

อาการของสตรีในวัยหมดระดู

นิมิต เตชไกรชนะ* กอบจิตต์ ลิมปพยอม*
อรรณพ ใจสำราญ* สุนนา ชมพูทวีป**
กระเชียร ปัญญาคำเลิศ* สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์*

Taechakraichana N, Limpaphayom K, Jaisamrarn U, Chompootweep S, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S. Menopausal complaints. Chula Med J 1995 Jun; 39(6): 451-468

Menopausal period is the time when ovaries gradually decline in production of ovarian hormones, especially estrogen and eventually stop producing the hormone. In this period, there are many symptoms taking place such as vasomotor symptoms, urogenital, etc. Menopausal complaints are different among different ethnic group, cultures and age of the population being studied. Western climacteric women have higher incidence of symptoms than Asian women. Besides this, it is found that the low socioeconomic women have more climacteric complaints than the higher class. However, in reverse to the Western, Asian women have more menopausal symptoms in the higher socioeconomic than in the lower group. Concerning pathophysiology particularly vasomotor symptoms, it is believed to be caused by declining of circulating estrogen level. Also, there is time sequence of each group of symptoms to appear. Vasomotor symptoms frequently start when approaching menopause, then after cessation of menstruation for a period, urogenital symptoms develop respectively. To treat vasomotor symptoms, estrogen still the first drug of choice. Progestins, Clonidine, other α adrenergic drugs and Bellerger, are other options for relieving these symptoms. For urogenital symptoms, there are many methods of estrogen administration such as estrogen vaginal cream, estrogen-releasing vaginal ring, or oral estrogen which may have variable effect in individual women.

Key words : Menopausal complaints, Vasomotor symptoms, Urogenital symptoms.

Reprint request : Taechakraichana N, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication : March 31, 1995.

* ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัยหมดระดูมีสาเหตุมาจากการที่มีจำนวนไข่ใบเล็ก ๆ (Oocytes and primordial follicles) ในรังไข่มีปริมาณลดลง ซึ่งผลที่ตามมาทำให้มีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงจนหยุดการสร้างไปในที่สุด⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามกระบวนการดังกล่าวมิได้เกิดขึ้นทันทีทันใด เป็นเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป ใช้เวลาในการเปลี่ยนแปลงเป็นปี โดยอาจเริ่มต้นด้วยการมีระดูอย่างสม่ำเสมอ มีการตกไข่ในแต่ละรอบเดือน จนเข้าสู่ระยะที่มีความไม่สม่ำเสมอของรอบระดู โดยอาจจะมีระดูมาเร็ว ก่อนกำหนดในระยะแรกๆ อันเนื่องจากระยะที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู รังไข่ซึ่งนอกจากจะมีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนแล้ว ยังมีการสร้างฮอร์โมน Inhibin ซึ่งจะยับยั้งการหลั่ง Follicle stimulating hormone (FSH) ไม่ให้หลังมากเกินขนาด แต่เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู รังไข่จะสร้าง Inhibin ลดลง ทำให้มี FSH มากขึ้น ก็จะกระตุ้นให้รังไข่ทำงานมากขึ้น จึงทำให้รอบระดูสั้นลงและมาเร็วขึ้น แต่เมื่อเวลาผ่านไปรังไข่ก็เริ่มเสื่อมสภาพ สามารถสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนได้น้อยลง รอบระดูก็จะมาห่างออกๆ จนในที่สุดเข้าสู่วัย

หมดระดู⁽²⁾ ซึ่งช่วงระยะเวลาที่มีการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสเลือดดังกล่าว ก็เป็นช่วงเวลาที่สตรีเกิดอาการของวัยหมดระดูขึ้นมากมายหลายประการ อาการของวัยหมดระดูซึ่งมักเป็นที่กล่าวกันอยู่เสมอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศแถบตะวันตก คือ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Vasomotor symptoms) อันได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) และเหงื่อออก (Sweating) ในบางรายงานพบอุบัติการณ์ของกลุ่มอาการนี้สูงถึงร้อยละ 80⁽³⁾ นอกจากนี้ยังมีอาการทางระบบอื่นๆ ของร่างกายที่พบในช่วงวัยเปลี่ยนนี้เช่นกัน ได้แก่ อาการทางจิตประสาท, อาการทั่วไปทางร่างกาย (ดังในตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามในบางครั้งความสัมพันธ์ของอาการต่างๆ ที่กล่าวในประการหลังนี้กับการลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ก็ไม่ชัดเจนนัก เนื่องจากอาจพบอาการดังกล่าวได้ในสตรีทั่วไป หรือสตรีที่หมดระดูไปนานแล้ว อย่างไรก็ตามมักจะพบอาการในกลุ่มนี้ได้มากขึ้นในช่วงวัยหมดระดู (Menopausal period)⁽³⁾

Table 1. อาการของสตรีในวัยหมดระดู (Menopausal complaints)

กลุ่มอาการ	อาการ
1. อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Vasomotor symptoms)	1.1 อาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) 1.2 เหงื่อออกมาก (Sweat)
2. อาการทางจิตประสาท (Psychological symptoms)	2.1 หงุดหงิดง่าย (Moody) 2.2 ซึมเศร้า (Depress) 2.3 กลัวที่จะอยู่คนเดียวในที่สาธารณะ (Fear of being alone in public) 2.4 ขาดความเชื่อมั่นในตนเอง (Loss of self confidence) 2.5 รู้สึกตึงเครียด (Feeling tense) 2.6 รู้สึกเหมือนขาดพลังงาน (Loss of energy) 2.7 รู้สึกเบื่องานทำงานไม่ได้ (Disruption) 2.8 เวียนศีรษะ (Dizziness) 2.9 แน่นหน้าอก (Chest pressure) 2.10 หายใจไม่ทั่วท้อง (Shortness of breath)

June 1995

- | | |
|---|---|
| | 2.11 ใจสั่น (Palpitation) |
| | 2.12 ปวดศีรษะ (Headache) |
| | 2.13 นอนไม่หลับ (Insomnia) |
| 3. อาการของระบบทางเดินปัสสาวะ (Urinary symptoms) | 3.1 กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (Loss of urine) |
| | 3.2 ไอ่จาม มีปัสสาวะเล็ด (Stress incontinence) |
| | 3.3 ปัสสาวะบ่อย (Frequency) |
| | 3.4 ปัสสาวะแสบ (Burning micturition or dysuria) |
| 4. อาการของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ (Genital symptoms) | 4.1 ช่องคลอดแห้ง (Vaginal dryness) |
| | 4.2 หดความต้องการทางเพศ (Loss of libido) |
| | 4.3 คันบริเวณอวัยวะเพศ (Genital itching) |
| | 4.4 ตกขาว (Vaginal discharge) |
| | 4.5 รู้สึกเจ็บเวลามีเพศสัมพันธ์ (Dyspareunia) |
| 5. อาการในระบบอื่นๆ | 5.1 รู้สึกชาบริเวณต่าง ๆ (Numbness) |
| | 5.2 รู้สึกเหมือนเข็มตำ (Pins and needles) |
| | 5.3 เหนื่อย, เพลีย (Tiredness) |
| | 5.4 ปวดข้อ, และกล้ามเนื้อ (Muscle/joint pain) |
| | 5.5 หลงลืมง่าย (Forgetfulness) |
| | 5.6 ตาแห้ง (Dry eyes) |

นอกจากนี้การที่ร่างกายขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในวัยหมดระดู ก็ทำให้เนื้อเยื่อในส่วนของ Epithelium หรือ Connective tissue เปลี่ยนไปในทางที่แห้งเหี่ยวและบอบบางมากขึ้น⁽¹⁾ ดังจะเห็นได้จากการที่มีผิวหนังแห้ง มีฝ้าเลือดออกง่ายขึ้น เนื่องจากผิวหนังสูญเสียความยืดหยุ่น ตึงตัว ตาแห้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ ซึ่งสตรีในวัยนี้มักจะมีอาการช่องคลอดแห้ง แสบ ทำให้มีอาการเจ็บเวลามีเพศสัมพันธ์ จึงทำให้เบื่อบ่อยต่อเรื่องเพศ ในบางรายเมื่อมีการบางลงของเยื่อบุช่องคลอด มีสภาพแวดล้อมความเป็นกรดต่ำที่เปลี่ยนแปลงไปก็จะทำให้มีการเปลี่ยนของ Vaginal flora ทำให้เกิดการติดเชื้อง่ายขึ้น อาจเกิดการอักเสบของช่องคลอด และระบบทางเดินปัสสาวะ การบางตัวของเยื่อบุทางเดินปัสสาวะ ประกอบกับ

การเหี่ยวเฉาของเนื้อเยื่อรอบหลอดของท่อปัสสาวะ ก็เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีอาการกลั้นปัสสาวะไม่ได้ และมีอาการต่างๆ ของระบบทางเดินปัสสาวะตามมา^(3,4)

อาการของวัยหมดระดูดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น มิได้เกิดขึ้นเฉพาะหลังจากหมดระดูแล้ว แต่เป็นเหตุการณ์ที่เริ่มปรากฏตั้งแต่ช่วงก่อนหมดระดู ที่เริ่มมีการลดลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน เมื่อเริ่มเข้าสู่วัยเปลี่ยน Oldenhave เคยศึกษาถึงลำดับเหตุการณ์ของอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นเมื่อเทียบกับระยะเวลาในการเข้าสู่วัยหมดระดู ดังแสดงในรูปที่ 1 สำหรับการเปลี่ยนแปลงของกระดูก หัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญระดับชาติ ได้เคยกล่าวไว้ในบทความอื่นๆ แล้ว จึงจะไม่ขอนำมากล่าวไว้ ณ ที่นี้

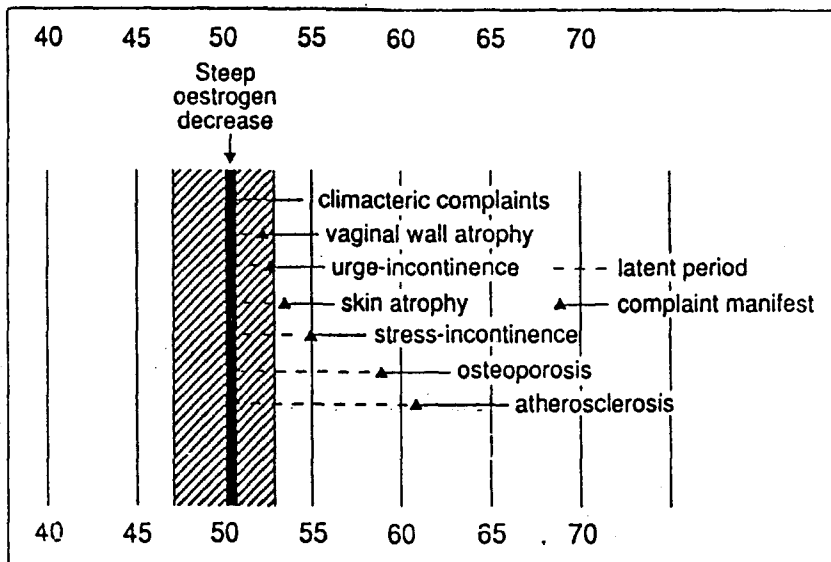


Figure 1. Oestrogen deficiency symptoms and age, a schematic approach.⁽¹⁾

อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติที่กล่าวมาข้างต้น มีผลกระทบต่ออารมณ์ ต่อครอบครัว ต่อการตัดสินใจในหน้าที่การงาน เนื่องจากสตรีในวัยนี้มักมีตำแหน่งในระดับสูง ระดับนโยบายนอกจากนี้อาจมีผลกระทบต่อสามีและบุตร ซึ่งส่งผลทางอ้อมต่อภาระหน้าที่ การงานและสังคม ดังนั้นจึงควรที่จะได้ศึกษาพิจารณาถึงอาการของวัยหมดระดู สาเหตุ และการดูแลรักษาอย่างถ่องแท้ เพื่อช่วยป้องกันและลดปัญหาอันอาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงในวัยนี้ซึ่งจะส่งผลต่อเศรษฐกิจ สังคม และประเทศชาติ ทั้งทางตรงและทางอ้อม

1. อุบัติการณ์ของอาการในวัยหมดระดู

ในลำดับแรกที่จะต้องทำความเข้าใจกันก่อน คือ อาการในวัยหมดระดูนั้นประกอบด้วยอาการของอวัยวะ ในหลายระบบ ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Vasomotor symptoms) และอาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นอาการที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน อันเนื่องจากการเข้าสู่วัยหมดระดูอย่างชัดเจน ซึ่งจะได้อธิบายถึงกลไกและรายละเอียดต่อไป อย่างไรก็ตามมีอาการในอีกหลายๆ ระบบ ที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน ไม่ชัดเจนนัก ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีองค์ประกอบและ

สาเหตุในการทำให้เกิดอาการในบางระบบได้หลายประการ เช่น อาการทางจิตประสาท เป็นต้น ดังนั้น อาการในวัยหมดระดูก็อาจจะแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ วัฒนธรรมและสังคมความเป็นอยู่⁽¹⁾ ซึ่งเป็นสิ่งที่ควรพิจารณาถึงปัญหาและรูปแบบการดูแลรักษาที่เหมาะสมกับสภาพของแต่ละเชื้อชาติไป ดังที่จะได้แสดงข้อมูลต่อไป

เมื่อพิจารณาอาการ Hot flashes นั้น พบว่ามีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ อายุและวิธีการที่สำรวจ ภาวะของการมีระดูหรือจำนวนปีของการหมดระดู หลายการศึกษาพบว่ามีอุบัติการณ์อยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 24-93⁽⁵⁻¹⁸⁾ บางรายงานการศึกษาพบว่า ร้อยละ 60 จะมีอาการนี้ภายในระยะเวลา 3 เดือน ภายหลังก่อนหมดระดู ไม่ว่าจะเป็นการ หมดระดูโดยธรรมชาติหรือจากการผ่าตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้างก็ตาม และร้อยละ 85 ของสตรีในกลุ่มที่มีอาการจะยังคงมีอาการไปนานกว่า 1 ปี⁽⁹⁾ ร้อยละ 25-57 จะมีอาการไปนานถึง 5 ปี^(6,9,18) และร้อยละ 10 จะยังคงมีอาการภายหลัง 15 ปี⁽¹⁷⁾ สำหรับในสตรีที่กำลังเข้าสู่วัยหมดระดู (Perimenopause) พบมีอาการนี้ได้ระหว่างร้อยละ 28-65^(6,8,12,17,19)

นอกจากนี้ยังพบว่า สตรีที่ได้รับการตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง จะพบอุบัติการณ์ของ Hot flashes ได้มากกว่า สตรีที่หมดระดูตามธรรมชาติ โดยเฉพาะภายใน 5 ปีแรก^(15,20-22) ข้อที่น่าสังเกตอีกประการหนึ่งคือ อุบัติการณ์

ของ Hot flashes นั้น แตกต่างกันตามเชื้อชาติ และวัฒนธรรม โดยพบว่าอุบัติการณ์ของ Hot flashes ในประเทศญี่ปุ่น และอินโดนีเซียนั้น ต่ำกว่าในประเทศแถบตะวันตกอย่างมาก⁽²³⁻²⁵⁾ ในประเทศไทยในปี ค.ศ. 1993 สุมนา และคณะ⁽²⁶⁾ ได้ศึกษาอาการของวัยหมดระดูในศูนย์สุขภาพกรุงเทพมหานคร 19 ใน 54 แห่ง จำนวน 2,375 ราย อายุตั้งแต่ 45-59 ปี โดยร้อยละ 56 เป็นสตรีในวัยหมดระดู ผลการศึกษาพบอาการ Hot flashes ร้อยละ 22.3 ในสตรีที่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของการมีระดู, ร้อยละ 10.3 ในสตรีที่ยังมีระดูมาตามปกติ และพบเพียงร้อยละ 5.7 ในสตรีที่หมดระดูแล้ว ในปี ค.ศ. 1995 สุกัญญาและคณะ⁽²⁷⁾ ได้สำรวจอาการของวัยหมดระดูของสตรีในเขตชุมชนคลองเตยจำนวน 120 ราย โดยหมดระดูมาแล้วเฉลี่ย 9.84 ปี พบว่ามีอาการ Hot flashes ร้อยละ 37.7 แต่จำนวนผู้ที่คิดว่าอาการดังกล่าวเป็นปัญหาพบร้อยละ 15.9

นอกจากนี้อุบัติการณ์ของ Hot flashes ยังแตกต่างกันไปตามเศรษฐกิจและสังคมในแต่ละ เชื้อชาติ ดังเช่น ในสหรัฐอเมริกาและประเทศในทวีปยุโรป อุตุนิยมของวัยหมดระดู พบมากในกลุ่มที่มีสถานะทางเศรษฐกิจและสังคมในระดับต่ำ แต่ในประเทศแถบเอเชียกลับตรงกันข้าม คือ พบในชนชั้นสูง⁽²⁸⁾ เมื่อพิจารณาโดยรวม

แล้วจะพบว่า อุตุนิยมของอาการ Hot flashes จะสูงที่สุดในระยะ 2 ปีแรกภายหลังหมดระดู และจะลดลงทั้งในแง่ความถี่ห่าง และความรุนแรงของอาการ เมื่อระยะเวลาผ่านไป ซึ่งแตกต่างจากปัญหาอื่นๆ ของสตรีวัยหมดระดูอันได้แก่ อาการของระบบทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์, โรคกระดูก, โรคหัวใจและหลอดเลือดที่จะพบมากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป

ในส่วนอาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ Iosif และ Bekassy⁽²⁹⁾ ได้ศึกษาในสตรี 902 ราย อายุเฉลี่ย 61 ปี พบว่า ร้อยละ 48.8 มีอาการของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนล่าง ร้อยละ 29.2 มีอาการกลั้นปัสสาวะไม่ได้ และร้อยละ 13 มีทางเดินปัสสาวะอักเสบเกิดซ้ำแล้วซ้ำอีก สำหรับการศึกษานี้ของสุกัญญาและคณะ⁽²⁷⁾ ซึ่งทำการสำรวจ สตรีวัยหมดระดูในชุมชนคลองเตย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 58.9 ปี พบว่า มีอาการของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ส่วนล่างเป็นปัญหาร้อยละ 15.1 และมีอาการของระบบทางเดินปัสสาวะที่เป็นปัญหาร้อยละ 39.5 อย่างไรก็ตาม Vesi⁽³⁰⁾ พบอาการส่วนใหญ่ของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ มักจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น McCoy⁽³¹⁾ ได้จัดอาการของอวัยวะสืบพันธุ์ เป็นลำดับตามระยะเวลาที่หมดระดูดังในรูปที่ 2

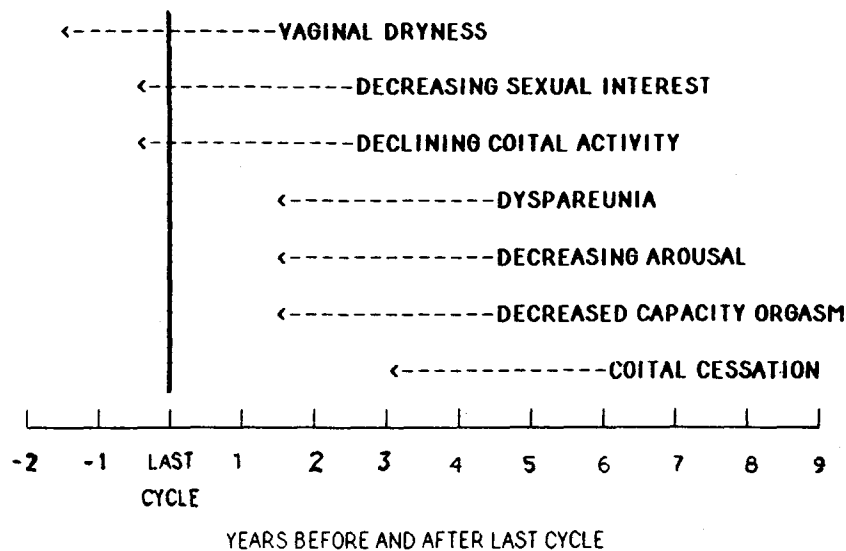


Figure 2. Sequential changes in women's sexuality arising from menopausal hormone levels.

เมื่อพิจารณาโดยรวมพบว่า อุบัติการณ์ของอาการระบบทางเดินปัสสาวะมักไม่ค่อยแตกต่างกันไปตามวัฒนธรรมหรือเชื้อชาติ อย่างเช่น อุบัติการณ์ของการเกิด Incontinence ไม่ว่าจะในสหรัฐอเมริกา, ยุโรป หรือแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ก็มีอัตราใกล้เคียงกัน คือ พบประมาณร้อยละ 30-50⁽³²⁾ แต่อุบัติการณ์ของอาการระบบอวัยวะสืบพันธุ์ พบว่ามีความแตกต่างกันตามวัฒนธรรม ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างในความรู้สึกของสตรีในแต่ละประเทศที่จะรู้สึกถึงความอิสระที่จะ

พูดคุยเกี่ยวกับปัญหาทางเพศ

ในส่วนของอาการวัยหมดระดูในระบบอื่น ๆ นอกเหนือจากที่กล่าวมาข้างต้น ได้แก่ อาการทางจิตประสาท (Psychological symptoms) ก็มีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามประชากรในแต่ละประเทศดังเช่น การศึกษาจากประเทศนอร์เวย์ ได้ผลดังในตารางที่ 2⁽³³⁾ โดยพบว่าส่วนใหญ่อาการทางจิตประสาทจะพบมากขึ้นเมื่ออายุสูงขึ้น

Table 2. Complaints reported as being experienced “sometimes” and “often” according to menopausal status. (percentage:n=1686)

	Regular menstruation		Irrgular menstruation		3yr postmenopause		>5yr postmenopause	
	Sometimes	Often	Sometimes	Often	Sometimes	Often	Sometimes	Often
Hot flushes	35	8	48	28	44	45	47	16
Vaginal dryness	17	4	18	9	29	22	27	16
Nervousness	35	14	35	17	29	21	35	24
Pains	32	17	31	36	30	21	36	28
Sleeping problems	37	13	39	21	50	21	37	28
Feeling depressed	44	9	30	19	38	15	45	11
Irritability	57	10	49	17	46	14	51	10
Involuntary urination	10	2	10	-	11	-	7	-
Weight gain	28	15	26	18	24	25	30	18

ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของสุมนาและคณะ⁽²⁶⁾ ดังในตารางที่ 3 ที่พบอาการทางจิตประสาทมากในวัยที่กำลังเข้าสู่วัยหมดระดู อย่างไรก็ตามผลการสำรวจในชุมชนคลองเตยของสุกัญญาและคณะ⁽²⁷⁾ พบว่าอุบัติการณ์ของอาการทางจิตประสาทที่สตรีคิดว่าเป็นปัญหาพบถึงร้อยละ 75.6 ทั้งนี้อาการดังกล่าวอาจไม่ได้ขึ้นกับภาวะ

การหมดระดูเพียงประการเดียว อาจมีปัจจัยอื่นๆ มาเป็นเหตุร่วมด้วย ประกอบกับการศึกษาของสุมนาและสุกัญญา เป็นการศึกษาในสตรีระดับชนชั้นกลางจนถึงกลุ่มที่เศรษฐฐานะยากจน จึงอาจทำให้เห็นอุบัติการณ์และลักษณะของปัญหาแตกต่างกันไป ในแต่ละรายงาน

Table 3. Symptoms in studies women.⁽²⁶⁾

Symptoms(%)	Menstruating women		Menopausal women(n=1327)	P-value
	Regular (n=735)	Irregular (n=292)		
Psychological symptoms				
Dizziness	23.1	45.7	22.2	<0.05
Palpitation	18.4	34.2	15.0	<0.05
Irritability	23.7	41.1	17.3	<0.05
Headache	22.6	36.3	18.0	<0.05
Insomnia	16.6	34.2	16.4	<0.05
Depression	2.7	8.7	2.2	<0.05

2. ความหมาย,กลไกการเกิดและสาเหตุของอาการวัยหมดระดู

อาการของวัยหมดระดูแบ่งได้เป็น อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Vasomotor symptoms) อาการทางจิตประสาท (Psychological symptoms) อาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ (Urogenital symptoms) และอาการอื่นๆ ดังตารางที่ 1

เมื่อพิจารณาอาการในระบบประสาทอัตโนมัติมีคำที่ใช้เกี่ยวกับระบบนี้อยู่หลายคำ ได้แก่ Hot flushes, hot flash, night sweat, vasomotor symptoms ซึ่งคำเหล่านี้ก็ใช้อธิบายปรากฏการณ์เดียวกันที่เกิดในสตรีวัยหมดระดู อย่างไรก็ตามอาการต่างๆ เหล่านี้อาจมีความแตกต่างกันไปในรายละเอียดในสตรีแต่ละราย สำหรับคำว่า Hot flush และ hot flash นั้น มีผู้ให้ความหมายที่แตกต่างกันไว้ว่า Hot flash เป็นความรู้สึกร้อนวูบวาบ เป็นลักษณะ Subjective ในขณะที่ Hot flush เป็นการปรากฏการณ์ทางร่างกายที่มีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิของผิวหนัง ซึ่งเป็นลักษณะ Objective⁽³⁴⁾

อาการ Hot flashes เป็นความรู้สึกร้อนวูบวาบขึ้นบริเวณร่างกายส่วนบน อันได้แก่ บริเวณหน้าอก, คอและหน้า ซึ่งมักจะคงอยู่นานโดยเฉลี่ยประมาณ 4 นาที โดยอาจอยู่นานเพียง 30 วินาที จนถึง 5 นาที⁽³⁵⁾ โดยอาจมีอาการนำมาก่อนได้แก่ ใจสั่น ปวดศีรษะ ซึ่งเมื่อเกิดอาการ Hot flashes แล้ว มักจะมีอาการอ่อนเพลียเมื่อยล้า เวียนศีรษะ หน้ามืดตามมา โดยอาจสิ้นสุดอาการด้วยการมีเหงื่อออกอย่างมากและรู้สึกหนาว⁽³⁶⁾ อาการ Hot flashes มักจะเป็นบ่อยในเวลากลางคืน ซึ่งอาจทำให้สตรีต้องตื่นขึ้นกลางดึก Erlik⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาระยะต่างๆ ของการหลับนอน เปรียบเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิบริเวณนิ้วมือ และความต้านทานของผิวหนัง ซึ่งใช้เป็นเครื่องชี้วัดความถี่ในการเกิดอาการทาง Vasomotor ซึ่งพบว่าผู้ถูกศึกษาจะมีคลื่นสมองของการตื่นในจังหวะเดียวกันกับการเกิด Hot flashes ดังใน รูปที่ 3 ดังนั้นการเกิด Hot flashes จึงมีผลรบกวนต่อการนอนหลับ ทำให้สตรีที่มีอาการดังกล่าวมีอาการปวดเมื่อย อ่อนเพลีย และในบางรายก็มีอาการทางจิตประสาท กระวนกระวาย ขาดสมาธิ และความจำเสื่อม⁽³⁶⁾

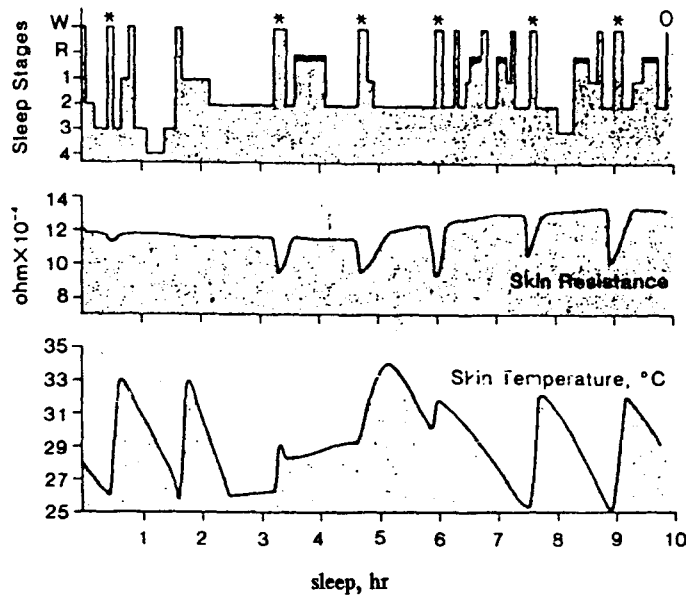


Figure 3. Sleepgram and recordings of skin resistance and temperature in a postmenopausal subject with severe hot flashes. Asterisks denote objectively measured hot flashes.

(W = awake, R = rapid - eye - movement, 1,2,3,4 =stages of sleep)

นอกจากนี้ยังพบว่า ในขณะที่เริ่มเกิด Hot flashes นั้น พบว่าความต้านทานของผิวหนังจะลดลงอย่างรวดเร็ว การไหลเวียนของโลหิตในส่วนปลาย (Periphery) จะเพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจอาจเพิ่มขึ้น 8-16 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิบริเวณนิ้วมืออาจเพิ่มขึ้น 1-7°C จะทำให้มีการสูญเสียความร้อนออกจากร่างกาย อุณหภูมิของร่างกายอาจลดลง 0.1-0.9°C ซึ่งจะลดลงต่ำสุดประมาณ 5-9 นาที ภายหลังเริ่มเกิด Hot flashes^(38,39) ถ้ามีการลดลงของอุณหภูมิร่างกายมาก อาจมีอาการหนาวสั่นได้ เพื่อเป็นการเพิ่มอุณหภูมิของร่างกายให้กลับสู่ปกติ จากการศึกษาพบว่าการขยายของหลอดเลือดและการเพิ่มอุณหภูมิของผิวหนังมักจะเป็นมากขึ้น ถ้าอุณหภูมิแวดล้อมต่ำลงถึง 20-23°C^(35,39-40)

ในแง่ของความถี่ห่างของการเกิด Hot flashes นั้น ก็พบแตกต่างกันไปในแต่ละคนอาจพบหลายๆ ครั้งต่อปี ได้จนถึงวันละหลายๆ ครั้ง Mckinlay และ Jefferys พบว่า ร้อยละ 70 จะมีอาการ Hot flashes ทุกวัน⁽⁶⁾

ในส่วนกลไกการเกิดนั้นพบว่า ขณะที่เกิด Hot flush จะมีการขยายของหลอดเลือด และเพิ่มการไหลเวียนของเลือดบริเวณผิวหนัง ทำให้มีอุณหภูมิบริเวณ

ผิวหนังเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตขณะเกิด Flashes ทั้งนี้เพราะการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของเลือดเกิดเฉพาะบริเวณส่วนปลาย (Periphery)^(36,41) สำหรับการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของเลือดในส่วนปลายนี้ โดยทฤษฎีในปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากการที่ร่างกายขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งทำให้ศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายใน Hypothalamus (Thermoregulatory center) ถูกกระตุ้น และทำให้อุณหภูมิของร่างกาย ในส่วนกลางลดลง (Core temperature) ร่างกายจึงมีปฏิกิริยาตอบสนองชดเชยด้วยการเพิ่มอุณหภูมิในส่วนปลาย (Peripheral temperature)⁽⁴¹⁾

สำหรับกลไกที่ฮอร์โมนเอสโตรเจน มีผลต่อศูนย์ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายใน Hypothalamus เชื่อว่ากระตุ้นผ่านทาง Neurotransmitters บางอย่าง เช่น Norepinephrine (NE) ดังแสดงในรูปที่ 4⁽⁴²⁾ จะเห็นได้ว่าระดับของ NE ใน Neuron ขึ้นอยู่กับความสมดุลในการสร้างและทำลาย NE โดยเอ็นไซม์ Tyrosine hydroxylase และ Monoamine oxidase ตามลำดับ ภายหลังการสังเคราะห์ NE จะถูกเก็บไว้ใน

June 1995

Prejunctional vesicles และเมื่อถูกปลดปล่อยเข้าสู่ Synaptic cleft, NE จะจับกับ Postjunctional receptors เป็นการส่งผ่านสัญญาณกระตุ้นหรือยับยั้ง

กระบวนการนี้จะสิ้นสุดโดยการ Reuptake NE กลับเข้าสู่ Neuron ดังเดิม

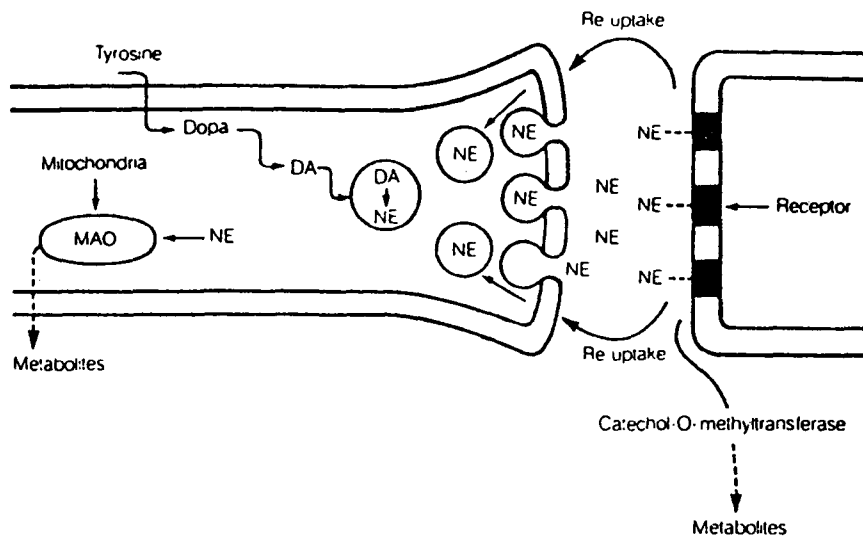


Figure 4. Schematic representation of an adrenergic junction. Tyrosine is converted by enzyme tyrosine hydroxylase to 3, 4-dihydroxyphenylalanine (DOPA), decarboxylated to dopamine (DA), hydroxylated to form norepinephrine (NE) and stored in vesicles. Upon release, NE interacts with adrenergic receptors. This action is terminated by reuptake of NE back into the prejunctional neurons. NE is degraded into inactive metabolites by monoamine oxidase (MAO) and catechol-o-methyl transferase.⁽⁴²⁾

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถกระตุ้น Neuron ที่มี NE สะสมอยู่ภายใน โดยพบว่าเอสโตรเจนจะกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ Tyrosine hydroxylase⁽⁴³⁾ ซึ่งจะเพิ่มการสร้าง NE ขณะเดียวกันเอสโตรเจนจะลดการทำงานของเอ็นไซม์ Monoamine oxidase ทำให้มีการสลาย NE ช้าลง⁽⁴⁴⁾ กระบวนการทั้ง 2 ประการนี้ ทำให้มีการเพิ่มของ NE ใน Neuron นอกจากนี้ยังพบว่า เอสโตรเจนยังช่วยให้การปลดปล่อย NE ออกจาก Neuron⁽⁴⁵⁾ และยับยั้งการ Reuptake ของ NE ออกจาก Synapse⁽⁴⁶⁾ เป็นการเพิ่มการกระตุ้นต่อ Postjunctional receptors ประการสุดท้ายพบว่าเอสโตรเจนกระตุ้นให้มี α_2 postsynaptic receptors ในบริเวณ Hypothalamus เพิ่มขึ้น⁽⁴⁷⁾ กระบวนการทั้งหมดดังกล่าวข้างต้นเป็นการช่วยเพิ่มการ

ทำงานของ α_2 -adrenergic ถึงแม้ผลการศึกษาทั้งหมดดังกล่าว เป็นเพียงการศึกษาจากสัตว์ทดลอง ข้อมูลดังกล่าวก็อาจเป็นหลักฐานประการหนึ่งที่บ่งบอกว่าเอสโตรเจนเป็นตัวเพิ่มการทำงานของ α_2 -adrenergic การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้ลดการทำงานของ α_2 -adrenergic ซึ่งนำไปสู่อาการทาง Vasomotor ได้⁽³⁶⁾ สมมุติฐานดังกล่าวเข้าได้กับข้อมูลทางคลินิกที่พบว่าการใช้ Clonidine⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾, Alpha methyl dopa⁽⁵⁰⁾ และ Lofexidine⁽⁵¹⁾ ซึ่งเป็น α_2 agonists ช่วยลดอาการ Hot flashes นอกจากนี้หลักฐานในสัตว์ทดลองดังกล่าวข้างต้นยังเข้าได้กับข้อมูลทางคลินิกที่พบว่าการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนไม่สามารถลดอาการ Hot flashes ได้ทันทีทันใด แต่ต้องใช้เวลาประมาณ 2-4 สัปดาห์ในการลดอาการดังกล่าว⁽⁵²⁾ ซึ่งเป็นระยะเวลาที่เอสโตรเจนจะออกฤทธิ์

เปลี่ยนแปลงระดับของ NE ใน Hypothalamus นอกจากนี้ยังช่วยอธิบายว่าในรายที่หยุดให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนแล้ว แต่ผลการรับอาการ Hot flashes ก็ยังคงอยู่ไประยะหนึ่ง ทั้งนี้เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของ NE ที่ยังคงมีต่อไปอีกช่วงระยะเวลาหนึ่ง⁽⁵²⁾

สำหรับทฤษฎีการเกิดอาการ Hot flashes ที่มีการกล่าวกันในปัจจุบันมีอยู่ 3 ทฤษฎี^(36,41,53) ทฤษฎีแรกเป็นที่เชื่อถือกันมากที่สุด คือ เชื่อว่าเป็นผลจากการลดระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนมากกว่าเป็นผลจากการมีเอสโตรเจนในระดับต่ำเพียงประการเดียว ทั้งนี้เนื่องจากพบว่า ในสตรีที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู ไม่ว่าจะตามธรรมชาติหรือโดยการผ่าตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้าง หรือรายที่ได้รับ Long-acting GnRH agonist ซึ่งทำให้มีการลดลงของระดับเอสโตรเจนในร่างกาย หรือในรายที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนอยู่ และหยุดการให้ยาทันทีทันใดก็จะได้เกิดอาการ Hot flashes ที่จะเห็นได้ชัดก็คือในรายที่เป็น Turners syndrome ซึ่งมีภาวะ Hypo-estrogenic อยู่แล้ว แต่ไม่มีอาการ Hot flashes แต่เมื่อได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน และหยุดให้ยา ก็จะเกิดอาการ Hot flashes ขึ้นได้⁽⁵⁴⁾ ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีระดับเอสโตรเจนสูงๆ และลดลง โดยเฉพาะหลังคลอดก็อาจมีอาการ Hot flashes ได้ นอกจากนี้จะพบว่าในสตรีที่อ้วนมักมีอาการ Hot flashes น้อยกว่าในสตรีที่ผอม เนื่องจากไขมันเป็นแหล่งที่ Androgen มี Peripheral conversion เปลี่ยนแปลงไปเป็น Estrone และ Estradiol⁽⁵⁵⁾ ทำให้ระดับของเอสโตรเจนในร่างกายไม่ลดลงต่ำมากนัก นอกจากนี้ในคนอ้วนมีระดับ Sex hormone binding globulin ลดลง ทำให้มีเอสโตรเจนอิสระมากขึ้น⁽⁵⁶⁾

ทฤษฎีที่สองเชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ Luteinizing hormone (LH) เมื่อเข้าสู่วัยหมดระดู น่าจะเป็นสาเหตุของอาการ Hot flashes โดยพบว่า จังหวะในการเกิดอาการทาง Vasomotor ตรงกับจังหวะการเพิ่มขึ้นของระดับ LH⁽⁵⁷⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ที่มีการ Pituitary insufficiency ซึ่งไม่สามารถหลั่ง LH ได้ ก็ยังมีอาการ Hot flashes เกิดขึ้นได้⁽⁵⁸⁾ ทฤษฎีนี้จึงไม่เป็นที่เชื่อกันนักในระยะเวลาคืบหน้า สำหรับการเพิ่มขึ้นของระดับ LH ที่เกิดขึ้นตรงกับอาการ Hot flashes นั้น เมื่อพิจารณาโดยละเอียดพบว่า การเพิ่มขึ้นของ LH

เกิดตามหลังอาการ Hot flashes สำหรับทฤษฎีที่สาม เชื่อว่า Neurone ที่สร้างฮอร์โมน GnRH อยู่ใกล้เคียงกับ Thermoregulatory center ใน Hypothalamus จึงอาจเป็นสาเหตุของการเกิดอาการ Hot flashes ได้ โดยพบว่า GnRH จะเพิ่มขึ้นก่อนการเพิ่มขึ้นของระดับ LH ที่เกิดขึ้นพร้อมกับอาการของ Vasomotor⁽⁵⁷⁾ อย่างไรก็ตาม พบว่าในสตรีที่มีความบกพร่องในการสร้างและหลั่ง GnRH ที่กำลังได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน เมื่อหยุดการให้ฮอร์โมนก็ยังมีอาการ Hot flashes เกิดขึ้นได้⁽⁵⁹⁾ จึงเป็นทฤษฎีที่เชื่อกันน้อยลงในเวลาต่อมา

เมื่อพิจารณาอาการในระบบทางเดินปัสสาวะ และอวัยวะสืบพันธุ์ พบว่า อาการที่พบได้บ่อยที่สุดและมักพบก่อนอาการอื่นๆ คือ ช่องคลอดแห้ง⁽⁶⁰⁾ ซึ่งก็มักจะตามมาด้วยการเจ็บเวลาร่วมเพศ เมื่อพิจารณาถึงเนื้อเยื่อของอวัยวะในระบบนี้ พบว่า Mucosa มีลักษณะเป็นต่อม (Gland) ซึ่งจะสร้าง Hyaluronic acid และการทำงานของต่อมเหล่านี้ขึ้นกับฮอร์โมนเอสโตรเจน โดยมีผู้พบ Estrogen receptor ตาม Mucosal lining ของผนังช่องคลอด⁽⁶¹⁾ ในกรณีที่มีระดับของเอสโตรเจนต่ำ ต่อมเหล่านี้ก็ไม่สามารถสร้าง Mucus ได้พอเพียง ก็จะทำให้ช่องคลอดแห้งได้ สำหรับ Polysaccharide ที่สร้างโดยต่อมในบริเวณช่องคลอดก็จะถูกย่อยสลายโดยเชื้อ Lactobacilli ในช่องคลอดไปเป็น Lactic acid ทำให้ช่องคลอดมีสภาพเป็นกรด (PH=4)⁽⁶²⁾ ซึ่งจะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคได้ เมื่อต่อมในช่องคลอดไม่สามารถทำงานได้เนื่องจากขาดเอสโตรเจน ก็จะไม่สามารถสร้าง Polysaccharide จึงทำให้ช่องคลอดมีสภาพเป็นด่าง (PH6-7)⁽⁶²⁾ ทำให้มีการติดเชื้ออักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่เจริญได้ดีในสภาพเป็นด่าง ซึ่งก็มักเป็นแบคทีเรียบริเวณผิวหนังโดยรอบและทวารหนัก ได้แก่ Streptococci, Enterococci และ E.coli

นอกจากนี้การขาดเอสโตรเจนก็มีผลต่อ Mucosal lining และการทำงานของเซลล์บริเวณ Urethra และ Bladder neck ทำให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในบริเวณนี้ได้ (Colonization) และเกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะได้ง่าย⁽⁶³⁾

นอกจากการบางตัวของ Mucosa แล้ว เลือดที่ไหลเวียนก็ลดลง Venous plexa ก็ลดลง ซึ่งเชื่อ

June 1995

กันว่า Venous plexa ที่อยู่รอบ Urethra จะเป็นตัวปรับความดันในระหว่างการถ่ายปัสสาวะให้สม่ำเสมอราบเรียบ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ควบคุมให้การขับถ่ายปัสสาวะเป็นไปตามปกติ⁽⁶⁴⁾ แต่เมื่อขาดเอสโตรเจน ทำให้ venules หรือ plexa เหล่านี้หายไป ทำให้กายวิภาคของ Urethra ผิดแปลกไป จึงมีผลให้เกิด Urinary incontinence ได้

สำหรับอาการทางจิตประสาทและอาการอื่นๆ (ตารางที่ 1) ถึงแม้จะไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนชัดเจนเหมือนใน 2 ระบบแรกดังที่กล่าวข้างต้น แต่ก็พบอุบัติการณ์มากขึ้นในสตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดู ทั้งนี้อาการในกลุ่มนี้มีสาเหตุได้จากปัจจัยหลายประการ แต่เกิดอาการมากขึ้นได้ในช่วงที่เริ่มเข้าสู่วัยหมดระดู ทั้งนี้อาจเนื่องจากอาการ Hot flashes ที่มักเกิดขึ้นในตอนกลางคืน ทำให้ไม่สามารถนอนหลับได้อย่างราบรื่น และต่อเนื่องจนทำให้มีอาการปวดเมื่อย อ่อนเพลีย หงุดหงิด กระวนกระวาย ไม่มีสมาธิและหลงลืมได้⁽³⁶⁾

3. การดูแลรักษา

3.1 การรักษาอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ

ดังที่กล่าวถึงสาเหตุและกลไกการเกิดอาการในกลุ่มนี้ว่า เกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน⁽⁶⁵⁾ ดังนั้นการรักษาหลักที่ได้ผลดีคือการใช้ฮอร์โมนทดแทน ซึ่งพบว่า มีประสิทธิภาพถึงร้อยละ 95 เมื่อสามารถรักษาอาการ Hot flashes ซึ่งมักเกิดในตอนกลางคืนได้ ก็จะทำให้การนอนหลับเป็นไปโดยราบรื่นและต่อเนื่อง ทำให้หลับง่ายขึ้น ลดอาการกังวล กระวนกระวาย และทำให้ความจำดีขึ้น⁽⁶⁶⁻⁶⁷⁾

3.1.1 ฮอโมนเอสโตรเจน

ได้มีผู้นำ Transdermal estrogens ในขนาดต่างๆ มาใช้รักษาอาการ Hot flashes พบว่า สามารถลดอาการได้ตามขนาดของยา (Dose-response relationship) ดังนี้คือ ขนาด 0.025 มก.ต่อวัน ใน 3 สัปดาห์ ลดอาการ Hot flashes ได้ร้อยละ 40, 0.05 มก. ลดได้ร้อยละ 53 ขนาด 0.10 มก. ลดได้ร้อยละ 83 และขนาด 0.20 มก. ลดได้ ร้อยละ 91 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความถี่ในการเกิด Hot flashes⁽⁶⁸⁾

Haas⁽⁵²⁾ ศึกษาในสตรี 19 ราย พบว่า ความถี่ของการเกิด Hot flashes จะเริ่มลดลงภายหลังรักษาเกินกว่า 2 สัปดาห์ โดยจะได้ผลสูงสุดเมื่อ 4 สัปดาห์ ดังนั้นแพทย์จึงควรแนะนำคนไข้ว่าอาการจะไม่หายไปทันทีทันใด และแพทย์ไม่ควรจะเพิ่มขนาดของยาจนกว่าจะประเมินผลภายหลัง 4 สัปดาห์ นอกจากนี้ Haas ยังพบว่า เมื่อหยุดการรักษาก็ยังมีความต่อเนื่องไปได้ถึง 2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามอาการ Hot flashes อาจกลับมาเป็นใหม่ได้อีก ดังนั้นการค่อยๆ ลดขนาดของฮอร์โมนลงในเวลาเป็นสัปดาห์หรือเดือน จะช่วยลดโอกาสการกลับมาเป็นใหม่ได้

จากการศึกษาถึงอาการของวัยหมดระดูในสตรีไทย ที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกวัยหมดระดูของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยกระเชียรและคณะ⁽⁶⁹⁾ โดยทำการศึกษาชนิด Randomized, Double-blind, placebo controlled trial โดยในกลุ่มศึกษาได้ให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิด Estradiol valerate 2 มก. เป็นเวลา 21 วัน และให้ Norgestrel ในขนาด 0.5 มก. ร่วมด้วยใน 10 วันหลังและหยุดยา 7 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมได้ให้ยาหลอกทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับยาเป็นเวลา 2 เดือน จากนั้นทำการสลับกลุ่ม (Crossover) ฮอโมน และยาหลอก พบว่า กลุ่มที่ได้รับฮอโมน แต่แรกมีการลดลงของอาการวัยหมดระดูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษา ต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการ แต่เมื่อสลับกลุ่ม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกแต่แรกและเปลี่ยนเป็นฮอโมน มีอาการของวัยหมดระดูลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้รับฮอโมนแต่แรก เมื่อเปลี่ยนเป็นยาหลอก อาการของวัยหมดระดูก็ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นในเดือนที่ 2 หลังจากสลับยา ซึ่งตรงกับผลการศึกษาของ Haas⁽⁵²⁾ ที่กล่าวไว้แต่ตอนต้น

3.1.2 ฮอโมนโปรเจสเตอโรน

ได้มีผู้นำ Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) มาใช้รักษามะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก พบว่า สามารถลดอาการ Hot flashes ได้ด้วย Morrison⁽⁷⁰⁾ ได้ทำการศึกษานี้ Double-blind randomized ในผู้ป่วย 47 ราย โดยใช้ขนาดของ DMPA

ต่างๆ กันคือ 50, 100 และ 150 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าอาการ Hot flashes ลดลงหลังฉีดยาได้ 2 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และได้ผลสูงสุดเมื่อ 4 สัปดาห์ โดยยังคงมีผลไปตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่า ขนาดของยาก็มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอาการดังนี้ ขนาด 50 มก. ลดอาการ Hot flashes ได้ร้อยละ 60, ขนาด 100 มก. ลดได้ร้อยละ 75 และขนาด 150 มก. ลดได้ร้อยละ 85 โดยในกลุ่มยาหลอกไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆ อย่างไรก็ตามการใช้ DMPA อาจทำให้มีเลือดออกกะปริดกะปรอย นอกจากนี้ยังมีผู้นำ Medroxyprogesterone acetate ชนิดรับประทาน ซึ่งมี Half life ที่สั้นและแน่นอนกว่าแบบฉีดมาใช้ โดยใช้ในขนาด 10-20 มก. ต่อวัน พบว่า สามารถลดอาการ Hot flashes ได้ร้อยละ 70-87 ภายหลังการรักษาได้ 4 สัปดาห์⁽⁷¹⁻⁷²⁾ Erlik⁽⁷³⁾ ได้ใช้ Megestrol acetate ในขนาดต่างๆ พบว่า ได้ผลดังนี้คือ ขนาด 20 มก. เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ลดอาการได้ร้อยละ 55 ขนาด 40 มก. ลดได้ร้อยละ 75 และขนาด 80 มก. ลดได้ร้อยละ 90

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างแน่ชัดถึงกลไกของโปรเจสตินในการลดอาการ Hot flashes

3.1.3 Clonidine

Clonidine เป็น α -adrenergic agonist และออกฤทธิ์ที่ Thermoregulatory center พบว่า Clonidine ขนาดตั้งแต่ 0.025 มก. จนถึง 0.2 มก. วันละ 2 ครั้ง สามารถลดอาการ Hot flashes ได้ตั้งแต่ร้อยละ 12 จนถึงร้อยละ 40 แต่พบว่าในขนาดสูงๆ อาจมีอาการวิงเวียนได้ จึงควรเริ่มต้นด้วยขนาด 0.05 มก. วันละ 2 ครั้งก่อน และอาจเพิ่มเป็นขนาด 0.1 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้ายังมีอาการอยู่^(48,49,74)

3.1.4 ยา α -Adrenergic ตัวอื่น ๆ

ได้แก่ Alpha - methyl dopa ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่า ลดอาการ Hot flashes ได้ร้อยละ 20⁽⁷⁵⁾ ยาตัวอื่นได้แก่ Lofexidine⁽⁷⁶⁾ ในขนาด 0.1 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยสามารถเพิ่มขนาดได้ 0.1 มก. ทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าอาการ Hot flashes จะหายไป หรือจนผู้ป่วยทนยาไม่ได้ โดยจะมีอาการข้างเคียงคือ ปากแห้ง ปวดเมื่อย ปวดศีรษะ ขนาดสูงสุดไม่ควรเกิน 0.6 มก. วันละ 2 ครั้ง

3.1.5 Bellergal

เป็นพวก Ergotamine tartrate, belladonna alkaloids ร่วมกับ Phenobarbital ขนาด 40 มก. พบว่า ได้ผลถึงร้อยละ 50⁽⁷⁷⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า องค์ประกอบใดของยาเป็นตัวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ Hot flashes ขนาดที่ใช้ตามปกติคือ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง อย่างไรก็ตามยานี้สามารถเสพติดได้ จึงควรใช้อย่างระมัดระวัง

นอกจากนี้ ยังอาจใช้ยาทางจิตประสาทอื่น ๆ ช่วยลดอาการ Hot flashes และรักษาอาการทางจิตประสาทได้ด้วย เช่น ยาในกลุ่ม Antidepressant เป็นต้น

3.2 การรักษาอาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์

3.2.1 Vaginal estrogen cream

Mandel และคณะ⁽⁷⁸⁾ พบว่า การใช้ Conjugated equine estrogen (CEE) ขนาด 0.3 มก. (0.5 gm. cream) วันละครั้งทางช่องคลอด เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ช่วยรักษาให้ Vaginal cytology กลับคืนสู่สภาวะเดิมเหมือนในช่วงก่อนหมดระดูในระยะ Follicular โดยทำให้มีการเพิ่มระดับของ Estrogen และ Estradiol ในกระแสเลือดเพียงเล็กน้อย จากการศึกษาของ Dyer และคณะ⁽⁷⁹⁾ พบว่า ขนาดต่ำที่สุดของ CEE ที่จะรักษาให้ Vaginal cytology คืนสู่สภาพปกติในระยะก่อนหมดระดู คือ ขนาด 0.1 มก. ต่อวัน

อย่างไรก็ตาม ในการรักษา Vaginal atrophy ในระยะแรกควรทายาทุกวันเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ เพื่อให้ Epithelium กลับเป็นปกติก่อน แล้วจึงใช้ยาเพียงสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง เพื่อคงสภาพไว้⁽⁷⁹⁾

ยาทาทางช่องคลอดอื่นๆ ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ Vaginal estradiol. Estriol vaginal cream เป็นต้น⁽⁸⁰⁾

3.2.2 Estradiol-releasing vaginal rings⁽⁸¹⁾

มีผู้คิดค้น Vaginal ring ที่สามารถปลดปล่อย estrogen ออกมาทุกวันเพื่อรักษา Urogenital atrophy โดย Vaginal ring นี้ เป็น Silicone elastomer ที่อ่อนและงอพับได้ มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 55 มม. มี Estradiol อยู่ 2 มก. และจะปลดปล่อย Estradiol 7.5 ไมโครกรัม ใน 24 ชม. เป็นเวลา 90 วัน (ตั้งในรูปที่ 5)

June 1995

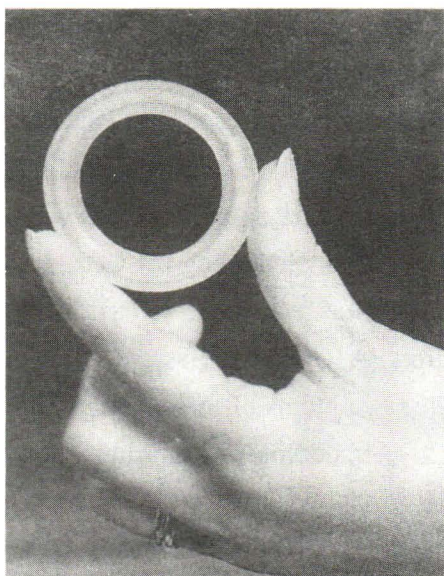


Figure 5. The estradiol- releasing vaginal ring.

ซึ่งผลการศึกษาในเบื้องต้น พบว่า สามารถลดอาการในระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ได้มาก อย่างไรก็ตามคงต้องติดตามถึงผลต่อเยื่อโพรงมดลูกต่อไป

3.2.3 Oral estrogen

มีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบขนาดของ CEE ชนิดรับประทาน ที่จะทำให้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Vaginal cytology เช่นเดียวกับการใช้ CEE cream ทางช่องคลอดขนาด 0.3 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ คือ ทำให้ Vaginal cytology กลับสู่สภาพปกติเหมือนในวัยก่อนหมดระดู พบว่า ต้องใช้ CEE ชนิดรับประทาน ถึงวันละ 1.25 มก.⁽⁷⁸⁾

ผลและขนาดของเอสโตรเจนชนิดรับประทานต่อการเปลี่ยนแปลงของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์นั้นแปรเปลี่ยนได้มากไปในแต่ละบุคคล อาจเนื่องจากระดับของฮอร์โมนเอสโตรเจนจากการรับประทาน ที่จะไปยังอวัยวะเป้าหมายไม่แน่นอน บางรายอาจต้องการเอสโตรเจนชนิดทาร่วมด้วย จึงจะลดอาการในระบบนี้ได้

สรุป

อาการในสตรีวัยหมดระดูประกอบด้วย อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ, อาการทางจิตประสาท อาการของระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ และอาการอื่นๆ เมื่อพิจารณาถึงปัญหาในระยะยาวของสตรีวัยหมดระดูอันได้แก่โรคกระดูกบาง (Osteoporosis) และโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ามีผลกระทบต่อปัญหาสุขภาพและเศรษฐกิจอย่างเห็นได้ชัด ในส่วนของอาการในสตรีวัยหมดระดูมีผลกระทบต่อตนเอง ครอบครัว หน้าที่การงานและสังคม ซึ่งส่งผลกระทบต่อปัญหาสุขภาพ และเศรษฐกิจของชาติ การศึกษาถึงอาการต่างๆ การดูแลรักษาที่เหมาะสมร่วมกับการให้ความรู้ ความเข้าใจแก่ประชาชนจะเป็นหนทางหนึ่งที่จะช่วยส่งเสริมสุขภาพและป้องกันปัญหาที่จะเกิดขึ้นได้ในอนาคต

อ้างอิง

1. Rekers H. Mastering the menopause. In : Burger H, Boulet M, eds. A Portrait of the Menopause. Carnforth: The Parthenon Publishing Group, 1990: 23-43
2. Wentz AC. Management of the menopause. In : Jones HW 3d, Wentz AC, Burnett LS, editors. Novaks Textbook of Gynecology. 11th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988: 397-442
3. Oldenhave A. Hot flushes and their relation to other symptoms : results from the third Ede study in the Netherlands. Data presented at the Congress 1990. Abstract No. 093
4. Samsioe G. Estrogen, urogenital symptoms of deficiency and the rationale for low-dose therapy. In : von Schoultz B, eds. Uroge-

- nital Ageing. New York: The Parthenon Publishing Group, 1994: 51-8
5. Medical Women's Federation. An Investigation of the menopause in 1,000 women. *Lancet* 1993 Jan 14; 1:106-8
 6. McKinlay SM, Jefferys M. The menopausal syndromes. *Br J Prev Soc Med* 1974 May; 28(2):108-15
 7. Smith G, Waters WE. An epidemiological study of factors associated with perimenopausal hot flushes. *Public Health(Lond)* 1983 Nov; 97(6) :347-51
 8. Jaszmann L, Van Lith ND, Zaat JAC. The perimenopausal symptoms: The statistical analysis of survey. Part A & B. *Med Gynaecol Sociol* 1969; 4:268-77
 9. Thompson B, Hart SA, Durno D. Menopausal age and symptomatology in general practice. *J Biosoc Sci* 1973 Jan; 5(1) :71-82
 10. Rybo G, Westerberg H. Symptoms in the post-menopause-a population study. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971;9 Suppl 9 : 25
 11. Goodman MJ, Stewart CJ, Gilbert F Jr. Patterns of menopause: a study of certain medical and physiological variables among Caucasian and Japanese women living in Hawaii. *J Gerontol* 1977 May; 32(3) : 291-8
 12. Neugarten BL, Kraines RJ. Menopausal symptoms in women of various ages. *Psychosom Med* 1965 May-Jun; 27(3): 266-73
 13. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985 Sep; 8(3): 261-8
 14. Hagstad A, Janson PO. The epidemiology of climacteric symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 134 (Suppl) : 59-65
 15. Berg G, Gottwall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linkoping, Sweden, in 1986. *Maturitas* 1988 Oct; 10 (3): 193-9
 16. Kaufert PA, Gilbert P, Hassard T. Researching the symptoms of menopause: An exercise in methodology. *Maturitas* 1988 Jul; 10 (2): 117-31
 17. Hammar M, Berg G, Fahraeus L, Larsson-Cohn U. Climacteric symptoms in an unselected sample of Swedish women. *Maturitas* 1984 Dec; 6(4): 345-50
 18. Oldenhave A, Jaszman JB, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Mar; 168(3 Pt 1): 772-80
 19. Sharma VK, Saxena MSL. Climacteric symptoms: a study in the Indian context. *Maturitas* 1981 Mar; 3(1): 11-20
 20. Utian WH. The true clinical features of postmenopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *S Afr Med J* 1972 Jun 3; 46(23): 732-7
 21. Sherman BM, Wallace RB, Bean JA, Chang Y, Schlabaugh L. The relationship of menopausal hot flushes to medical and reproductive experience. *J Gerontol* 1981 May;36(3): 306-9
 22. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JWW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977 Oct; 84(10): 769-75

June 1995

23. Lock M. Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986 Mar; 10(1): 23-46
24. Lock M, Kaufert P, Gilbert P. Cultural construction of the menopausal syndrome : The Japanese case. *Maturitas* 1988 Dec; 10(4): 317-32
25. Agoestina T, van Keep PA. The climacteric in Bandung, West Java province, Indonesia : A survey of 1,025 women between 40-55 years of age. *Maturitas* 1984 Dec; 6(4): 327-33
26. Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, Poomsuwan P, Dusitsin N. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitas* 1993 Jul; 17(1): 63-71
27. Chaikittisilpa S, Limpaphayom K, Chompootweep S, Taechakraichana N. Climacteric complaints of postmenopausal women in Klongtoey community, Bangkok. Submitting for publication in 1995.
28. Flint M. Changes in sexual behavior during middle age : a comparative study of Americans Jew, Indians and Indonesians. Data presents at the Congress 1990. Abstract No. 201
29. Iosif CS, Bekassy Z, Prevalence of genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63(3): 257-60
30. Vesi E. The prevalence of urogenital symptoms of estrogen deficiency. In : von Schoultz B editor. *Urogenital Ageing*. New York: Parthenon Publishing Group, 1994:31-50
31. McCoy NL. Survey research on the menopause and womens sexuality. In: Berg G, Hammar M editors. *The Modern Management of the Menopause*. New York: Parthenon Publishing Group, 1994: 571-88
32. Boulet M, Samil RS, Liu CH, et al. Menopause in the Far East. Data presented at the Congress. 1990. Abstracts No. 012-020
33. Holte A. Prevalence of climacteric complaints in a representative sample of middle-aged women in Oslo, Norway. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1991; 12:303-17
34. Tataryn IV, Meldrum DR, Frumar AM. The hormonal and thermoregulatory changes in postmenopausal hot flashes. In : Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications. 4th International Symposium on the Pharmacology of Thermoregulation. Oxford, 1979: 202-7
35. Meldrum DR, Shamonki IM, Frumer AM, Tataryn TV, Chang RJ, Judd HL. Elevation of skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flashes: standardization of the techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1979 Nov 15; 135(6): 713-7
36. Walsh B, Schiff I. Vasomotor flushes. In : Flint M, Kronenberg F, Utian W, eds. *Multidisciplinary Perspectives on Menopause*. New York: New York Academy of Sciences, 1990:346-56
37. Erlik Y, Tataryn IV, Medrum DR, Lomax P, Bojorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flashes. *JAMA* 1981 May 1; 245(17): 1741-4

38. Kronenberg F, Cote LJ, Linkie DM, Dyrenfurth I, Diwney JA. Menopausal hot flushes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. *Maturitas* 1984 Jul; 6(1): 31-43
39. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes : a disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1980 Jul;2(2): 101-7
40. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes : a review. *Canad J Physiol Pharmacol* 1987 Jun; 65(6): 1312-24
41. Ravnkar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990 Apr; 74(4) : 3S-8S
42. Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* : 2472 Merck, Sharpe & Dohme Research Laboratories. Rahway, New Jersey, 1987.
43. Beattie CW, Rodgers CH, Soyka LF. Influence of ovariectomy and ovarian steroids on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity in the rat. *Endocrinology* 1972 Jul;91(1):276-9
44. Luine VN, McEwen BS. Effect of estradiol on turnover of type A monoamine oxidase in brain. *J Neurochem* 1977 Jun;28(6): 1221-7
45. Paul SM, Axelrod J, Saavedra JM, Skolnick P. Estrogen-induced efflux of endogenous catecholamines from the hypothalamus in vitro. *Brain Res* 1979 Dec 14;178(2-3): 499-505
46. Nixon RL, Jamowsky DS, David JM. Effects of Progesterone, estradiol and testosterone on the uptake and metabolism of ³H-norepinephrine, ³H-dopamine, and ³H-serotonin in rat synaptosomes. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1974 Jan;7(1):233-6
47. Johnson AE, Nock B, McEwen B, Feder HH. Estradiol modulation of alpha-noradrenergic receptors in the guinea pig brain assessed by tritium-sensitive film autoradiography. *Brain Res* 1985 Jul 10; 336(1): 153-7
48. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: Double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974 Mar 9; 1(905):409-12
49. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Canad Med Assoc J* 1980 Jul 5; 123(1): 23-6
50. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double-blind study to evaluate the effect of methyl dopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jun; 58(6):1158-60
51. Jones KP, Ravnkar V, Schiff I. A preliminary evaluation of the effect of lofexidine on vasomotor flushes in post-menopausal women. *Maturitas* 1985 Jul;7(2):135-9
52. Haas S, Walsh B, Evans S, Krache M, Ravnkar V, Schiff I. The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six - week period. *Obstet Gynecol* 1988 May; 71(5): 671-6
53. Kronenberg F. Hot flashes: Epidemiology and physiology. In : Flint M, Kronenberg F, editors. *Multidisciplinary Perspectives on Menopause*. New York: New York Academy of Sciences, 1990: 52-86

54. Yen SS. The biology of menopause. *J Reprod Med* 1977 Jun; 18(6): 287-96
55. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 Feb;36(2):207-14
56. Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD, Castaldo TW, Hammond DL, Siiteri PK, Judd HL. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Mar; 52(3): 404-8
57. Ravnkar V, Elkin-Hirsch K, Schiff I, Ryan KJ, Tulchinsky D. Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1984 Jun; 41(6):881-7
58. Meldrum DR, Erlik Y, Lu JKH, Judd HL. Objectively recorded hot flushes in patient with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Apr; 52(4): 684-7
59. Gambone J, Meldrum DR, Laufer L, Chang RJ, Lu JKH, Judd HL. Further delineation of hypothalamic dysfunction responsible for menopausal hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Dec; 59(6): 1097-102
60. Samsioe G. Estrogen, urogenital symptoms of deficiency and the rationale for low-dose therapy. In : von Schoultz B, ed. *Urogenital ageing*. New York: Parthenon Publishing Group, 1994: 51-8
61. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Dec; 141(7): 817-20
62. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol* 1993 May; 72(4): 286-91
63. Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellstrom D. An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. *Maturitas* 1990 Apr; 12(1): 51-60
64. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 153 Suppl : 7-31
65. Tatarzyn IV, Lomax P, Meldrum DR, Bajorek JG, Chesack W, Judd HL. Objective techniques for the assessment of hot flashes. *Obstet Gynecol* 1981 Mar; 57(3): 340-4
66. Schiff I, Regestein Q, Tulchinsky D, Ryan KJ. Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women. *JAMA* 1979 Nov 30; 242(22): 2405-7
67. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the postmenopausal syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1977 Apr; 4(1): 31-47
68. Steingold KA, Laufer AL, Chetkowski RJ, DeFazio JD, Matt DW, Meldrum DR, Judd HL. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 Oct; 61(4): 627-32
69. Panyakhamlerd K, Limpaphayom K, Taechakraichana N. The effect of hormonal replacement therapy and placebo in the treatment of menopausal symptoms. Submitting for publication in 1995
70. Morrison JC, Martin DC, Blair RA, Anderson GD, Kincheloe BW, Bates GW, Hendrix JW, Rivlin ME, Forman EK, Propst MG,

- Needham R. The use of medroxy progesterone acetate for relief of climacteric symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Sep 1; 138(1): 99-104
71. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980 Sep 26; 244(13): 1443-5
72. Albrecht BH, Schiff I, Tulchinsky D, Ryan KJ. Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Mar 15; 139(6): 631-5
73. Erlik Y, Meldrum DR, Legasse LD, Judd HL. Effect of megestrol acetate on flushing and bone metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1981 Aug; 3(2): 167-72
74. Laufer LB, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982 Nov; 60(5): 483-6
75. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double-blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jun; 58(6):1158-60
76. Jones KP, Ravnkar V, Schiff I. A preliminary evaluation of the effect of lofexidine on vasomotor flushes in post-menopausal women. Effect of tofexidine on vasomotor flushes. *Maturitas* 1985 Jul; 7(2):135-9
77. Leberherz TB, French LT. Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome. A double-blind evaluation of an autonomic system stabilizer. *Obstet Gynecol* 1969 Jul; 33(6):795-9
78. Mandel FP, Geola FI, Meldrum DR, Lu JH, Eggena P, Sanbhi MP, Hershman JM, Judd HL. Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Jul; 57(1): 133-9
79. Dyer GI, Young O, Townsend P, Collins WP, Whitehead MI, Jelowitz J. Dose-related changes in vaginal cytology after tropical conjugated equine estrogens. *Br Med J* 1982 Mar 13; 284(6318): 789
80. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic C, Haspels AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories : clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 1980 Dec; 2(4): 275-82
81. Smith P. Clinical experience with an estradiol vaginal ring. In : von Schoultz B, ed. *Urogenital ageing*. New York: Parthenon Publishing Group, 1994:67-76