

แนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย

เรื่อง การดูแลรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู

RTCOG Clinical Practice Guideline

Treatment of vasomotor symptoms in menopausal women



เอกสารหมายเลข GY 69 - 040

จัดทำโดย คณะอนุกรรมการเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ พ.ศ. 2568 - 2570

คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ พ.ศ. 2568 - 2570

วันที่อนุมัติต้นฉบับ 19 มิถุนายน พ.ศ. 2569

คำนำ

แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นข้อพิจารณาสำหรับสูตินรีแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ในการตัดสินใจเลือกวิธีการดูแลรักษาอาการร้อนวูบวาบ (vasomotor symptoms) ที่เหมาะสมต่อแต่ละสถานการณ์ โดยอาศัยหลักฐานวิชาการทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้ในปัจจุบัน ทั้งนี้แนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่มีวัตถุประสงค์เพื่อบังคับให้แพทย์ต้องปฏิบัติตามหรือยกเลิกการรักษาอื่นใด การดูแลรักษาผู้ป่วยอาจมีความแตกต่างกันตามบริบทของสถานบริการ สถานการณ์ของผู้ป่วย ความพร้อมของทรัพยากร และความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว แนวทางเวชปฏิบัติฉบับนี้จึงควรนำไปปรับใช้ให้เหมาะสมกับบริบทของแต่ละพื้นที่ แนวทางนี้ไม่สามารถใช้เป็นหลักฐานในการดำเนินคดีทางกฎหมาย และการไม่ปฏิบัติตามแนวทางนี้มิได้ถือเป็นความผิดพลาดทางวิชาชีพแต่อย่างใด

บทนำ

อาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู (vasomotor symptoms, VMS) เป็นหนึ่งในอาการที่พบได้บ่อย ในช่วงการเปลี่ยนผ่านวัยหมดระดู (menopausal transition) และช่วงหลังวัยหมดระดู (postmenopause)

ช่วงการเปลี่ยนผ่านวัยหมดระดู หมายถึงช่วงเวลาที่ครอบคลุมทั้งการเปลี่ยนผ่านวัยหมดระดูระยะต้น (early transition) โดยเริ่มมีช่วงเวลาของรอบระดูแปรปรวน มีความต่างของช่วงเวลาของระดูมากกว่า 7 วัน และช่วงการเปลี่ยนผ่านวัยหมดระดูระยะปลาย (late transition) ที่ระดูเริ่มมาไม่สม่ำเสมอและมีระยะห่างระหว่างรอบตั้งแต่ 60 วันขึ้นไป และช่วงหลังหมดระดู หมายถึง ช่วงเวลาตั้งแต่มีระดูมาครั้งสุดท้ายและไม่มีระดูมาติดต่อกันอีกเลยเป็นระยะเวลา 12 เดือน⁽¹⁾

นิยามและความสำคัญของปัญหา

กลไกการเกิด VMS มีความซับซ้อนเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ปัจจุบันข้อมูลทางวิชาการยอมรับว่าเกิดจากการทำงานร่วมกันของ 3 ปัจจัยหลัก ได้แก่ ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในเลือดลดลง การเปลี่ยนแปลงการทำงานของ kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons และความผิดปกติในการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

การลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ในช่วงการเปลี่ยนผ่านเข้าสู่วัยหมดระดูถือเป็นปัจจัยกระตุ้นสำคัญ เอสโตรเจนปกติจะมีบทบาทยับยั้งการทำงานของเซลล์ประสาทกลุ่ม KNDy neurons ในไฮโปทาลามัส เมื่อระดับเอสโตรเจนในเลือดลดลง การยับยั้งนี้จะหายไป ส่งผลให้เกิดการทำงานที่มากขึ้นของ neurokinin B (NKB) ผ่านตัวรับ NK3 receptor⁽²⁾ การกระตุ้นสัญญาณของ NKB ที่เพิ่มขึ้นนี้ทำให้ความสมดุลของการควบคุมอุณหภูมิร่างกายเสียไป ส่งผลให้ thermoneutral zone แคบลง เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิร่างกายเพียงเล็กน้อยจะสามารถกระตุ้นกลไกการระบายความร้อนของร่างกาย เช่น การขยายตัวของหลอดเลือดและการขับเหงื่อตามมาด้วยอาการหนาวสั่นหรือหนาวสั่น (chills/shivering)⁽³⁾ ซึ่งเป็นรูปแบบที่อธิบายการเกิด VMS ในสตรีวัยหมดระดู

ลักษณะเฉพาะของ VMS ได้แก่ ความรู้สึกร้อนวูบวาบที่หน้า คอ ออก ตามด้วยเหงื่อออกมาก อาจมีใจสั่นหรือหนาวสั่นร่วมด้วย อาการแต่ละครั้งอาจนาน 1–5 นาที เกิดได้หลายครั้งต่อวันจะมีอาการเด่นคือร้อนวูบวาบ (hot flashes) และเหงื่อออกกลางคืน (night sweats)^(1,4)

การศึกษาในสตรีวัยหมดระดูไทย พบความชุกของ VMS พบได้ร้อยละ 65 โดยอาจมีอาการร้อนวูบวาบและเหงื่อออกกลางคืน เกิดขึ้นโดยความถี่เฉลี่ย 8.7 ครั้งต่อสัปดาห์ และมีค่าความรุนแรงเฉลี่ย 4.3 (จากคะแนน

อาการรุนแรงที่สุดคือ 10) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ VMS ได้แก่ มีโรคประจำตัว การไม่บริโภคเนื้อสัตว์ และทัศนคติด้านลบเกี่ยวกับวัยหมดระดู⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าการรายงานอาการเหล่านี้จะต่ำกว่าความเป็นจริง อาจเนื่องจากทัศนคติทางวัฒนธรรมที่ยอมรับอาการร้อนวูบวาบว่าเป็นส่วนหนึ่งของวัยชรา ส่งผลให้สตรีอาจไม่ได้รับการดูแลที่เหมาะสมและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาว โดยพบความชุกของการเกิด VMS ในสตรีทางเอเชียใกล้เคียงกับสตรีทางตะวันตก อยู่ที่ร้อยละ 40 – 60 และ 50 – 75 ตามลำดับ⁽⁶⁻⁸⁾ อาการร้อนวูบวาบจะคงอยู่นานโดยเฉลี่ย 7 – 10 ปี หรืออาจยาวนานกว่านั้น ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอาการที่เป็นอยู่นาน ได้แก่ เริ่มอาการก่อนวัยหมดระดู อายุที่เริ่มมีอาการน้อยกว่า 40 ปี เชื้อชาติแอฟริกัน-อเมริกัน และดัชนีมวลกายต่ำ⁽⁹⁾

นอกจากนี้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในประเทศสหรัฐอเมริกา ในสตรีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปพบว่า VMS ยังคงพบได้บ่อยร้อยละ 20.9 - 45.1 โดยพบความชุกในระดับรุนแรงร้อยละ 2 และในระดับปานกลางร้อยละ 17.6⁽¹⁰⁾ สะท้อนให้เห็นว่าการดูแล VMS ไม่ควรจำกัดเฉพาะในช่วงวัยเปลี่ยนผ่านวัยหมดระดูหรือช่วงวัยหมดระดูระยะต้นเท่านั้น แต่ควรครอบคลุมถึงสตรีสูงอายุที่ยังมีอาการหลงเหลืออยู่ด้วย

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด VMS ที่รุนแรง ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 25.0 kg/m^2 ความเครียดเรื้อรัง และประวัติทางด้านอารมณ์ ระดับความวิตกกังวลสูง จบการศึกษาที่น้อยกว่าระดับปริญญา และการสูบบุหรี่มากกว่า 40 ซองต่อปีจะเพิ่มความเสี่ยง 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ไม่เคยสูบบุหรี่^(11, 12)

แม้ว่า VMS จะไม่ใช่ภาวะอันตรายถึงชีวิต แต่มีหลักฐานการศึกษาและวิจัยจำนวนมากที่แสดงถึงความเกี่ยวข้องของ VMS กับผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาว โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคเรื้อรังอื่น ๆ ได้แก่ กลุ่มอาการเมตาบอลิซึม (metabolic syndrome) เบาหวานชนิดที่ 2 โรคไขมันพอกตับ และโรคกระดูกพรุน อีกทั้งอาจเป็นสัญญาณล่วงหน้าของภาวะสมองเสื่อมหรือการเสื่อมถอยทางสติปัญญา (cognitive decline) นอกเหนือจากผลทางสรีรวิทยา กลุ่มอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู ยังส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ เช่น รบกวนการนอนหลับ อารมณ์ และประสิทธิภาพการทำงาน ส่งผลกระทบต่อเศรษฐกิจจากการสูญเสียประสิทธิภาพในการทำงานและการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ที่เพิ่มขึ้น การวินิจฉัยและให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมสามารถช่วยลดผลกระทบดังกล่าวได้⁽¹³⁻¹⁸⁾

การประเมินและวินิจฉัย

แนวทางการวินิจฉัย

- เริ่มจากการซักประวัติโดยละเอียด เช่น อายุที่เริ่มมีอาการ ความถี่ ช่วงเวลาของอาการ ผลกระทบต่อชีวิตประจำวันและสิ่งกระตุ้น เช่น แอลกอฮอล์ คาเฟอีน อาหารรสเผ็ด อากาศร้อน ความเครียด⁽¹⁹⁾
- พิจารณาใช้แบบประเมินมาตรฐานสากล เช่น Menopause Rating Scale และ Hot Flash Related Daily Interference Scale⁽²⁰⁻²²⁾
- วินิจฉัยแยกโรคอื่นที่มีอาการคล้ายคลึง หากผู้ป่วยมีอาการไม่จำเพาะหรือแตกต่างจากลักษณะทั่วไปของ VMS หรือมีอาการของระบบอื่นร่วมด้วย ควรพิจารณาการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกโรคดังต่อไปนี้ได้แก่
 - **ภาวะไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism)** เหงื่อออกมาก มือสั่น ใจสั่น น้ำหนักลด หงุดหงิด อาจพบอาการหน้าแดงวูบวาบ (flushing) ร่วมกับใจสั่น (palpitation) โดยสามารถตรวจวินิจฉัยแยกโรคได้โดยการส่งตรวจระดับฮอร์โมน thyroid stimulating hormone (TSH) และ free thyroxine (T4)⁽²³⁾
 - **Carcinoid syndrome** สาเหตุจากการหลั่ง serotonin จาก carcinoid tumor ทำให้มีอาการหน้าแดงวูบวาบเรื้อรัง ท้องเสีย หายใจมีเสียง wheeze สามารถตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยการส่งตรวจ 24-hour urine 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) และ chromogranin A⁽²⁴⁾
 - **Pheochromocytoma** เนื้องอกของต่อมหมวกไตส่วนใน (adrenal medulla) ที่สังเคราะห์ฮอร์โมน catecholamines มากเกินไป เช่น epinephrine หรือ adrenaline และ norepinephrine ซึ่งมีผลกระทบต่อระบบไหลเวียนโลหิตและหัวใจ ส่งผลให้เกิดอาการหน้าแดงวูบวาบ เหงื่อออก ปวดศีรษะ ความดันโลหิตสูงเป็นช่วงๆ สามารถตรวจวินิจฉัยโดยการส่งตรวจ metanephrines ในเลือด หรือ catecholamines ในปัสสาวะ⁽²⁵⁾
 - **โรคติดเชื้อหรือมะเร็ง** เช่น วัณโรค มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอาจมีอาการไข้ เหงื่อออกกลางคืน คล้ายอาการร้อนวูบวาบได้ แต่จะมีน้ำหนักลด อ่อนเพลียร่วมด้วย สามารถตรวจวินิจฉัยได้จากการตรวจร่างกายและตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยการส่งตรวจเลือด complete blood count (CBC) และเอกซเรย์ปอด เพื่อตรวจหาความผิดปกติของปอด เช่น วัณโรคปอด⁽²⁶⁾

- **Panic disorder** สามารถประเมินด้วยเกณฑ์คู่มือการวินิจฉัยและสถิติของความผิดปกติทางจิตเวช ฉบับที่ 5 (DSM-5) และประวัติทางจิตเวช ⁽²⁷⁾
- **ผลข้างเคียงของยาบางชนิด** ได้แก่ ยาต้านการซึมเศร้า ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม calcium channel blocker, opioids, tamoxifen และยาในกลุ่ม aromatase inhibitors

การประเมินระดับความรุนแรงของ VMS มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการวางแผนการรักษา โดยสามารถจำแนกได้เป็น 3 ระดับ ⁽²⁸⁾ ดังนี้:

- **อาการเล็กน้อย (mild):** มีอาการร้อนวูบวาบโดยไม่รบกวนการนอนหรือการใช้ชีวิตประจำวัน ไม่มีเหงื่อออก
- **อาการปานกลาง (moderate):** มีอาการร้อนวูบวาบร่วมกับเหงื่อออก รู้สึกไม่สบายตัว และรบกวนการนอนหรืออารมณ์ เช่น นอนไม่หลับหรือรู้สึกหงุดหงิด
- **อาการรุนแรง (severe):** มีอาการร้อนวูบวาบรุนแรง เหงื่อออกมากจนเปียกเสื้อผ้า ส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวันอย่างชัดเจน เช่น ต้องเปลี่ยนเสื้อผ้า หรือตื่นกลางดึกจาก night sweats อาการส่งผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อกิจวัตรประจำวันหรือสมรรถภาพในการทำงาน เช่น นอนไม่หลับเรื้อรัง อารมณ์แปรปรวนชัดเจน หรือมีผลต่อคุณภาพชีวิตโดยรวม

แนวทางการรักษา VMS

ควรพิจารณาจากความรุนแรงของอาการ ความต้องการและความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย ภาวะสุขภาพโดยรวม และข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมน โดยสามารถจัดลำดับแนวทางการดูแลรักษาได้ดังนี้

1. การปรับพฤติกรรมและวิถีชีวิต (behavioral and lifestyle modification)

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเป็นแนวทางเบื้องต้นที่สามารถแนะนำให้ผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะในรายที่มีอาการระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง หรือยังไม่พร้อมเริ่มการรักษาด้วยยา ได้แก่

- หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นอาการ เช่น อาหารรสเผ็ด เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ คาเฟอีน อากาศร้อน
- ควรเลือกสวมใส่เสื้อผ้าที่ผลิตจากเนื้อผ้าที่ระบายอากาศและดูดซับความชื้นได้ดี เช่น ผ้าฝ้าย ผ้าลินิน หรือผ้าที่ทำจากเยื่อไผ่ เพื่อลดความอับชื้นและช่วยให้ร่างกายรู้สึกสบายในระหว่างที่มีอาการร้อนวูบวาบ
- การฝึกเทคนิคการผ่อนคลาย เช่น การเจริญสติ (mindfulness) หมายถึง การตระหนักรู้ถึงความคิด ความรู้สึก และประสบการณ์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในปัจจุบันอย่างต่อเนื่อง การควบคุมการหายใจ (pace respiration) หมายถึง การหายใจแบบช้าและสม่ำเสมอ

- การออกกำลังกาย การออกกำลังกายเป็นประจำ โดยเฉพาะการออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise) เช่น การเดินเร็ว ว่ายน้ำ หรือปั่นจักรยาน มีส่วนช่วยลดความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (meta-analysis) พบว่าความรุนแรงของอาการลดลงอย่างชัดเจน โดยมีค่าความแตกต่างเฉลี่ยมาตรฐาน (standardized mean difference) อยู่ระหว่าง - 0.18 ถึง - 0.30 ⁽²⁹⁾
- การลดน้ำหนัก การศึกษาพบว่า การลดน้ำหนักตั้งแต่ร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัว มีส่วนช่วยลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในสตรีที่มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์อ้วนมาก ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ⁽³⁰⁾

2. การรักษาด้วยฮอร์โมน (menopausal hormone therapy; MHT)

การเลือกใช้ MHT สำหรับการรักษาอาการ VMS ควรพิจารณาในสตรีวัยหมดระดูที่มีอาการในระดับปานกลางถึงรุนแรง จากผลการศึกษาหลายงานวิจัย พบว่าการใช้ฮอร์โมนเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถลดความถี่ของ VMS ได้ประมาณร้อยละ 75 ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์แรกของการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งในรูปแบบรับประทานและการบริหารยาผ่านผิวหนัง (transdermal) โดยแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย MHT ที่มีส่วนประกอบของฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนโปรเจสตโรเจน (progestogen) ในสตรีที่ยังคงมีมดลูก เพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (endometrial cancer) ⁽³¹⁻³³⁾

นอกจากนี้ tibolone ซึ่งจัดเป็นฮอร์โมนที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อเนื้อเยื่อ (selective tissue estrogenic activity regulator; STEAR) มีฤทธิ์ทั้ง estrogenic, progestogenic และ androgenic มีประสิทธิภาพในการลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่มีผลข้างเคียง ได้แก่ เลือดออกผิดปกติทางช่องคลอด โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ^(34, 35)

3. การรักษาแบบไม่ใช่ฮอร์โมน (non-hormonal therapy)

การรักษาแบบไม่ใช่ฮอร์โมนเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในสตรีที่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมน เช่น มะเร็งเต้านม โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือในผู้ที่ไม่ต้องการใช้ฮอร์โมน การเลือกใช้ยาควรพิจารณาจากประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการตอบสนองของผู้ป่วยเป็นรายบุคคล ในประเทศไทยยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา VMS มีดังนี้ ⁽³⁶⁾ :

3.1 ยาที่ได้รับการรับรองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ไทยในการรักษาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู

- **Fezolinetant** : ยากลุ่ม neurokinin-3 receptor antagonist ที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ neurokinin B ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกควบคุมอุณหภูมิในสมองส่วน hypothalamus ผ่านการยับยั้งการทำงานของ KNDy neurons ช่วยลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ขนาดยาที่แนะนำคือ 45 มิลลิกรัมต่อวัน จากการศึกษาระยะที่ 3 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอก (randomized controlled trial) ในสตรีวัยหมดระดูที่มีอาการ VMS ระดับปานกลางถึงรุนแรง พบว่า fezolinetant ขนาด 45 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดทั้งความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยเริ่มเห็นผลตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกและคงอยู่ตลอดระยะเวลาติดตาม 12 สัปดาห์ และ ไม่พบความเสี่ยงด้านความปลอดภัยที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเพิ่มเติมเมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นเวลา 52 สัปดาห์⁽³⁷⁻³⁹⁾ และการศึกษาการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า fezolinetant สามารถลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญทางคลินิก⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ผลต่อการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ (transaminase elevation) ปวดศีรษะ และอาการของระบบทางเดินอาหารเล็กน้อย

การประเมินและติดตาม ควรตรวจ liver function tests (LFTs) ก่อนเริ่มให้ยา และติดตามทุก 1 เดือน ในช่วง 3 เดือนแรก และพิจารณาติดตามต่อเนื่องตามความเหมาะสม และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับผิดปกติปานกลางถึงรุนแรง หากพบค่า alanine aminotransferase (AST) หรือ aspartate aminotransferase (ALT) สูงผิดปกติ ควรพิจารณาหยุดยา⁽³⁸⁻³⁹⁾

- **Desvenlafaxine**: ซึ่งเป็น active metabolite ของ venlafaxine จัดอยู่ในกลุ่มยา serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRIs) กลไกการออกฤทธิ์ของยาเกี่ยวข้องกับการปรับสมดุลของ neurotransmitter ได้แก่ serotonin และ norepinephrine ใน hypothalamus ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อสมองส่วนควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย โดยมีข้อมูลการศึกษา desvenlafaxine ที่ขนาดตั้งแต่ 50 - 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดจำนวนและความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴²⁾ โดยเฉพาะในกลุ่มสตรีที่มีข้อห้ามในการใช้ MHT เช่น ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดย desvenlafaxine มีข้อดีด้านความปลอดภัยในการใช้ร่วมกับ tamoxifen เนื่องจากไม่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) ซึ่งมีบทบาทในการเปลี่ยน tamoxifen ไปเป็นสารออกฤทธิ์ endoxifen

ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) บางชนิด เช่น paroxetine หรือ fluoxetine ที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว แต่อาจลดประสิทธิภาพของ tamoxifen ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมได้ ดังนั้น desvenlafaxine จึงถือเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ใช้ tamoxifen^(43,44) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ (พบบ่อยในช่วงเริ่มยา 1 – 2 สัปดาห์แรก), เวียนศีรษะ ปากแห้ง นอนไม่หลับ และความดันโลหิตสูงเล็กน้อย

การประเมินก่อนให้ยาควรพิจารณา ประวัติโรคหัวใจและความดันโลหิตสูง แนะนำให้เริ่มขนาดต่ำ และปรับเพิ่มตามอาการ ติดตามอาการไม่พึงประสงค์และความดันโลหิต โดยเฉพาะในช่วง 2 – 4 สัปดาห์แรก

3.2 ยาทางเลือกอื่น ๆ ที่มีผลลดอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยหมดระดู

- **Paroxetine:** เป็นยาในกลุ่ม SSRI ขนาดยาที่แนะนำ 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) สำหรับรักษา VMS ระดับปานกลางถึงรุนแรง สามารถลดความถี่ของอาการได้ประมาณร้อยละ 40.6 – 51.7 ภายใน 6 – 8 สัปดาห์ โดยมีผลข้างเคียงน้อย เช่น ปากแห้งและอาการง่วงซึมในบางราย อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา โดยเฉพาะยาที่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP2D6 เช่น tamoxifen รวมถึงความเสี่ยงต่อการเกิดจากการที่มีสารซีโรโตนินในร่างกายสูงเกินไป (serotonin syndrome) ได้แก่ สับสน กระสับกระส่าย กล้ามเนื้อกระตุก หัวใจเต้นเร็ว (พบได้น้อยแต่รุนแรง)⁽⁴⁵⁾
- **Venlafaxine:** จัดอยู่ในกลุ่มยา SNRI ซึ่งมีหลักฐานจากการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมหลายฉบับ รวมทั้ง systematic reviews ยืนยันว่า venlafaxine สามารถลดความถี่และความรุนแรงของอาการร้อนวูบวาบได้ราวร้อยละ 40 – 60 ภายใน 2 – 3 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา โดยมักใช้ในขนาด 37.5 – 75 มิลลิกรัมต่อวัน และสามารถให้ผลใกล้เคียงกับฮอร์โมนเอสโตรเจนขนาดต่ำ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องผูก และนอนไม่หลับ ซึ่งจะลดลงเมื่อใช้ขนาดน้อยหรือปรับยาช้า ๆ ทั้งนี้ venlafaxine อาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้เล็กน้อย จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง⁽⁴⁶⁾

- Citalopram และ escitalopram:** เป็นยาในกลุ่ม SSRIs ที่มีรายงานว่าช่วยลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้ในระดับปานกลาง โดยเฉพาะในกลุ่มสตรีวัยหมดระดูที่มีภาวะวิตกกังวลหรืออารมณ์แปรปรวนร่วมด้วย กลไกการออกฤทธิ์ของยาเกี่ยวข้องกับการเพิ่มระดับ serotonin ใน hypothalamus ซึ่งมีผลต่อการควบคุมศูนย์อุณหภูมิของร่างกาย ผลการศึกษาพบว่า citalopram ขนาด 10 – 20 มิลลิกรัมต่อวัน และ escitalopram ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดความถี่ของ VMS ได้ประมาณร้อยละ 40 – 50 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และให้ผลชัดเจนภายใน 2 – 4 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา โดยมีผลข้างเคียงน้อย เช่น ปากแห้ง ปวดศีรษะ หรืออาการคลื่นไส้ และสามารถใช้ได้กับผู้ที่มีข้อห้ามในการใช้ฮอร์โมนทดแทน อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยาที่มีปฏิกิริยาต่อ serotonin เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะ serotonin syndrome และควรพิจารณาปรับขนาดยาตามการตอบสนองและความทนต่อยาในแต่ละบุคคล ^(47,48) อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ตาพร่ามัว การเต้นของหัวใจผิดปกติ ภาวะเลือดออกง่าย เช่น เลือดออกตามไรฟัน รอยฟกช้ำ หรือเลือดออกผิดปกติ และ serotonin syndrome
- Gabapentin** เป็นยาในกลุ่ม anticonvulsant ที่ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการปล่อย neurotransmitters ใน hypothalamus ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย ทำให้สามารถลด VMS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในผู้ที่มีอาการรบกวนการนอนหลับร่วมด้วย ขนาดยาที่แนะนำ คือ 300 – 900 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานก่อนนอน ซึ่งจะเริ่มเห็นผลภายใน 2 – 4 สัปดาห์ หลังเริ่มการรักษา การศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่า gabapentin สามารถลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ อาการง่วงนอน เวียนศีรษะ หรืออ่อนเพลีย และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการล้ม โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ มักเกิดในช่วงแรกของการใช้ยา และลดลงเมื่อร่างกายปรับตัวได้ ^(49,50) ยานี้จึงเหมาะสำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ไม่สามารถใช้ฮอร์โมนได้ หรือมีปัญหาเรื่องการนอนหลับเป็นอาการหลัก อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ง่วงซึม เวียนศีรษะ เหนื่อย และบวม มักพบในช่วงแรกของการเริ่มยา

การประเมินและติดตาม: เริ่มยาขนาดต่ำและปรับเพิ่มช้า ๆ ควรระวังในผู้สูงอายุ และผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการหกล้ม และพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตเสื่อม

- **Oxybutynin** เป็นยาในกลุ่ม anticholinergic ที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการส่งสัญญาณทาง cholinergic ซึ่งเกี่ยวข้องกับการควบคุมอุณหภูมิในสมองส่วน hypothalamus จึงช่วยลด VMS ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ขนาดที่แนะนำคือ 2.5 – 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยการศึกษาพบว่าสามารถลดความถี่และลดความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญในระยะเวลา 12 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่า oxybutynin ช่วยปรับคุณภาพการนอนหลับให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการปากแห้ง ท้องผูก เวียนศีรษะ โดยมีการศึกษาประสิทธิผลของ oxybutynin ในสตรีที่มีประวัติมะเร็งเต้านมที่มี VMS ว่าสามารถลดอาการและมีผลดีต่อคุณภาพชีวิต ในด้านต่าง ๆ เช่น การนอนหลับ การทำกิจวัตรประจำวัน และความเป็นอยู่โดยรวม⁽⁵¹⁻⁵³⁾ อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ปากแห้ง ท้องผูก ตามัว และปัสสาวะลำบาก จากฤทธิ์ anticholinergic

การประเมินและติดตาม: ระวังในผู้สูงอายุ เนื่องจากเสี่ยงต่อ cognitive impairment หลีกเสี่ยงในผู้ป่วยที่เป็นต้อหินชนิดมุมปิด (closed-angle or narrow-angle glaucoma) หรือ ภาวะปัสสาวะไม่ออก (urinary retention)

ตารางที่ 1 การรักษาอาการ vasomotor symptoms (VMS) แบบไม่ใช่ฮอร์โมน (Non-hormonal therapy):

ขนาดยา ผลข้างเคียงที่สำคัญ และแนวทางการประเมินและติดตาม

ยา	ขนาดยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	การประเมินและติดตาม	ข้อควรระวัง
Desvenlafaxine	50 – 100 มิลลิกรัมต่อวัน	คลื่นไส้ เวียนศีรษะ ปากแห้ง นอนไม่หลับ ความดันโลหิตสูง	- ประเมินความดันโลหิต ก่อนเริ่มยา - ติดตามความดันโลหิต และอาการใน 2 – 4 สัปดาห์แรก	ระวังในผู้ป่วย ความดันสูง โรคหัวใจ
Fezolinetant	45 มิลลิกรัม ต่อวัน	ค่าการทำงานของตับ เพิ่มขึ้น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน	- ตรวจสอบค่าการทำงานของตับ ก่อนเริ่มยา - ตรวจซ้ำทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก	หลีกเสี่ยงในโรคตับ ปานกลาง – รุนแรง
Gabapentin	300 – 900 มิลลิกรัมต่อวัน	ง่วงซึม เวียนศีรษะ เดินเซ บวม	- ปรับขนาดตามการทำงานของไต - ประเมิน ความเสี่ยงในการล้	ระวังในผู้สูงอายุ

ยา	ขนาดยา	ผลข้างเคียงที่สำคัญ	การประเมินและติดตาม	ข้อควรระวัง
Oxybutynin	2.5 – 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง	ปากแห้ง ท้องผูก ตามัว ปัสสาวะไม่ออก	- ประเมิน anticholinergic burden ได้แก่ ปากแห้ง ท้องผูก ตาพร่ามัว ปัสสาวะลำบาก ง่วงซึม	หลีกเลี่ยงในดื้อหิน ชนิดมูมปิด ปัสสาวะ ไม่ออก

3.3) การรักษาทางเลือก (complementary and alternative treatment) ถือเป็นอีกหนึ่งแนวทางในการบรรเทา VMS โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการใช้ MHT หรือมีข้อห้ามในการใช้ยา⁽³⁶⁾

- **Cognitive Behavioral Therapy (CBT):**

CBT เป็นแนวทางจิตบำบัดที่ช่วยปรับเปลี่ยนรูปแบบความคิดและพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับ VMS เช่น ความกังวล การตอบสนองต่อ VMS และการนอนหลับ โดยทั่วไปจะดำเนินการโดยจิตแพทย์ นักจิตวิทยาคลินิก หรือนักบำบัดที่ผ่านการฝึกอบรม CBT สามารถลดผลกระทบของ VMS ต่อคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ได้ลดจำนวนครั้งของอาการลงอย่างชัดเจน⁽⁵⁴⁾

- **Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR):**

Mindfulness เป็นการฝึกจิตให้อยู่กับปัจจุบันอย่างไม่มีอคติ ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถยอมรับอาการ VMS โดยไม่เพิ่มความวิตกกังวลหรือปฏิกิริยาทางลบ การฝึก MBSR มักดำเนินการโดยผู้ที่ผ่านการอบรม เช่น แพทย์ พยาบาล หรือนักบำบัดทางจิต โดยทั่วไปใช้เวลา 6 – 8 สัปดาห์ มีทั้งการทำสมาธิ การฝึกสติ และโยคะเบา ๆ ซึ่งสามารถลดระดับความเครียด เพิ่มการนอนหลับ และลดความรุนแรงของ VMS ได้ในระดับปานกลาง⁽⁵⁵⁾

- **Hypnosis (hypnotherapy)** เป็นกระบวนการที่ใช้จินตภาพและการแนะนำเพื่อเปลี่ยนการรับรู้ของร่างกายต่อ VMS การรักษาควรทำโดยนักบำบัดที่ได้รับการรับรอง มีรายงานการศึกษาวិจัยแสดงว่าการสะกดจิตสามารถลดความถี่ของ VSM ได้ถึงร้อยละ 74 และเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยรวมได้⁽⁵⁶⁾

- **อาหารเสริมและสมุนไพร** อาจช่วยบรรเทาอาการ VMS ได้บ้าง โดยเฉพาะในผู้ที่ไม่สามารถหรือไม่ประสงค์ใช้ MHT เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลของงานวิจัยที่สรุปผลได้อย่างชัดเจน **จึงควรใช้เป็นทางเลือกเสริม (complementary therapy) เท่านั้น** ผู้ป่วยควรได้รับการอธิบายถึงข้อจำกัดด้านหลักฐานและความเสี่ยงของการใช้ โดยอาหารเสริมที่มีข้อมูล ได้แก่

- 1) Black cohosh เป็นสมุนไพรที่ใช้บรรเทาอาการวัยหมดระดู กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ชัดเจน อาจเกี่ยวข้องกับการปรับสารสื่อประสาทออกฤทธิ์คล้ายยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulator (SERM) และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ แต่ยังมีข้อถกเถียงว่ามีผลทางฮอร์โมนหรือไม่ ในปัจจุบัน black cohosh ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็น ยาสมุนไพร โดย อย. โดยมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า สารสกัด black cohosh มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญในการลดอาการวัยหมดระดู และ VMS แต่ไม่พบผลชัดเจนต่อความวิตกกังวลหรืออารมณ์เศร้า โดยไม่พบผลข้างเคียงที่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก ⁽⁵⁷⁾
- 2) Soy isoflavones (phytoestrogens) สาร isoflavones เช่น genistein, daidzein ทำหน้าที่คล้าย SERM โดยมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า phytoestrogens โดยเฉพาะ soy isoflavones มีผลช่วยลด VMS ได้เล็กน้อยถึงปานกลาง ลดความถี่ของ VMS ได้เล็กน้อยอย่างมีนัยสำคัญ ไม่ลด night sweats อย่างไรก็ตาม คุณภาพงานศึกษาวิจัยส่วนมากอยู่ระดับต่ำและมีความไม่สม่ำเสมอของผลลัพธ์ จึงสรุปได้ว่า phytoestrogens อาจมีบทบาทในการลด VMS แต่ประสิทธิภาพโดยรวมยังจำกัดและควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ^(58, 59)
- 3) Vitamin E การศึกษาทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า vitamin E ขนาด 400 IU ต่อวัน สามารถลดความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้เข้าร่วมในการศึกษาค่อนข้างน้อยประมาณ 50-60 ราย ⁽⁶⁰⁾
- 4) สมุนไพรอื่น ๆ ที่ไม่แนะนำให้ใช้ เช่น evening primrose oil, red clover, trifolium pratense, Dong Quai, ginseng, wild yam, flaxseed extract เนื่องจากข้อมูลการศึกษายังมีจำกัด และส่วนใหญ่พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาหลอก ⁽⁶¹⁻⁶²⁾

การติดตามผลการรักษา

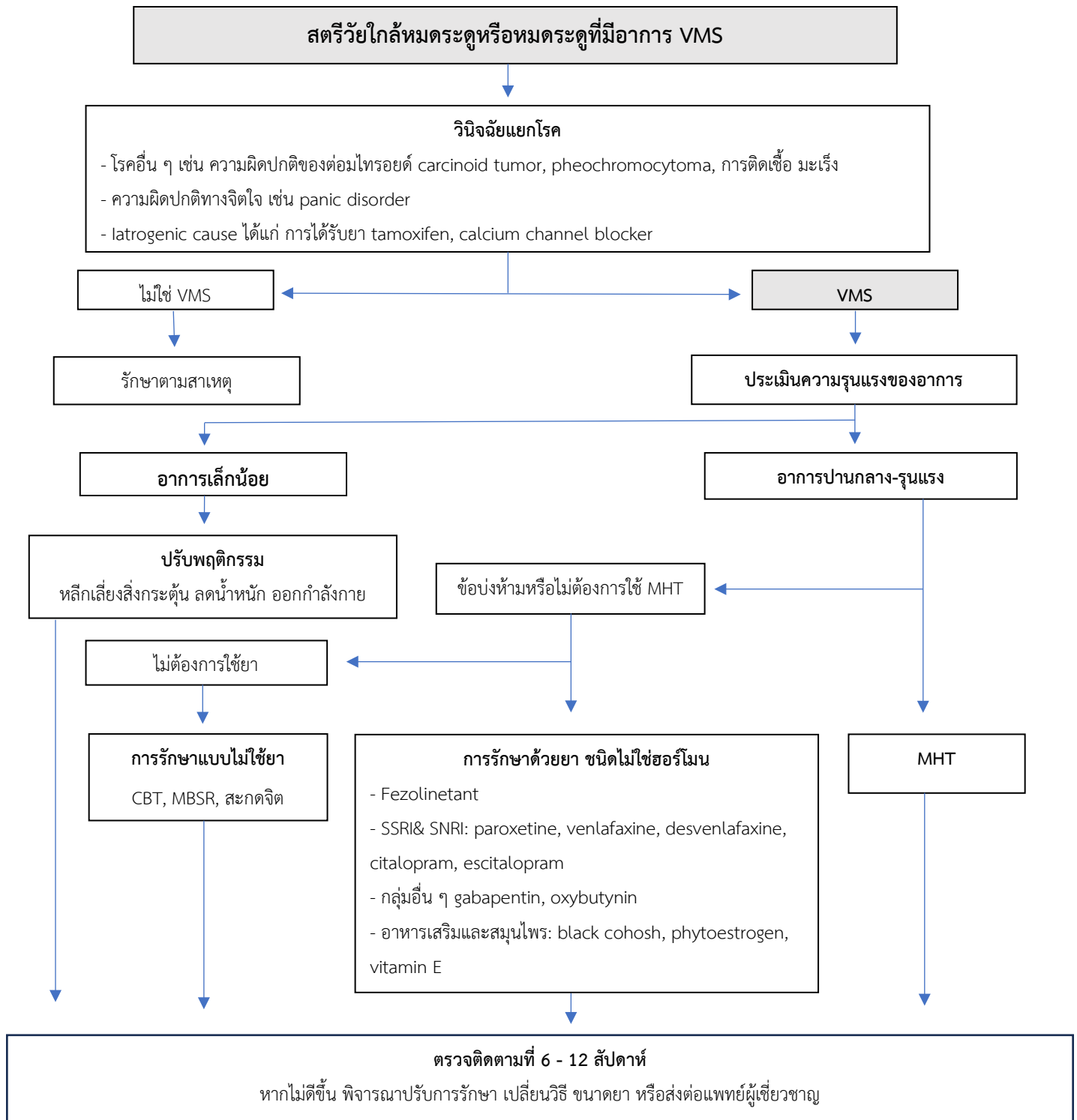
ควรมีการติดตามผลการรักษาภายหลังเริ่มรักษา 6 – 12 สัปดาห์ และทบทวนแผนการรักษาอย่างน้อย ทุก 6 – 12 เดือน โดยใช้เครื่องมือประเมินอาการ การเปลี่ยนแปลงของ VMS ผลข้างเคียง และผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรพิจารณาปรับขนาดยา เปลี่ยนชนิดของยา เปลี่ยนแนวทางการรักษา หรือส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์

3.4) การรักษาที่มีข้อมูลการศึกษานับสนุน แต่ยังไม่ในประเทศไทย

- Estetrol (E4): เป็นเอสโตรเจนตามธรรมชาติที่มีคุณสมบัติ Native Estrogen with Selective Tissue activity (NEST) ใช้เป็นการรักษาแบบ hormonal therapy สำหรับอาการ VMS โดยข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มควบคุมระยะต้นและการศึกษาระยะที่ 3 ที่อยู่ระหว่างการพัฒนา พบว่า estetrol ขนาดประมาณ 15 – 20 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดทั้งความถี่และความรุนแรงของ VMS ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก และเริ่มเห็นผลภายในช่วงสัปดาห์แรก ๆ ถึง 3 – 4 สัปดาห์ โดยข้อมูลด้านความปลอดภัยชี้ว่า estetrol มีผลต่อเนื้อเต้านมและระบบการแข็งตัวของเลือดต่ำกว่าเอสโตรเจนชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม หลักฐานการใช้ยังมีจำกัดและยังไม่ถือเป็นการรักษามาตรฐานใน MHT ในปัจจุบัน ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย การพิจารณาใช้ควรชั่งประโยชน์และความเสี่ยงเป็นรายบุคคล และในสตรีที่มีมดลูกควรให้โปรเจสโตเจนร่วมด้วย เพื่อป้องกัน endometrial hyperplasia ^(63,64)

ข้อพิจารณาเฉพาะกลุ่ม

- **ผู้ที่มีประวัติมะเร็งเต้านม** ควรหลีกเลี่ยงการใช้ MHT เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการกระตุ้นเนื้อเยื่อมะเร็งที่ไวต่อฮอร์โมน แนะนำให้ใช้ทางเลือกแบบไม่ใช่ฮอร์โมน เช่น desvenlafaxine หรือ cognitive behavioral therapy (CBT) ซึ่งมีหลักฐานรองรับด้านความปลอดภัย และประสิทธิภาพในการลด VMS ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- **ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี** ควรพิจารณาเริ่มต้นการรักษาด้วยยากลุ่มที่ไม่ใช่ฮอร์โมนทดแทน หรือการรักษาทางเลือก พร้อมติดตามอาการอย่างใกล้ชิด
- **ผู้ที่มีภาวะวิตกกังวลหรือซึมเศร้า** การเลือกใช้ยากลุ่ม SSRIs เช่น paroxetine หรือ escitalopram หรือการบำบัดด้วย CBT เป็นทางเลือกที่เหมาะสม ทั้งในแง่ของการลดอาการ VMS และอารมณ์แปรปรวน ร่วมกับการใช้ MHT ในกรณีไม่มีข้อห้าม โดยเฉพาะในผู้ที่มีอาการรุนแรง



แผนภูมิที่ 1: แนวทางการดูแลสตรีวัยใกล้หมดระดูหรือหมดระดูที่มีอาการ vasomotor symptoms

คำย่อ MHT; menopausal hormone therapy, CBT; cognitive behavioral therapy, MBSR; mindfulness-based stress reduction, SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI; serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

เอกสารอ้างอิง

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168.
2. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):211-27. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003.
3. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):66-70. doi:10.1016/s0002-9378(99)70437-3.
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531–539.
5. Sriprasert I, Suvonnakote T, Boriboonhirunsarn D, et al. Prevalence and associated factors of vasomotor symptoms among Thai women. *Climacteric.* 2017;20(6):581–587.
6. Islam RM, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian women: a systematic review. *Climacteric.* 2017;20(1):1–7.
7. Cheng MH, Wang SJ, Wang PH, et al. The perception of menopause among women in Taiwan. *Maturitas.* 2005;52(3–4):304–314.
8. Chen Y, Lin SQ, Wei Y, et al. Prevalence of menopausal symptoms in mainland Chinese women. *Climacteric.* 2008;11(4):329–336.
9. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1095-1104. doi: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de. PMID: 21508748; PMCID: PMC3085137.
10. Gibson CJ, Ajmera M, O’Sullivan F, et al. Epidemiology and clinical outcomes of vasomotor symptoms among perimenopausal women and women aged 65 years or older in the US: a systematic review. *Women & Health.* 2024;1–17.

11. Techatraisak K. Association between body mass index and moderate-to-severe vasomotor symptoms in Thai postmenopausal women. *Siriraj Med J.* 2019;71(5):370–376.
12. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, et al. Obesity, smoking, and vasomotor symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):478.e1–478.e17.
13. Thurston RC, Santoro N, Matthews KA, et al. Menopausal symptoms and cardiovascular disease risk: implications for timing of hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(3):682–694.
14. Lee J, Kim C, Matthews KA, et al. Vasomotor symptoms and heart rate variability: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2022;29(5):575–582.
15. Ryu KJ, Park HT, Kim YT. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Menopausal Med.* 2020;26(1):1–7.
16. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, et al. Vasomotor symptoms in menopause: pathophysiology and treatment. *Climacteric.* 2017;20(2):110–116.
17. DiBonaventura M, Copher R, Sadosky A, et al. The burden of menopause-associated vasomotor symptoms in the United States, Europe, and Brazil. *Int J Womens Health.* 2013;5:123–132.
18. Osorio-Wender MC, Dall'Agno A. Menopausal hot flashes: still a problem to be solved. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(8):511–512.
19. McCormick CA, Brennan A, Hickey M. Managing vasomotor symptoms effectively without hormones. *Climacteric.* 2020;23(6):532–538.
20. Carpenter JS. The Hot Flash Related Daily Interference Scale. *Menopause.* 2001;8(3):219–224.
21. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:28.
22. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas.* 1996;24(3):161–175.

23. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines. *Thyroid*. 2016;26(10):1343–1421.
24. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72.
25. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942.
26. Swartz MN. Fever of unknown origin. *N Engl J Med*. 1997;336(13):948–953.
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Thai edition. Nonthaburi: Department of Mental Health, Ministry of Public Health; 2017.
28. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):489–501.
29. Daley A, et al. The effect of exercise on vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2014;78(1):1–14.
30. Huang AJ, Subak LL, Wing RR, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1161–1167.
31. The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
32. Crandall CJ, Manson JE. Management of menopausal symptoms: a review. *JAMA*. 2023;329(5):405–420.
33. Chaikittisilpa S, Orprayoon N, Vallibhakara O, et al. Summary of the 2023 Thai Menopause Society Clinical Practice Guideline on Menopausal Hormone Therapy. *J Menopausal Med*. 2024;30(1):24–36.
34. Formoso G, Perrone E, Baldassarre M, et al. Short and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD008536.

35. Biglia N, Maffei S, Lello S, et al. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(11):804–814.
36. North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2023 position statement. *Menopause*. 2023;30(6):573–589.
37. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized controlled trial (SKYLIGHT 2). *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981–1997. doi:10.1210/clinem/dgad058.
38. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: SKYLIGHT 4 randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737–747. doi:10.1097/AOG.0000000000005114.
39. Lederman S, Ottery FD, Santoro N, et al. Long-term safety and efficacy of fezolinetant in menopausal vasomotor symptoms: pooled SKYLIGHT analyses. *Menopause*. 2024;31(4): (Pooled SKYLIGHT 1 & 2 data)
40. Zhao Y, Liu Y, Jiang X, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in postmenopausal women with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(1):123–130.
41. Allam AR, Alhateem MS, Mahmoud AM. Fezolinetant's efficacy and safety in treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: a meta-analysis and GRADE evaluation of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2025;30(1). doi:10.1186/s40001-025-02279-y.

42. Morga A, Ajmera M, Gao E, Patterson-Lomba O, Zhao A, Mancuso S, Siddiqui E, Kagan R. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. *Menopause*. 2024 Jan 1;31(1):68-76. doi: 10.1097/GME.0000000000002281. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38016166; PMCID: PMC11812669.
43. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ*. 2010;340:c693.
44. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(1):30–39.
45. Venugopal A, Mahajan A. A clinical review on paroxetine and emerging therapies for treatment of vasomotor symptoms. *Int J Womens Health*. 2023;15:335–345.
46. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc*. 2017 May;110(5):272-274. PMID: 28649145; PMCID: PMC5482277.
47. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, controlled trial. *Maturitas*. 2005;51(3):225–232.
48. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(3):267–274.
49. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):337–345.
50. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818–824.

51. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, et al. Efficacy and safety of oxybutynin extended release in the treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2020;27(5):495–502.
52. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Faubion SS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oxybutynin for hot flashes: ACCRU study SC-1603. *Cancer Res*. 2019;79. doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-GS6-02.
53. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Oxybutynin for treatment of hot flashes: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1605–1612.
54. Hunter MS, Mann E, Mirchoff C, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):303–311.
55. Carmody JF, Crawford S, Churchill L, et al. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause*. 2011;18(6):611–620.
56. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, et al. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2013;20(3):291–298.
57. Sadahiro, R., Matsuoka, L. N., Zeng, B. S., Chen, K. H., Zeng, B. Y., et al., (2023). Black cohosh extracts in women with menopausal symptoms: an updated pairwise meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 30(7), 766–773.
58. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260–269. doi:10.3109/13697137.2014.966241.
59. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(23):2554–2563. doi:10.1001/jama.2016.8012.

60. Feduniw, S., Korczyńska, L., Górski, K., Zgliczyńska, M., Bączkowska, M., Byrczak, M., Kociuba, J., Ali, M., & Ciebia, M. (2022). The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women-A Systematic Review. *Nutrients*, 15(1), 160. <https://doi-org.ejournal.mahidol.ac.th/10.3390/nu15010160> Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause*. 2003;10(5):465–476. doi:10.1097/01.GME.0000055499.06020.99.
61. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007;114(2):150–158. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01195.x.
62. Farzaneh F, Fatehi S, Sohrabi MR, Alizadeh K. The effect of evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(5):1075–1079. doi:10.1007/s00404-013-2871-6.
63. Douxflis J, Gaspard U, Taziaux M, Jost M, Bouvy C, Lobo RA, Utian WH, Foidart JM. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric*. 2023 Feb;26(1):55-63. doi: 10.1080/13697137.2022.2139599. Epub 2022 Nov 18. PMID: 36399023.
64. Panay N, Simoncini T, Taziaux M, Bouchard C, Black A, Kapoor E, Utian W, Foidart JM, Lobo RA. Estetrol for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women: The design of the E4COMFORT I and II trials. *Maturitas*. 2026 Jan;204:108781. doi: 10.1016/j.maturitas.2025.108781. Epub 2025 Nov 17. PMID: 41289787.