(12):1363–79. doi: 10.1007/s40265-025-02231-8

Elinzanetant สามารถผ่านเข้าสู่สมอง (blood-brain barrier; BBB) ได้ดี และออกฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองของ NK receptors อย่างรวดเร็วตั้งแต่ได้รับยาในครั้งแรก ช่วยลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างรวดเร็ว เห็นผลใน 1 สัปดาห์<sup>(8)</sup> ในการศึกษาในอาสาสมัครพบว่าขนาด 120 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ LH, estradiol และ progesterone ได้ในลักษณะที่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ และอาจส่งผลให้รอบประจำเดือนยาวนานขึ้นหรือยับยั้งการตกไข่ในหญิงที่ยังมีประจำเดือน<sup>(14)</sup> อย่างไรก็ตามในหญิงวัยหมดประจำเดือน ผลการรักษาหลักคือการควบคุมอุณหภูมิและการนอนหลับ<sup>(8)</sup> ยานี้ไม่ส่งผลทำให้ช่วง QTc (Corrected QT Interval) ซึ่งเป็นค่าช่วงเวลา QT บนกราฟไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ที่ได้รับการปรับแก้ให้สอดคล้องกับอัตราการเต้นของหัวใจที่ 60 ครั้งต่อนาที ยาวขึ้นในขนาดปกติ<sup>(8,9)</sup>

### การศึกษา preclinical

การศึกษาในระยะก่อนคลินิกพบว่า elinzanetant มีความจำเพาะสูงต่อตัวรับ NK1 และ NK3 ของมนุษย์ โดยมีค่า binding affinity (Ki value)<sup>(8,14)</sup> ค่า Ki ต่อ NK3 receptor และ NK1 receptor อยู่ที่ประมาณ 0.5-1.0 nM และ 0.2-0.6 nM ตามลำดับ ซึ่งแสดงถึงแรงยึดจับที่แน่น (high affinity) มีความจำเพาะ (selectivity) ต่อ human NK1 และ NK3 สูงกว่า NK2 receptor มากกว่า 100 เท่า ลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียง ทำให้ elinzanetant สามารถยับยั้งการทำงานของทั้งตัวรับ NK1 (ที่ตอบสนองต่อ substance P) และ NK3 (ที่ตอบสนองต่อ neurokinin B) ได้อย่างเฉพาะเจาะจง<sup>(15,16)</sup> ในหนูที่ถูกตัดรังไข่ (OVX rats) การให้ elinzanetant สามารถลดอุณหภูมิที่ผิวหนัง ซึ่งเป็นตัวชี้วัดจำลองอาการร้อนวูบวาบได้อย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบความเป็นพิษต่อยีน (genotoxicity) รวมถึงไม่มีผลต่อการเต้นของหัวใจ (QT interval) ตัวยานสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการออกฤทธิ์ที่ central nervous system (CNS)<sup>(17,18)</sup> ในด้านเภสัชวิทยา elinzanetant จะเข้าจับกับตัวรับ NK-1 ตามสัดส่วนของปริมาณยาที่ได้รับ โดยมีค่า EC<sub>50</sub> (*in vivo*) ของสมองมนุษย์อยู่ที่ประมาณ 0.9 ng/mL พบความสัมพันธ์เป็นแบบแปรผันตรงระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับการเข้าจับของตัวรับ NK-1 ในสมอง ซึ่งบ่งชี้ว่าสามารถประเมินระดับการเข้าจับของตัวรับในสมองได้อย่างแม่นยำจากการวัดระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา<sup>(19)</sup> elinzanetant ไม่ได้เพียงแค่ลดอาการร้อนวูบวาบเท่านั้น แต่ยังมีผลในการลดระดับ estradiol และ progesterone ในผู้หญิงที่มีสุขภาพดีด้วย (โดยผ่านการยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน LH/FSH จากสมอง) บ่งชี้ว่ายานนี้อาจนำไปประยุกต์ใช้รักษาโรคที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนเอสโตรเจนสูงได้ด้วย เช่น ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) หรือ เนื้องอกมดลูก (uterine fibroids)<sup>(14)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)<sup>(9)</sup>

#### การดูดซึม (Absorption)

Elinzanetant ถูกดูดซึมเข้าร่างกาย (absolute bioavailability) ประมาณร้อยละ 52 ระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด (C<sub>max</sub>) ภายใน 1-4 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุดในเลือด (T<sub>max</sub>) ใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง การรับประทานพร้อมอาหารไขมันสูงอาจลด C<sub>max</sub> และปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมด (AUC) ลงประมาณร้อยละ 70 และ 42 ตามลำดับ แต่ความเข้มข้นที่ระดับคงตัว (C<sub>trough</sub>) ยังเพียงพอในการออกฤทธิ์<sup>(9)</sup>

### การกระจายตัว (Distribution)

ยาสามารถเข้าสู่ระดับคงตัว (steady state) ภายใน 5-7 วัน โดยมีการสะสมของยาในร่างกายประมาณ 2 เท่า ค่าการจับกับโปรตีนในพลาสมาสูงกว่าร้อยละ 98 และมีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) อยู่ที่ 137 ลิตร บ่งบอกถึงการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองได้ดี<sup>(9)</sup>

### การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

ยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก โดยได้เมแทบอลิต์ที่สำคัญ 3 ชนิด คือ M27, M30/34 และ M18/21 ซึ่งยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับ NK1 และ NK3 เช่นเดียวกับ parent drug อัตราส่วนเมแทบอลิต์อยู่ที่ 0.39<sup>(9)</sup>

### การกำจัดยา (Excretion)

Elinzanetant ขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก ประมาณร้อยละ 90 ในรูปเมแทบอลิต์ และขับออกทางปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 1 มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ประมาณ 45 ชั่วโมง ในหญิงวัยหมดประจำเดือน<sup>(9)</sup>

## การศึกษาทางคลินิก

### การศึกษาทางคลินิก Phase 2 (SWITCH-1 trial)

เป็นการศึกษาทางคลินิก เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 40 ถึง 65 ปี ที่มีอาการร้อนวูบวาบระดับปานกลางถึงรุนแรง 7 ครั้งขึ้นไปต่อวัน พบว่าขนาด 120 มิลลิกรัม ให้ผลในการลด VMS ได้ดีที่สุด ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 ตลอดระยะเวลาการรักษา 12 สัปดาห์และมีความสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและความปลอดภัย<sup>(20)</sup>

### การศึกษาทางคลินิก Phase 3 (OASIS trial)

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ elinzanetant สำหรับการรักษาอาการ VMS ในระดับปานกลางถึงรุนแรงในหญิงวัยหมดประจำเดือน เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ elinzanetant 120 มิลลิกรัม การทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม randomized, placebo-controlled, double-blind ทางคลินิก ระยะที่ 3 (OASIS trial) ดังนี้

**OASIS 1 และ 2** ศึกษาถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ในการใช้ยา elinzanetant ขนาด 120 มิลลิกรัม เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind ในหญิงวัยหลังหมดประจำเดือน (อายุ 40-65 ปี) ที่มีอาการ VMS ระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>(8)</sup> ผลการศึกษาที่เป็นผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) พบว่า ยาเริ่มออกฤทธิ์อย่างรวดเร็ว (rapid onset) อาการลดลงตั้งแต่วันที่ 2 ของการรักษา ทั้งสองการศึกษาพบว่า elinzanetant ลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 เมื่อเทียบกับยาหลอก ลดความถี่ของอาการ VMS ลงได้มากกว่ายาหลอกประมาณ 3.0-3.3 ครั้งต่อวัน<sup>(8)</sup> สำหรับผลลัพธ์รอง (secondary end point) มีการลดลงของคะแนนความผิดปกติของการนอนหลับ (PROMIS Sleep Disturbance SD SF 8b) อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่อาทิตย์แรกๆ elinzanetant ช่วยให้การนอนหลับดีขึ้นอย่างสม่ำเสมอ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) เมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งแตกต่างจาก fezolinetant ที่คุณภาพการนอนหลับ ผลลัพธ์มักถูกมองว่าเป็นผลเนื่องจากอาการร้อนวูบวาบตอนกลางคืนลดลง ทำให้ผู้ป่วยตื่นกลางดึกน้อยลง และ elinzanetant ช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตโดยรวม (Menopause-Specific Quality of Life - MenQoL) ดีขึ้นอย่างชัดเจน และมีการปรับปรุงคุณภาพการนอนหลับอย่างเห็นได้ชัด<sup>(8,9)</sup>

**OASIS 3** เป็นการศึกษาความปลอดภัยในระยะยาว 52 สัปดาห์ ในหญิงหลังหมดประจำเดือนที่มีอาการ VMS<sup>(21)</sup> วัตถุประสงค์หลัก (primary objective: safety) ประเมินความปลอดภัยของ elinzanetant

120 มิลลิกรัม ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ เพื่อดูอุบัติการณ์ของผลข้างเคียง (adverse events - AEs) ในระยะยาว และเพื่อยืนยันว่าการใช้ยาในระยะยาวไม่ส่งผลกระทบต่อระดับเอนไซม์ตับ และไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial hyperplasia/malignancy) ส่วนผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ (secondary efficacy) เพื่อยืนยันว่าประสิทธิภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ที่พบในสัปดาห์ที่ 4 และ 12 (จาก OASIS 1 & 2) นั้น คงอยู่ต่อเนื่องไปจนถึงสัปดาห์ที่ 52 และผลการแก้ไขปัญหาคอนฮอลล์ให้ดีขึ้น (sleep disturbance improvement) และคุณภาพชีวิตยังคงดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอด 1 ปี ผลการศึกษา ยืนยันว่าการรักษาด้วย elinzanetant อย่างต่อเนื่องมีประสิทธิภาพคงอยู่จนถึง 52 สัปดาห์ ด้านความปลอดภัยไม่พบสัญญาณของความเป็นพิษต่อตับที่รุนแรง ไม่พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (ALT/AST) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นประเด็นที่เคยพบในยาในกลุ่ม NK antagonist รุ่นก่อน (เช่น fezolinetant ที่ต้องตรวจการทำงานของตับเป็นระยะ) ไม่มีการหาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกที่ผิดปกติ และไม่มีผลเสียต่อความหนาแน่นของมวลกระดูก<sup>(21)</sup>

**OASIS 4** เป็นการขยายผลการรักษาไปสู่กลุ่มประชากรที่มีความเฉพาะเจาะจงและมีความยุ่งยากในการรักษามากกว่ากลุ่มทั่วไป ศึกษาในกลุ่มหญิงที่มีอาการ VMS เนื่องจากการรักษาด้วยฮอร์โมนเสริมในการรักษามะเร็ง (adjuvant endocrine therapy - AET) เช่น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม<sup>(22)</sup> ประชากรเป้าหมาย (specific population) เน้นกลุ่มหญิงที่เคยเป็นมะเร็งเต้านมและกำลังได้รับยาต้านฮอร์โมน เช่น tamoxifen หรือ aromatase inhibitors กลุ่มนี้มักมีอาการ VMS ที่รุนแรงกว่าปกติ และไม่สามารถใช้ฮอร์โมนทดแทนได้ เนื่องจากความกังวลเรื่องการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็ง ผลการศึกษาพบว่า elinzanetant สามารถลดความถี่และความรุนแรงของอาการ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ใช้ยา AET ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนทดแทนได้ ผลลัพธ์สอดคล้องกับที่พบในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป (OASIS 1-3) ยืนยันว่ากลไก NK1, 3 antagonism ทำงานได้ดีแม้ในสถานะที่เอสโตรเจนถูกกดอย่างรุนแรงจากยารักษา มะเร็ง<sup>(22)</sup> elinzanetant ไม่รบกวนระดับฮอร์โมนในกระแสเลือด ทำให้เป็นทางเลือกที่ปลอดภัย (non-hormonal alternative) สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เกิดอาการ VMS จากการให้ยาต้านเอสโตรเจน (tamoxifen หรือ aromatase inhibitors) ข้อมูลเบื้องต้นชี้ให้เห็นว่า elinzanetant ไม่รบกวนประสิทธิภาพของยาต้านมะเร็งที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (เช่น ไม่รบกวนเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยนสภาพ tamoxifen)<sup>(9)</sup>

จาก OASIS 1-4 พิสูจน์ให้เห็นว่า elinzanetant แก้ปัญหาข้อจำกัดเดิมของยาในกลุ่ม neurokinin antagonist โดยเฉพาะในเรื่อง liver safety และ sleep improvement จึงทำให้ elinzanetant เป็นยาที่มี benefit-to-risk profile ที่ดีที่สุดในปัจจุบันสำหรับอาการ VMS

### การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ (special population)<sup>(9)</sup>

**การตั้งครรภ์** ห้ามใช้ elinzanetant ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากอาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้จากผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง อาจทำให้เกิดการแท้ง (pregnancy loss) หรือตัวอ่อนตายในครรภ์ (stillbirth) เมื่อให้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ ทั้งนี้ไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกในครรภ์ (fetal malformations)

**ผู้ป่วยโรคตับ** มีรายงานการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (transaminase elevations) ในระหว่างการศึกษา จึงควรมีการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) ค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  ของยา elinzanetant เพิ่มขึ้น 1.2 เท่า และค่า AUC(0-24) เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B) ค่าเฉลี่ย  $C_{max}$

และ AUC(0-24) ของยา elinzanetant เพิ่มขึ้น 2.3 เท่า ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา elinzanetant ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh Class C)

**ผู้ป่วยโรคไต** จากข้อมูลการทดลองทางคลินิก ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง ระดับยา AUC เพิ่มขึ้นประมาณ 1.1-1.7 เท่า ค่าเฉลี่ย  $C_{max}$  ของยา elinzanetant เพิ่มขึ้น 1.2-1.9 เท่า บ่งชี้ว่าระดับการได้รับยา (exposure) ของ elinzanetant ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ระดับเล็กน้อยและปานกลาง มีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเป็นพิเศษ

### ข้อห้ามใช้ (contraindication)<sup>(9)</sup>

Elinzanetant เป็นข้อห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ การได้รับยาในระหว่างการตั้งครรภ์อาจทำให้เกิดการแท้งในช่วงต้นของการตั้งครรภ์ (pregnancy loss) หรือทารกตายคลอด (stillbirth)

### คำเตือน/ข้อควรระวัง (warnings/precautions)<sup>(9)</sup>

#### ผลการกดระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และการบกพร่องของสมรรถภาพในระหว่างวัน

ในการทดลองทางคลินิกพบว่ายามีผลกระทบต่อระบบประสาท (อาการง่วงซึม, อ่อนเพลีย, เวียนศีรษะหมุน, เวียนศีรษะ และอาการหน้ามืดคล้ายจะเป็นลม) เกิดขึ้นร้อยละ 11.9 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา elinzanetant เมื่อเทียบกับร้อยละ 3.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก<sup>(9)</sup>

ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับโอกาสที่จะเกิดอาการง่วงซึมและผลกระทบอื่น ๆ ต่อระบบประสาท แนะนำผู้ป่วยที่เกิดอาการเหล่านี้ให้ละเว้นจากการขับขี่หรือการประกอบอาชีพหรือกิจกรรมที่มีอันตรายจนกว่าอาการดังกล่าวจะหายไป<sup>(9)</sup>

#### ระดับเอนไซม์ตับ (hepatic transaminase) สูงขึ้น

ในการทดลองทางคลินิก พบการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของเอนไซม์ตับในซีรัม (ALT และ/หรือ AST) เท่ากับหรือมากกว่า 3 เท่าของค่าขีดจำกัดบนของช่วงปกติ (ULN; Upper Limit of Normal) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา elinzanetant ร้อยละ 0.6 และในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 0.4 ในช่วงเวลาสูงสุด 12 สัปดาห์<sup>(9)</sup>

ก่อนเริ่มใช้ยาให้ทำการตรวจเลือดค่าการทำงานของตับก่อน (ALT, AST, alkaline phosphatase, และ total กับ direct bilirubin) เพื่อประเมินการทำงานของตับและการบาดเจ็บของตับ ห้ามเริ่มการรักษาหากความเข้มข้นของเอนไซม์ตับในซีรัมเท่ากับหรือมากกว่า 2 เท่าของค่า ULN หรือหากค่าบิลิรูบินรวม (total bilirubin) เท่ากับหรือมากกว่า 2 เท่าของค่า ULN และให้ทำการประเมินติดตามผลความเข้มข้นของเอนไซม์ตับ 3 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา และแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาทันที และไปพบแพทย์เพื่อรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการของตับ หากมีอาการหรือแสดงอาการที่อาจบ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของตับ (เช่น อ่อนเพลียที่เกิดขึ้นใหม่, เบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน, อาการคัน, ตัวเหลืองตาเหลือง (jaundice), อุจจาระสีซีด, ปัสสาวะสีเข้มหรือปวดท้อง) ให้หยุดการใช้ยาหากระดับเอนไซม์ตับสูงเกิน 5 เท่าของค่า ULN หรือหากระดับเอนไซม์ตับสูงเกิน 3 เท่าของค่า ULN ร่วมกับมีค่าบิลิรูบินรวมสูงเกิน 2 เท่าของค่า ULN<sup>(9)</sup>

### อาการข้างเคียง (adverse reactions)<sup>(9)</sup>

ในการทดลองทางคลินิกพบผลข้างเคียงส่วนใหญ่อยู่ในระดับ mild to moderate มีอาการปวดศีรษะ (headache) ร้อยละ 10-12 มักเกิดในช่วงสัปดาห์แรกและหายไปเอง มีรายงานพบว่าการเกิด somnolence ร้อยละ 3-5 ที่อาจเกิดจากฤทธิ์ของ NK1 antagonism ในระบบประสาทส่วนกลาง ยามีผลทำให้ง่วงซึม (CNS

depressant effect) จึงควรระมัดระวังในการขับชียานพาหนะหรือทำงานกับเครื่องจักรหลังรับประทานยา แนะนำให้รับประทานก่อนนอน อาการที่พบได้ทาง gastrointestinal symptoms คือ คลื่นไส้เล็กน้อย

### ข้อมูลความปลอดภัย (safety profile)<sup>(9)</sup>

Liver safety: ไม่พบผลว่ามีพิษต่อตับ และไม่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (ALT/AST) ที่ผิดปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก

Endometrial safety: ไม่พบการหนาตัวของเยื่อบุโพรงมดลูกที่ผิดปกติ

### อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)<sup>(9)</sup>

เนื่องจาก elinzanetant เกิดการเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ที่ตับเป็นหลัก อันตรกิริยาที่สำคัญจึงเกี่ยวข้องกับยาที่ส่งผลต่อเอนไซม์นี้

Strong CYP3A4 inhibitors (เช่น itraconazole) และน้ำเกรพฟรุต แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน เพราะจะทำให้ระดับ elinzanetant เพิ่มสูงขึ้นมาก (AUC เพิ่ม 6.3 เท่า) เสี่ยงต่อความเป็นพิษ

Moderate CYP3A4 inhibitors (เช่น erythromycin) หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน แนะนำให้ลดขนาด elinzanetant ลงเหลือ 60 มก. วันละครั้ง

Strong and moderate CYP3A4 Inducers (เช่น carbamazepine) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน เนื่องจากจะทำให้ระดับยา elinzanetant ลดลงจนรักษาไม่ได้ผล (AUC ลดลง 64%)

ผลของ elinzanetant ต่อยาอื่น พบว่า elinzanetant เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน (weak inhibitor) ซึ่งอาจเพิ่มระดับยาอื่นที่เป็น substrate ของ CYP3A4 เช่น midazolam ได้ประมาณ 1.8 เท่า

### บทสรุป

Elinzanetant เป็นยาชนิดรับประทานที่ใช้ในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ใช้ฮอร์โมน ด้วยกลไกการยับยั้งตัวรับ NK1 และ NK3 ยานี้ไม่เพียงแต่ช่วยลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้อย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง แต่ยังช่วยส่งเสริมคุณภาพการนอนหลับ ซึ่งเป็นปัญหาหลักของหญิงหมดประจำเดือนและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของหญิงที่เข้าสู่วัยหมดประจำเดือน จากการศึกษาทางคลินิก elinzanetant 120 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการรักษา สามารถลดความถี่ของการเกิด VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยังลดความรุนแรงของอาการ VMS ลงได้ดีด้วย โดยเริ่มเห็นผลของการรักษา หลังจาก 1 สัปดาห์ และสามารถเห็นผลการรักษาต่อเนื่องได้นานถึง 52 สัปดาห์ และในขณะเดียวกันก็ช่วยแก้ปัญหาเรื่องการนอนหลับ ซึ่งเป็นอาการร่วมที่สำคัญในหญิงหมดประจำเดือนได้ดี สำหรับข้อมูลความปลอดภัยในการใช้งานระยะยาวและการใช้ในหญิงกลุ่มเฉพาะ เช่น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ไม่กระตุ้นเซลล์มะเร็ง และใช้ร่วมกับการรักษาหลักได้โดยไม่มีผลข้างเคียงรุนแรง ในระยะยาวไม่มีความเป็นพิษต่อตับ และไม่มีผลเสียต่อเยื่อบุโพรงมดลูกหรือมวลกระดูก ผลข้างเคียงต่ำอาการที่พบส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะหรือเหนื่อยง่าย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับการชียาต่อเนื่องได้ดีแม้จะมีข้อควรระวังเรื่องอันตรกิริยากับยาที่ผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และความจำเป็นในการตรวจติดตามการทำงานของตับ แต่อย่างไรก็ตาม elinzanetant ก็จัดเป็นทางเลือกที่ดีและมีประสิทธิภาพในการรักษา moderate to severe VMS ที่เกิดจากภาวะหมดประจำเดือน

## เอกสารอ้างอิง

1. Trémollières B. [Understanding menopause. Pathophysiology of hot flashes]. *Med Sci (Paris)*. 2025;41:228. French. <https://doi.org/10.1051/medsci/2025228>
2. Young Moss S, Angie Lee A, Simon JA. Advances in pharmacotherapy for menopausal vasomotor symptoms. *Drugs*. 2025;85(12):1363–79. doi: 10.1007/s40265-025-02231-8
3. Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. [Updated 2023 Dec 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>
4. Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
5. Gombert-Labedens C, Flouris AD, Siegel PS. Effects of menopause on temperature regulation. *Temperature (Austin)*. 2025. doi: 10.1080/23328940.2025.2484499.
6. Conklin TJ, George SJ, Trower M. Neurokinin receptor antagonists as potential non-hormonal treatments for vasomotor symptoms of menopause. *Ther Adv Reprod Health*. 2023;17:26334941231177611.
7. Koysoombat K, Abbara A, Dhillon WS. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health. *Physiol Rev*. 2025;105(1):1–45. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2024>
8. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Anderson RA, Panay N, Kim KA, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024;332(16):1343–54. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.14618>
9. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. LYNKUET (elinzanetant) capsules, for oral use [Prescribing Information]. DailyMed. Silver Spring (MD): National Library of Medicine; 2026 [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/>
10. Khan SJ, Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Vasomotor symptoms during menopause: A practical guide on current treatments and future perspectives. *Int J Womens Health*. 2023;15:273-287 <https://doi.org/10.2147/IJWH.S365808>
11. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. *Endocrinol Me-tab Clin North Am*. 2015;44(3):497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023 May 12 [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause>

13. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30823-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30823-1)
14. Pawsey S, Mills EG, Ballantyne E, Ganter MJ, Zisapel N, Trower M. Elinzanetant (NT-814), a neurokinin 1,3 receptor antagonist, reduces estradiol and progesterone in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):e3221–34. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab108>
15. Skinner NJ, Saporito MS, Ganter MJ, George SJ, Trower M. Pharmacology of elinzanetant: A dual NK1,3 receptor antagonist. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2023;12(4):386–400.. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1215>
16. Fraser GL, Latumahina I, Puessel B, Shipley M. The role of neurokinin B and substance P in the pathophysiology of menopausal hot flashes. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:577550. . <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.577550>
17. Skinner NJ, Kanhema T, Caron A, Saporito MS, Ganter MJ, George SJ, et al. Preclinical characterization of the dual NK1,3 receptor antagonist elinzanetant. *Br J Pharmacol*. 2021;178(24):4835–51. <https://doi.org/10.1111/bph.15659>
18. Hofmann B, Heiss WD, Endrikat J, Berndt M, Zorn L. Central target engagement of elinzanetant: PET imaging studies. *J Nucl Med*. 2022;63(10):1591–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263529>
19. Hager M, Goldstein T, Fitz V, Ott J. Elinzanetant, a new combined neurokinin-1/-3 receptor antagonist for the treatment of postmenopausal vasomotor symptoms. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(7):783–9. doi: 10.1080/14656566.2024.2358131.
20. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Ganter MJ, Zisapel N, Trower M. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause*. 2023;30(3):239–46. doi: 10.1097/GME.0000000000002138.
21. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Joffe H, Kim KA, Schwenke C, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 3 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2025. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.4421. [Epub ahead of print].
22. Cardoso F, Gralow JR, Janni W, Partridge AH, Rugo HS, Barrios CH. Efficacy and safety of elinzanetant for vasomotor symptoms associated with adjuvant endocrine therapy: Phase 3 OASIS 4 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(16\_suppl):508. doi: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.508