

TOOLS



האגודה הישראלית לגיל המעבר
THE ISRAELI MENOPAUSE SOCIETY





תוכן

4	תרומבוזיס וטיפול הורמונלי ד"ר נועה חובב
5	טיפול הורמונלי ועישון ד"ר רותי באר
6	CBT לגיל המעבר ד"ר רומי אנגל
8	אוטורגסטן סקירה ד"ר גדעון קופרניק
10	אמצעי מניעה בפרימנופאזה ד"ר עמוס בר
12	אנדומטריוזיס ומנופאזה ד"ר ירדנה משיח
14	גיל המעבר בטרנסג'נדרים ד"ר איריס יעיש
16	היענות לטיפול הורמונלי ד"ר יוסי מאי
18	הורמונים זהים ביולוגית ד"ר איריס יעיש
20	הפרעות שינה בגיל המעבר פרופ' אמנון בז'יז'ינסקי
23	טיפול טראנסדרמלי ד"ר גדעון קופרניק
26	GSM והטיפול ד"ר מורן שויקה רבאו
28	טיפול הורמונלי וסרטן שד ד"ר אבי בן שטרית
32	BRCA ושיחה לפני ניתוח ד"ר רותי באר
34	טיפול הורמונלי וההשפעה על הלב וכלי הדם ד"ר צבי זהבי
37	פרוגרסטרון פרופ' איתן פאר
40	גיל המעבר ובלוטת התריס ד"ר סיגל שקלאי

חוברת זו נולדה מתוך הצורך לרכז ולהנגיש כלים מעשיים להתמודדות עם האתגרים היומיומיים בטיפול בנשים בגיל המעבר. המציאות הקלינית מלמדת אותנו כי למרות השונות הרבה בין המטופלות, ישנן סוגיות ליבה החוזרות על עצמן ודורשות התייחסות מקצועית ורגישה.

בחוברת תמצאו מגוון כלים פרקטיים, המבוססים על מאמרים ומקורות מידע מהימנים. הכלים מוצגים בפורמט נגיש ויישומי, במטרה לסייע לכולנו להעניק טיפול מיטבי למטופלות.

חוברת זו היא צעד ראשון בדרך - נדבך ראשון במאגר ידע מקצועי שילך ויתרחב. אנו רואים בה בסיס שיתעבה, יתעשר ויתעדכן בהמשך.

תודתנו העמוקה נתונה לכל המומחים שתרמו מזמנם ומניסיונם לכתיבת החוברת. שיתוף הידע שלכם יסייע לכולנו ובעיקר למטופלות!

בברכה

חברי הועד של האגודה הישראלית
לגיל המעבר



TOOLS FOR THR PHYSICIAN - תרומבוזיס וטיפול הורמונלי

ד"ר נועה חובב

- הסיכון האבסולוטי ל-VTE (venous thromboembolism) באישה מעל גיל 50 נמוך מאד (בין 0.5-1.7/1000 לשנה)
- תוספת הסיכון ל-VTE בנוטלות HT (טיפול הורמונלי) תלויה בדרך המתן (route of administration) ובסוג הפרוגסטרון
- תכשירי HT פומיים, ולא מלעוריים (transdermal), מעלים סיכון ל-VTE בנשים פוסטמנופאוזליות
- חסר מידע לגבי הסיכון ארוך הטווח ל-VTE בנשים עם היסטוריה של תרומבוזיס או עם תרומבופיליה הנוטלות HT, ולכן במידה ועושים אקסטרפולציה מנתונים קיימים על אוכלוסיה זו, יש לבצעה בזהירות! יש לבצע הערכת סיכון ל-VTE לכל אישה, לפני תחילת טיפול ב-HT.
- אין צורך בבירור תרומבופיליה לכל אישה לפני תחילת טיפול HT אלא אם כן:
 - א. יש סיפור משפחתי מרשים של תרומבוזיס (מספר בני משפחה דרגה ראשונה עם VTE לפני גיל 50)
 - ב. אירוע VTE בעברה
 - ג. תרומבופיליה ידועה במשפחה
- נוכחות תרומבופיליה גנטית או נרכשת (APLA) אינה מהווה התווית נגד מוחלטת לטיפול ב-HT. הטיפול במקרים אלה יהיה מלעורי בלבד. לגבי APLA – אין מידע!
- היסטוריה של VTE בעבר אינה מהווה התווית נגד מוחלטת ל-HT אך יש למצות טיפולים לא הורמונליים לפני כן, ובמידה וטיפול HT על הפרק, יש לבצע דיון ברור לגבי סיכון לעומת תועלת.
- במקרים של סיכון גבוה לאירוע חוזר של תרומבוזיס (recurrence), וטיפול ב-HT בכל זאת על הפרק, יש לבצע דיון עם המטולוג בנוגע לטיפול אנטיקואגולנטי או אנטי תרומבוטי במקביל ל-HT.
- STROKE
 - הסיכון האבסולוטי נמוך
 - הסיכון עולה כאשר טיפול פומי מוחלט מעל גיל 60
 - טיפול מלעורי אינו מוסיף סיכון.
- תפירת טיפול – E מלעורי - מינונים נמוכים ככל הניתן
MICRONIZED P או LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM

מקורות

1. BMS GUIDELINES | 2. NICE 2022 | 3. HRT IN WOMEN WITH HISTORY OF THROMBOSIS OR A THROMBO-PHILIA Post reproductive health 2023

טיפול הורמונלי ועישון

ד"ר רותי באר

האם מותר לנשים מעשנות לקבל טיפול HRT - אסטרוגן?

כן

מה היא צורת המתן?

טרנסדרמלי

מדוע?

בהתאם לסוג, משך ועוצמת הצריכה של עישון, עולה/ מתגבר חילוף החומרים הסטרואידלים בכבד ונוצרים מטבוליטים של אסטרוגן בעלי פעילות ביולוגית פחותה שפוגעים בהשפעתו המיטבית של האסטרוגן על גלי חום כמו גם על חילוף החומרים של שומנים. לעישון אספקט נוסף הניקוטין, ממרכיבי הסיגריה. הניקוטין מעלה את ייצור המטבוליט 4-הידרוכסי אסטרוגן שיכול להיות מזיק ל-DNA ובמקביל מפחית את הייצור של 2 הידרוכסי אסטרוגן שהוא בעל השפעה אנטי-מסרטנת. התוצאה בשילוב של עישון ואסטרוגן פומי היא הגברת הפעילות המסרטנת. לכן, במקרים שיש מעשנות מלינות על ירידה או אובדן היעילות הטיפולית של אסטרוגן פומי לא מומלץ לטפל בהגדלת המינונים. הגדלת המינונים של אסטרוגן עלולה לגרום לייצור מוגבר של אותם מטבוליטים רעילים. במקום זאת מומלץ לבצע מעקף של המטבוליזם הכבדי ולתת את הטיפול במתן עורי ובכך לשמר את היתרונות של האסטרוגן גם בנשים מעשנות, ולהדגיש כפי שכבר נאמר גם למנוע יצירה של מטבוליטים טוקסיים. אספקט נוסף שיש להדגיש לנשים מעשנות הוא הפגיעה בעצם, העישון מגדיל את הסיכון לפתח אוסטאופורוזיס, גם כאן לאסטרוגן הטרנסדרמלי יש השפעה מיטבית על העצם והוא יכול להפחית אוסטאופורוזיס במעשנות. יש מקום להדגיש למטופלות המעשנות שעדיין אינן במנופאוזזה כי לניקוטין השפעה טוקסית על השחלה, דבר שגורם להקדמת גיל המעבר בנשים מעשנות בממוצע של כ-2-3 שנים ולעיתים הסימפטומים יופיעו בדרגת חומרה גדולה יותר יחסית ללא מעשנות.

חשוב בניגוד לגלולות למניעת הריון, שם עישון הוא התווית נגד, לזכור שניתן לטפל בנשים מנופאוזליות ופרימנופאוזליות ב-HRT עם המלצה לטיפול דרך העור, טרנסדרמלי.



CBT לגיל המעבר

ד"ר רומי אנגל

עקרונות מרכזיים ב-CBT:

1. מחשבות משפיעות על רגשות והתנהגות: הדרך שבה אנו חושבים על סיטואציות משפיעה על התחושות והפעולות שלנו.
2. שינוי דפוסי מחשבה והתנהגות: המטפל והמטופל עובדים יחד כדי לזהות מחשבות שליליות ולפתח גישות חיוביות ומועילות יותר.
3. אקטיביות ועשייה: בנוסף לשיחות, המטופל מבצע תרגילים מעשיים בחיי היומיום כדי לשנות דפוסים.

דוגמה רלוונטית: אישה בגיל המעבר שחוה כאבי מפרקים ומצב רוח ירוד עשויה לחשוב: "אני כבר לא יכולה לעשות שום דבר כמו פעם, הכול קשה מדי." מחשבה כזו עלולה להוביל לרגשות שליליים כמו ייאוש, פחד או עצב, ובתגובה להימנעות מפעילות גופנית או חברתית.

באמצעות CBT, המטפלת יכולה:

1. לעזור לה לזהות את המחשבה הזו ולבחון את האמת שלה (למשל, האם באמת אין שום פעילות שהיא יכולה לעשות?).
 2. להחליף את המחשבה למשהו חיובי ומועיל יותר: "אולי אני לא יכולה לעשות הכול כמו פעם, אבל אני יכולה למצוא פעילויות שמתאימות לי עכשיו."
 3. לעודד אותה להתנסות בפעילויות חדשות, למשל, יוגה מותאמת או הליכה נינוחה.
- CBT מתאים לטיפול במגוון אתגרים כמו חרדה, דיכאון, הפרעות שינה, ועוד, והוא נחשב לכלי טיפולי יעיל ומוכח מדעית.

CBT וגיל המעבר

1. עידוד גישה בריאה לגיל המעבר

- שאלה מרכזית: באיזו גישה אני מגיעה לשלב הזה בחיי?
- ב-CBT נבדקים דפוסי המחשבה וההתנהגות שלך:
- האם הם תורמים להרגשה טובה או מעכבים אותך בהתמודדות?
- למשל, אישה שנוטה להזניח את הצרכים האישיים שלה כדי לדאוג לאחרים עשויה לחוות תחושת עומס ומתח.
- מטרת הטיפול: לעודד התבוננות עצמית ולפתח דפוסים שמטפחים את עצמך, למשל על ידי הגדרת גבולות בריאים וזיהוי הצרכים האישיים שלך.

2. הפחתת תסמיני גיל המעבר

- תסמינים כמו גלי חום, מצבי רוח ובעיות שינה מושפעים לעיתים קרובות ממחשבות ותחושות. **דוגמה לטכניקה מעשית:**
- זיהוי מחשבות קטסטרופליות (כמו "אני לא יכולה להתמודד עם גלי החום האלה") והחלפתן במחשבות מועילות ("זה זמני ואני יכולה להשתמש בכלים שלמדתי להתמודד עם זה").
- שילוב של טכניקות נשימה עמוקה (כגון נשימה סרעפתית) יכול לעזור להפחית סטרס ולהקל על תסמינים.

3. ניהול סטרס לשיפור הבריאות הפיזית והנפשית

- סטרס ידוע כגורם שמחמיר את תסמיני גיל המעבר. **ב-CBT:**
- נבדקות פעילויות, קשרים חברתיים וסיטואציות שמגבירים סטרס לעומת אלה שתורמים לאיזון ולרווחה.
- דוגמה מעשית: זיהוי שאירועים מסוימים (כגון ויכוחים או עודף מחויבויות) מגבירים מתח, ולמידה כיצד למזער את ההשפעה שלהם.
- בנוסף, משולבות אסטרטגיות הרפיה, כמו מיינדפולנס ופעילות גופנית מותאמת.

סיכום: CBT לגיל המעבר מספק גישה מעשית להתמודדות עם האתגרים של התקופה, תוך חיזוק ההרגשה האישית והיכולת שלך ליהנות מחיים מלאים ובריאים. מחקרים על CBT לטיפול בגיל המעבר. טיפול קוגניטיבי-התנהגותי (CBT) הוא אחת השיטות הנחקרות ביותר בתחום הטיפול הפסיכולוגי. מחקרים רבים תומכים ביעילותו להפחתת תסמינים נפוצים של גיל המעבר, כגון גלי חום, בעיות שינה, ושינויים במצב הרוח.

מחקרים תומכים:

1. יעילות הטיפול:
- CBT נמצא כמפחית משמעותית תסמינים של גלי חום ותחושת סטרס הקשורה בהם.
- שיפור באיכות השינה ובוויסות רגשי תועד במחקרים רבים.
2. נייר העמדה של (NICE 2024):
- מסמך ההנחיות של NICE ממליץ על CBT כטיפול אפקטיבי לתסמינים פיזיים ורגשיים של גיל המעבר.
- לקריאה: הנחיות NICE

קישורים נוספים לקריאה:

- מידע נוסף על CBT באתר "וומנה"
- הסבר על CBT באתר איט"ה



אוטרוגסטן - סקירה

ד"ר גדעון קופרניק

- פרוגסטרון - זהה להורמון סטרואידלי
- פרוגסטין - מולקולה סינטטית

פיתוח הפרוגסטינים היה נחוץ כי הם נמצאו יותר אפקטיביים מהפרוגסטרון הטבעי בגלל ספיגה דלה ומטבוליזם מהיר של הטבעי. הפיתוח של המיקרוניז פרוגסטרון ב-1984 הביא מולקולה עם זמינות ביולוגית יותר גבוהה ופחות תופעות לוואי מהפרוגסטינים. מיקרוניזציה פרושה יכול פרמקולוגית להכין מיקרו חלקיקים בגודל של פחות מ-10 מיקרון של פרוגסטרון שנספגים טוב ופעילים טוב. הוא ליפופילי, מגדיל הפרשת מלחי מרה ולימפה ולכן נספג בלימפה ועוקף את המעבר והמטבוליזם הכבדי. הפרוגסטרון נקשר חלש לאלבומין (80%) וחזק לגלובולין (15-20%) זמן החיים של הלא קשור קצר מאד (כ-5 דקות), לכן, יש הגיון רב לתת 2 מנות יומיות ולא מנה אחת. המטבוליזם שלו כמעט מושלם במעבר ראשון דרך הכבד ואיברים אחרים כמו האדרנל, שחלות, מוח, מערכת עיכול ועור. פרוגסטרון יכול להפוך במוח לנוירו-סטרואיד אללופרגנולון ופרגנולון. כמעט כל אברי הגוף מכילים רצפטור לפרוגסטרון, ולכן יש לו תפקיד בהומאוסטזיס של כמעט כולם. ריכוזים גבוהים יחסית של פרוגסטרון מדכאים את הביטוי של שני הרצפטורים של אסטרוגן ברירת הרחם. ריכוז הפרוגסטרון בפלזמה אחרי מתן 100 מג MP זהה בערך לריכוז בשלב הלוטאלי במחזור רגיל. הריכוז נשאר גבוה כ-2-3 שעות ויורד. לאחר 2 מנות הריכוז נמצא גבוה לפחות 24 שעות. לציין שהריכוז בתוך הרקמה יותר גבוה ונשאר יותר זמן. 2 מנות פרושן 100 בבוקר ו-200 בערב. הספיגה מאד אינדיבידואלית נטילה עם מזון משפרת ספיגה, ורמה מקסימלית עולה עם הגיל. במתן פומי יש כ-20% פרוגסטרון במחזור הדם וכ-80% כמטבוליטים אללופרגנולון ופרגנולון. אלה פועלים דרך רצפטור GABA ומקטינים מתח וחרדה, ומשפרים שינה. האפקט נצפה רק בטיפול פומי ולא וגינלי או אחר. לעומת זאת, MP פחות אפקטיבי במתן פומי מאשר במתן וגינלי או תוך שרירי. במתן וגינלי יש 50% פרוגסטרון בדם ורק 40% בערך כמטבוליטים. תוצאה היא קבלת אנדומטריום סקרטורי כנראה בגלל מעבר ראשון לרחם. הוא מראה מטבוליזם איטי יותר זמן עד לשיא הריכוז במשך הזמן מתקבלת רמה די קבועה בדם. במתן תוך שרירי מתקבל פיק אחרי 8 שעות ויכול להישאר ברמה לוטאלית עד 48 שעות.

MP משמש במצבים רבים: אבחנתי, אמנוראה ראשונית ושניונית, דימומים לא סדירים, אי ספיגה לוטאלית, PMS, PCO, פרימנופאזה ומנופאזה.

בפרי-מנופאזה מתן ציקלי יעיל גם לגלי חום, להפרעות שינה ושינויים במצב הרוח. עם פחות תופעות לא רצויות מנור-אטיסטרון. בנוסף יעיל בתיקון אנמיה על רקע דימומים לא נשלטים. מתן תוספת פרוגסטרון בצורה כרונית, בשלב הזה מיצבת את האנדומטריום. ריכוז האסטרוגן בפרי-מנופאזה הוא כאוטי וגבוה ולכן טיפול בפרוגסטרון בלבד יכול להיות יעיל יותר.

במנופאזה הוכחה יעילותו של ה MP כזהה לזו של הפרוגסטינים להגנה על רירית הרחם. מתן אסטרדיל יחד עם MP 200-300 ליום ממושך אינו משפיע על לחץ דם, ליפידים, או הומאוסטזיס של גלוקוז. מגן על רירית הרחם ויכול לשפר איכות שינה. לגבי צירוף עם אסטרוגן טרנס דרמלי, אין עדיין מחקרים RCT אבל נראה כהבטוח מכולם.



אמצעי מניעה בפרימנופאזה

ד"ר עמוס בר

מה המיוחד בקבוצת גיל זו?

תקופת הפרימנופאזה מתאפיינת ב"כאוס" הורמונלי שבין השאר מתבטא ב: שכיחות יתר של דמם ווסתי כבד בין אם על רקע הורמונלי או על רקע של הופעת שרירנים, או אדנומיוזיס.

ישנה החמרה או הופעה של PMS גם אם לא היה בעבר וישנה עליה בשכיחות של מיגרנות. המחזור הווסתי נהיה לא סדיר בין אם הוא עם מרווחים ארוכים יותר או קצרים יותר או ללא סדר.

האם הריונות מתרחשים בתקופה זו?

מדובר בנשים בגיל 45 ומעלה. הסיכוי להריון יורד אך רצוי להשתמש באמצעי מניעה עד לשנה אחרי הווסת האחרונה.

האם יש אמצעי מניעה שלא רצוי להשתמש בו בנשים בגיל זה?

לאור שכיחות גבוהה של ביוץ לא סדיר מומלץ לא להשתמש בשיטת הימים הבטוחים או באפליקציות לחיזוי הביוץ.

כמובן שאמצעי מניעה חוצצים יהיו מעולים בתקופה זו. מצד אחד הסיכוי להריון קיים, אך נמוך, מצד שני בקבוצת הגיל הזו מקפידים יותר ומשתמשים נכון באמצעים אלה ולכן יש להם אחוזי כשלון נמוכים משמעותית לעומת צעירים שאצלם יש אחוזי כשלון גבוהים.

ככל שאנו מתקרבים לגילאי ה-50 גם קוטלי זרע בלבד, או אפילו שפיכה מחוץ לגוף יכולים להוות אמצעי מניעה יעיל.

לפי ה-WHO גיל האשה לכשעצמו אינו מהווה קונטראינדיקציה לשום אמצעי מניעה בתנאי שאין שום קונטראינדיקציה לשימוש בו.

עד איזה גיל ניתן לפיכך להשתמש בגלולות משולבות. COC?

ניתן להשתמש עד גיל 50- ויש מחקרים שמדברים גם עד גיל 55 או עד כניסה לגיל מעבר המוקדם מבין השניים.

האם יש המלצה לסוג ספציפי של גלולות לנשים בקבוצת הגיל הזו?

רצוי מאד להשתמש בגלולות עם מינון אסטרודיול ולראט. מצד שני אם אשה נוטלת שנים רבות גלולה ומרצה ממנה ואינה מעוניינת לעבור לכדור אחר ניתן להשאירה תחת הטיפול לו רגילה. גם גלולות מכילות פרוגסטרון בלבד POP הן פתרון מצוין בקבוצת הגיל הזו. כמובן שבגיל הזה יש יותר סיכוי למחלות נלוות שבעטיין אסור יהיה לקחת גלולות משולבות וחייבים אנמנזה ובדיקה קפדנית לוודא שאין שום קונטראינדיקציה לשימוש.

האם יש יתרונות מיוחדים לגלולות בתקופה הזו?

כן בהחלט, נשים רבות חוות תסמיני PMS או מיגרנות בווסת ושם מתן גלולות ברצף יכול לפתור את הבעיה. הגלולות עוזרות מאד בטיפול בדמם ווסתי כבד, תופעה שמתגברת לעיתים קרובות בקבוצת הגיל הזו. חלק מהנשים מפתחות תסמינים מנופאוזלים כשעדיין יש להן מחזור ווסתי וכאן גם היתרון של הגלולות בטיפול בבעיה זו.

איך נדע מתי להפסיק שימוש בגלולות?

אחת דרכים היעילות היא להגיד לאשה לעשות הפסקה של 10 ימים בין חפיסה לחפיסה וביום ה-10 לבצע בדיקת FSH אם תצא מעל 35 נראה שאפשר להפסיק את השימוש. יש רק לזכור שבגלל ההפסקה הארוכה אין לה הגנה ראויה באותו החודש.

ומה עם התקן תוך רחמי?

התקן הוא לדעתי אמצעי המניעה הנבחר בקבוצת גיל זו מדובר באמצעי מניעה ארוך טווח בקבוצה שלא מתכננת הריון.

מה עדיף התקן הורמונאלי או נחושת?

שני ההתקנים מתאימים בקבוצת גיל זו, אך יש לזכור שהתקן נחושת מעלה את כמות הדמם הווסתי בנשים, שלפחות לחלקן יש דמם מוגבר מלכתחילה. לאור זאת לדעתי ההתקן ההורמונאלי, במיוחד המירנה, עדיפים בקבוצת הגיל הזו. מדובר בהתקן שקיבל לאחרונה בארה"ב ובאירופה (בקרוב בישראל) להיות אמצעי מניעה ל-8 שנים, ההתקן מוריד בצורה דרסטית את כמות הדמם הווסתי ובמידה והאשה נכנסת לגיל המעבר ניתן להשתמש בה כחלק הפרוגסטגני של טיפול ה-MHT.

מה לגבי נשים מעשנות?

עישון, בעיקר בנשים מעל גיל 65 יכול להגדיל סיכון לסיבוכים כמו טרומבוגנזיס, stroke וסיבוכים קרדיו-וסקולריים. משום כך ההמלצה היא להשתמש בטכניקות לא הורמונליות. יש אפשרות להשתמש בגלולות מסוג "פרוגסטרון בלבד" POP כמו סרזט שאינן מגדילות את הסיכונים.

צריך לזכור שעישון מקדים את גיל המנופאזה, מלווה בסימפטומים קשים ומוקדמים יותר, ומשפיע באופן שלילי על בריאות העצם.

לסיכום כמעט כל אמצעי המניעה יעילים בשלב הזה וחשוב להתאים לכל אשה את אמצעי המניעה שטוב עבורה. לאור ריבוי מקרי הגירושין רצוי להזכיר להן גם את מה שהן שכחו אחרי שנות נישואין מרובות בנושא הסכנה למחלות מין כולל ביצוע חיסון ל HPV אם לא עשו בעבר.



טיפול בנשים בגיל המעבר עם היסטוריה של אנדומטריוזיס

ד"ר ירדנה משיע

מבוא

אנדומטריוזיס היא מחלה כרונית התלויה באסטרוגן, המתאפיינת בנוכחות רקמה דמוית רירית רחם מחוץ לחלל הרחם. למרות הנטייה לרגרסיה טבעית לאחר הפסקת המחזור, כ-2.2% מהנשים סובלות מאנדומטריוזיס גם לאחר גיל המעבר. וישנן נשים שיאובחנו עם אנדומטריוזיס רק לאחר הכניסה למנפאזה. אתגר משמעותי בטיפול בנשים אלו הוא איזון בין הטיפול בתסמיני גיל המעבר לבין הסיכון להחמרת המחלה או להתמרה ממאירה של הרקמה האנדומטריוטית.

לעיתים יש לניתוח לכריתת רחם וטפולות מקום בטיפול בנשים הסובלות מאנדומטריוזיס, עם הכנסת נשים אלו למנפאזה כירורגית – ולעיתים למנפאזה מוקדמת – על כל השלכותיה מבחינת בריאות העצם, קרדיווסקולרית ומבחינת תסמינים.

סמיני גיל המעבר וסיכוני טיפול הורמונלי

נשים עם היסטוריה של אנדומטריוזיס חוות תסמינים כמו גלי חום, יובש בנרתיק, הפרעות שינה ושינויים במצב הרוח. טיפול הורמונלי חלופי (HRT) הוכח כמשפר את איכות החיים. בנשים שסבלו מאנדומטריוזיס קיים חשש שאסטרוגן יפעיל מחדש מוקדים אנדומטריוטיים או אף גרום להתמרה ממאירה.

המלצות לטיפול

בחירה בטיפול הורמונלי:

- עדיפות למתן טיפול הורמונלי משולב (אסטרוגן ופרוגסטרון) כדי להפחית את הסיכון להחמרת אנדומטריוזיס.
- שימוש בטיפול מבוסס טיבולון עשוי להיות אופציה בטוחה.
- יש להמנע מטיפול אסטרוגני בלבד (ללא פרוגסטרון) במיוחד לנשים עם היסטוריה של אנדומטריוזיס חמורה או מחלה שארית.
- נשים שאובחנו עם אנדומטריוזיס בעברן, צריכות לקבל ייעוץ מקיף על הסיכונים האפשריים לפני התחלת טיפול הורמונלי – השנות והתמרה סרטנית.
- לשקול שימוש במכשיר תוך רחמי מפריש פרוגסטרון (LNG-IUS) יחד עם אסטרוגן סיסטמי לטיפול בתסמיני גיל המעבר.

חלופות לטיפול הורמונלי:

- עבור נשים שאינן מתאימות לטיפול הורמונלי, ניתן לשקול טיפול ב SSRI SNRI או FEZOLINETANT לשליטה סימפטומטית.
- חרף העדר מידע מחקרי בספרות ניתן לשקול טיפול ב אסטרוגן ו SERM בנשים אלו
- מעקב אחר מטופלות:
- מעקב סדיר חשוב לזיהוי מוקדם של הישנות תסמינים או התמרה ממאירה.
- בכל מקרה של הישנות כאבים כרוניים, יש לשקול הפסקת טיפול הורמונלי וביצוע בירור.

סיכום

נשים עם היסטוריה של אנדומטריוזיס אינן צריכות להימנע מטיפול הורמונלי בגיל המעבר, אך ההחלטה חייבת להיות מותאמת אישית ומבוססת על שיקול דעת קליני, שארית מחלה וסיכון אישי. יש צורך במחקרים נוספים כדי להרחיב את הידע בנוגע לבטיחות ואפקטיביות של טיפולים שונים בקבוצת אוכלוסייה זו.

מקורות

Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21

Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2017 Jul 1;23(4):481-500.

Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):400-12.



טיפול הורמונלי בגברים טרנסג'נדרים ומנופאזזה

ד"ר איריס יעיש

מהו טיפול הורמונלי בגברים טרנסג'נדרים?

הטיפול ההורמונלי לגברים טרנסג'נדרים מתמקד במתן טסטוסטרון, שמטרתו לעודד התפתחות מאפיינים פיזיים זכריים, כגון צמיחת שיער פנים וגוף, העמקת הקול, ושינויים בהרכב הגוף, הכוללים ירידה באחוזי השומן והגדלת מסת השריר.

האם גברים טרנסג'נדרים חווים מנופאזזה?

המושג "מנופאזזה" מתייחס להפסקת המחזור החודשי אצל נשים סיסג'נדריות עקב הפסקת הפעילות השחלתית ויצור של האסטרוגן. אצל גברים טרנסג'נדרים, הפסקת המחזור מתרחשת לרוב בעקבות טיפול בטסטוסטרון, ולכן הם אינם חווים מנופאזזה במובן המסורתי. עם זאת, חלקם עשויים לחוות תסמינים דומים למנופאזזה, כמו גלי חום או שינויים במצב הרוח, בעיקר סביב התחלת הטיפול ההורמונלי או הפסקתו וכן לאחר הסרת הרחם והשחלות.

מה הגיל הממוצע שבו מתרחשת מנופאזזה בנשים סיסג'נדריות,

והאם זה רלוונטי לגברים טרנסג'נדרים?

הגיל הממוצע למנופאזזה בנשים סיסג'נדריות הוא סביב גיל 50. בגברים טרנסג'נדרים, אם לא הוסרו הרחם והשחלות, יתכן כי השחלות יפסיקו לתפקד באופן טבעי בגיל דומה, גם תחת טיפול בטסטוסטרון. עם זאת, רובם אינם חווים מחזור חודשי לאחר תחילת הטיפול ההורמונלי, ולכן חוויית "מנופאזזה" שונה לחלוטין.

מהם התסמינים הדומים למנופאזזה שגברים טרנסג'נדרים עשויים לחוות?

גברים טרנסג'נדרים עשויים לחוות:

- גלי חום
- שינויים במצב הרוח
- עייפות מוגברת
- ירידה בצפיפות העצם

כיצד ניתן להקל על תסמינים דמויי מנופאזזה?

הקפדה על טיפול הורמונלי סדיר לפי הנחיות הרופא המטפל. תוספי תזונה מתאימים (כגון ויטמין D וסידן, במקרים של סיכון לאוסטאופורוזיס). פעילות גופנית סדירה לשמירה על צפיפות העצם ובריאות כללית. ייעוץ פסיכולוגי או רגשי להתמודדות עם שינויים במצב הרוח.

האם יש סיכונים בהפסקת הטיפול ההורמונלי?

הפסקה פתאומית של טיפול הורמונלי עלולה להוביל לתסמינים דמויי מנופאזזה ואף לפגוע בצפיפות העצם ובמאזן ההורמונלי. חשוב להתייעץ עם רופא לפני כל שינוי בטיפול.

היכן ניתן לקבל מידע ותמיכה נוספים?

- אנדוקרינולוג מומחה לטיפול ברפואה מגדרית
- ארגוני תמיכה לקהילה הטרנסג'נדרית.
- קבוצות תמיכה חברתיות או פורומים מקוונים (בריאטרנס בפייסבוק)



היענות לטיפול – כיצד ניתן לשפר את ההיענות לטיפול ההורמונלי המנופאוזלי

ד"ר יוסף מאי

מבוא

היענות נמוכה לטיפול ההורמונלי המנופאוזלי היא בעיה נפוצה בין נשים המיועדות לטיפול זה. במחקר שהתפרסם ב-1995 במטוריתס על 331 נשים שטופלו בטיפול משולב של אסטרוגן ופרוגסטוגן, נמצא כי כ-15% מהמשתתפות הפסיקו את הטיפול בשנתו הראשונה, ו-9% לא מימשו את מרשמי התרופות.

פרמטרים להשפעה על היענות לטיפול

במחקר נבחנו ארבעה פרמטרים להשפעה על היענות לטיפול:

1. נוכחות פרוגסטרוגן במרשם.
2. מקור הפניית המרשם (מרופא, ממחלקה גינקולוגית בבי"ח, או מתוכנית טיפול במרכז האקדמי).
3. חומרת התסמינים.
4. צורת מתן התרופה.

מתוך ארבעה פרמטרים, רק השניים הראשונים נמצאו משפיעים באופן מובהק על היענות הנשים לטיפול ההורמונלי.

גורמים לחוסר היענות

בפרסום נוסף מ-1995 Int J Fertil Menopausal Stud בדונו מקרים בהם הרופאים הציגו יחס שלילי לטיפול ההורמונלי, ייחסו לו סיכונים קרדיווסקולריים והביעו חששות מבעיות כמו סרטן ודמם ממושך.

חשיבות החינוך

נמצא כי חינוך והסברה יעילים יכולים לשפר את היענות הנשים לטיפול. יש להדגיש את היתרונות של הטיפול מול הסיכונים, במיוחד את השפעתו על שיפור איכות החיים והמנעות ממחלות כגון אוסטיאופורוזיס.

תוצאות מחקרים נוספים

מחקר רטרוספקטיבי מיפן ב-2004 כלל 477 נשים ונמצא כי בקרב נשים שהונחו להחליט בעצמן אם להפסיק את הטיפול עם שיפור בתסמינים ולאחר 24 חודשים, שיעור הממשיכות בטיפול היה 8.7%. לעומת זאת, בקבוצה שהוסברה לה חשיבות הטיפול, שיעור הממשיכות

היה מעל 50%, וההבדל היה מובהק סטטיסטית ($P < 0.0001$).

סיכום והמלצות

1. חינוך רופאים: יש להגביר את החינוך בקרב רופאים, להתמקד ביתרונות של הטיפול המנופאוזלי ולהתמודד עם דעות קדומות המובילות לחששות.
2. הסברים מפורטים: יש לספק הסברים מפורטים למטופלות על יתרונות הטיפול, תופעות הלוואי הנפוצות ועל הקשר בין טיפול ההורמונלי למניעת תסמיני גיל המעבר ואת השפעותיו המועילות על הבריאות הכללית.
3. קשר רופא/מטופלת: יש לחזק את הקשר בין הרופא למטופלת על ידי מתן זמן למענה על שאלות והכוונה.
4. התאמת טיפול אישית: יש לקחת בחשבון את העדפות המטופלת בנוגע לצורת מתן התרופה (מדבקות, ג'ל או פומית) ולבצע התאמה של המינון וההכנה ההורמונלית.
5. מינון התחלתי: יש להתחיל את הטיפול במינון נמוך על מנת למזער תופעות לוואי ולהגביר את היענות המטופלות.

באמצעות פעולות אלו ניתן לשפר את היענות הנשים לטיפול ההורמונלי המנופאוזלי ולהשיג תוצאות רפואיות טובות יותר.



שאלות ותשובות מתומצתות בנושא הורמונים זהים ביולוגית

ד"ר איריס יעיש

מה הם הורמונים זהים ביולוגית?

הורמונים זהים ביולוגית הם הורמונים המיוצרים בתהליכים כימיים מורכבים כך שהמבנה המולקולרי שלהם זהה להורמונים הטבעיים בגוף. עם זאת, הם אינם ממקור טבעיים לחלוטין אלא נרקחים במעבדות. שני סוגים של תכשירים "זהים ביולוגית" קיימים: אלה שעברו בקורת מדוקדקת ע"י גורמים רגולטורים כמו ה-FDA, ואלה שמכין אותם רוקח בבית המרקחת ונקראים לכן, compounded hormones או "הורמונים בהכנה רוקחית". השימוש בשם "זהים ביולוגית" לתכשירים בהכנה רוקחית הוא שימוש מטעה למטרות שיווקיות, משום שרוב התכשירים המפוקחים, גם הם זהים להורמונים הטבעיים.

האם הורמונים זהים ביולוגית בטוחים יותר מהורמונים רגילים?

אין מחקרים מבוססים שמוכיחים את בטיחותם ויעילותם. הם לא עוברים פיקוח קפדני כמו תרופות המאשרות ע"י ה-FDA, ולכן יש סיכון לחוסר דיוק במינונים, זיהומים ותופעות לוואי.

למה יש נשים חושבות שהורמונים זהים ביולוגית בטוחים יותר?

נשים רבות נמשכות לטיפול זה בעקבות טענות שיווקיות מטעות שמציגות את ההורמונים כ"טבעיים" או "מותאמים אישית". בפועל, אין הוכחה מדעית שהם בטוחים יותר או יעילים יותר מהטיפולים ההורמונליים הקונבנציונליים. שיווק מוצר בהכנה רוקחית כ"זהה ביולוגית" עשוי לתת את התחושה המוטעית שהתכשיר יותר בריא, ופחות מסוכן מהתכשירים ה"מסחריים" המפוקחים.

מהן הבעיות המרכזיות בשימוש בהורמונים זהים ביולוגית?

הבעיות כוללות:

- חוסר פיקוח רגולטורי על איכות, נקיון ודיוק המינונים.
- אין שום הוכחות שתכשירים בהכנה רוקחית יותר יעילים או יותר בטוחים מהתכשירים המפוקחים.
- חוסר מחקרים קליניים מבוססים על בטיחות ויעילות.
- מינונים לא מדויקים שעלולים להוביל למינון יתר או חסר.
- אין חובה לדווח, ואין דיווחים על תופעות לוואי או סיכונים.
- דיווחים על סרטן רירית הרחם בשל חוסר התאמה במינון הפרוגסטרון.
- תופעות לוואי חמורות כמו דימומים, גודש בשדיים וזיהומים עקב חוסר פיקוח

על תהליך הייצור.

- אין דיווחים על ספיגת התכשיר, לא ברירית הרחם ולא ברקמות אחרות, מה שיכול להביא לתוצאות מסוכנות.
- לא ברור מ תפקידו ובטיחותו של החומר הנושא את ההורמון (Vehicle).
- לא ברור אם התכשירים שמוכנים במועדים שונים, זהים.
- לא מצורף נייר הוראות ואזהרות. ונתונים פרמקו-קינטיים.
- להתאמת המינון לפי רמות ההורמונים בדם, אין משמעות קלינית בגלל סיבות ביולוגיות אחדות. ההמלצה המקובלת היא התאמת המינון היא בין השאר לפי עוצמת, וסוג הסימפטומים.

מה היתרון של הורמונים המאושרים רגולטורית לעומת הורמונים זהים ביולוגית בהכנה רוקחית?

הורמונים מאושרים רגולטורית עברו מחקרים מקיפים המוכיחים את יעילותם, בטיחותם ורמת הניקיון שלהם. לעומתם, הורמונים בהכנה רוקחית אינם עוברים פיקוח מחמיר, ואין להם עדויות מדעיות חזקות התומכות בבטיחותם.

מתי בכל זאת ניתן לשקול שימוש בהורמונים זהים ביולוגית בהכנה רוקחית?

ניתן לשקול זאת רק במקרים חריגים, כגון:

- רגישות לאחד הרכיבים בתרופות המאושרות.
- חוסר תגובה לטיפולים ההורמונליים הסטנדרטיים.
- במקרים כאלה, יש לידע את המטופלת על הסיכונים וחוסר הפיקוח הקיים.

מהן ההנחיות לגבי טיפול בהורמונים זהים ביולוגית ע"פ נייר עמדה של האגודה

הבינלאומית לגיל המעבר, NAMS, BMS, NICE ואגודות אחרות. נכון ל- 2024.

ההנחיות הבינלאומיות ממליצות להימנע מטיפול זה, מכיוון שאין לו פיקוח רגולטורי, אין סטנדרטיזציה של המינונים, והבטיחות והיעילות שלו לא נבדקו כמו בתרופות המאושרות. ההמלצה היא להשתמש אך ורק בהורמונים המאושרים רגולטורית ובעלי בקרה רפואית קפדני

מהם הצדדים האתיים והמשפטיים של התכשירים בהכנה רוקחית?

חובה לידע את המטופלת שהיעילות והסיכונים לא ידועים. כלומר במתן תכשיר כזה אין הרופא מודע לסיכונים וליעילות האמיתיים. חובה לידע את המטופלת שקיימים תכשירים מפוקחים לאותן התלונות שיעילותן ובטיחותן הוכחו מדעית.



הפרעות שינה בגיל המעבר

פרופ' אמנון בז'ינסקי

אנו מעבירים כשליש מחיינו במצב של שינה. לכן, כל שינוי אפילו קטן במשך השינה או איכותה יכול לגרום לפגיעה באיכות החיים ואף בבריאות. קשיים בהירדמות או שינה שאינה רצופה היא תופעה נפוצה. בנשים, שכיחות הפרעות השינה גבוהה מאשר בגברים, במיוחד בתקופת גיל-המעבר ואף בגיל השלישי. לשינה רציפה יש חשיבות רבה בשמירה על ערנות במהלך היום. יקיצות מרובות במהלך הלילה עלולות לגרום לעצבות, לדכדוך, חוסר ריכוז ואפילו לפגיעה במערכת החיסון ועליה בסיכון לתחלואת לב, כלי-דם וסכרת. ישנם מגוון טיפולים, התנהגותיים ותרופתיים, המסייעים לנשים בגיל-המעבר בהירדמות ושמירה על שינה רציפה.

מדוע חשובים משך השינה ואיכותה?

כולנו יודעים כי חוסר שעות שינה או שינה לא רציפה גורמים לעייפות וישנוניות ביום שלמחרת. אולם מסתבר כי הפרעות השינה כרוכות גם בנטייה לדכדוך, חוסר ריכוז ועצבנות. יתרה מזו, חוסר השינה נמצא גם קשור לתפקוד לקוי של מערכת הלב וכלי הדם, הפרעות במנגנון הרעב (בד"כ תיאבון מוגבר ועלייה במשקל), תנגודת לאינסולין, ותפקוד לקוי של מערכת החיסון. ההמלצה לבני אדם בוגרים היא לישון 7 שעות בלילה. נמצא כי משך שינה שאינו תקין (פחות מ 5 שעות בלילה או יותר מ 9 שעות) כרוך בעליה משמעותית בתחלואה קרדיו-וסקולרית, שבץ מוחי, וסוכרת. בנוסף למשך השינה גם לרצף שינה יש חשיבות. אישה הישנה מספר שעות מספיק אך שנתה מקוטעת, תחוש בבוקר עייפות וירידה תפקודית לעומת אישה הישנה אותו מספר שעות אך ברצף.

מה הם סוגי הפרעות השינה?

שתי הפרעות השינה השכיחות ביותר הן "נדודי שינה" ו"דום נשימה בשינה". נדודי שינה זה מצב של קושי שינה שגורם לעייפות ותפקוד לקוי במהלך היום. מנדודי שינה סובלים כ-15% מכלל האוכלוסייה וניתן לראות קשר ישיר בין הגיל לבין שכיחות התופעה כאשר למעלה מ-50% מהמבוגרים בני 65 ומעלה סובלים מרמות שונות של נדודי שינה. דום נשימה בשינה, מתאפיינת בהפסקות נשימה חוזרות ונשנות במהלך הלילה. ניתן לראות קשר בין השמנת יתר לבין שכיחות תופעה זו. עם זאת, הפרעות שינה הן לא גזרת גורל וישנם פתרונות מגוונים לכלל הפרעות השינה הקיימות.

מה הקשר לנשים ולגיל-המעבר?

על פי סקר של ארגון הבריאות העולמי (WHO) שנערך בישראל ב 2007 נמצא כי השכיחות הכללית של הפרעות שינה בישראל היא 30% (59% בבני 65 ומעלה) וכי השכיחות בנשים גבוהה מזו של גברים (36% בנשים לעומת 23% בגברים). הסיבה לשכיחות הגבוהה יותר בנשים כרוכה בעובדה כי ישנן תקופות ספציפיות במעגל החיים בהן האישה מועדת יותר לקשיים בשינה. התקופות העיקריות הן הימים שלפני הופעת המחזור החודשי, הריון, ותקופת המעבר

(הפרי-מנופאזה). עם השינויים ההורמונליים בגיל המעבר יכולים להופיע תסמינים שונים (גלי חום, הזעות לילה, שינויים במצב הרוח ועוד). אחד התסמינים השכיחים בתקופה זו הוא נדודי שינה (אינסומניה). על פי סקר שנערך על ידי האגודה הישראלית לגיל המעבר בשנת 2008 נמצא כי למעלה מ 50% מהנשים בגילים 45-55 סבלו או סובלות מהפרעות שינה.

איך מתמודדים עם הפרעות השינה בגיל-המעבר?

הטיפול בהפרעות השינה מתחיל בדרך כלל בניסיון לברר מהם הגורמים להפרעת השינה. כאשר אפשרי לטפל בגורם, פעמים רבות השינה משתפרת במקביל. בגיל המעבר בהחלט ייתכן כי הפרעות השינה כרוכות בהופעה לילית של תסמינים כגון גלי-חום הזעות ודפיקות-לב. במקרים אלו נמצא כי טיפול הורמונלי חליפי יעיל מאוד בהקלת התסמינים ושיפור משמעותי ברצף השינה ואיכותה. לעיתים, הפרעות השינה מופיעות עם תחילת גיל המעבר גם ללא קשר לתסמינים. גם במקרים אלו מסתבר כי טיפול הורמונלי יכול לשפר את איכות השינה. אולם, לעיתים לא נמצא גורם ברור כזה, או שטיפול בו איננו מספק, וישנו צורך להוסיף טיפולים אחרים. כמו בתחומי רפואה רבים גם בטיפול בהפרעות שינה בגיל-המעבר נהוג ללכת מהקל אל הכבד יותר. ההמלצה הראשונית היא להקפיד על הרגלי שינה נכונים (היגיינת שינה). היגיינת שינה נכונה כוללת בעיקר הקפדה על זמני שינה והתעוררות קבועים, שמירה על תנאים סביבתיים מתאימים (טמפרטורה, תאורה, אוויר וכדומה), והימנעות מאכילה ושתיית קפאין ואלכוהול לפני השינה. ניתן גם לשלב בהיגיינת השינה שיטות הרפיה שונות כגון, CBT ביופידבק, דמיון מודרך, מיינדפולנס, מדיטציה, ויוגה.

במידה והקפדה על היגיינת השינה אינה פותרת את הבעיה מומלץ לנסות טיפול בהורמון השינה מלטונין. עם התקדמות הגיל חלה ירידה הדרגתית בהפרשת המלטונין מבלוטת האצטרובל (גם בגברים). בשל כך, אחת מצורות הטיפול בהפרעת השינה בגיל-המעבר היא באמצעות טיפול במלטונין. סירקדין הוא מלטונין בשחרור מושהה (תוצרת חברת נעורים המשווק ע"י חברת טבע), המחקה את הפרשת המלטונין הטבעי ומשחזר את מעגל השינה והערות. סירקדין לא מפריע לארכיטקטורת השינה ולכן התחושה בבוקר היא של שינה טובה. זמן נטילת הסירקדין הוא כחצי שעה לפני השינה, ודרושים כ-4 שבועות עד לקבלת אפקט משמעותי בעזרה בהפרעות השינה. סירקדין קיים בהתוויה לנשים מעל גיל 55, אך אין ספק שגם נשים בתקופת המעבר בגילים צעירים יותר יכולות להיעזר בתרופה זו.

אם הטיפול במלטונין אינו נותן מענה מספק ניתן, בהנחית רופא/ת המשפחה או רופא/ת הנשים, לעבור לטיפול תרופתי בתרופות מקבוצת הבנזודיאזפינים או הנון-בנזודיאזפינים. תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים הינן תרופות מיישנות, אך עלולות להפחית מעומק השינה, וגם לגרום לתופעות לוואי כגון תחושת נמנום ביום שלמחרת. לעומת זאת, התרופות החדשות יותר מקבוצת הנון-בנזודיאזפינים (המכונה קבוצה Z) הינן סלקטיביות יותר ופועלות ישירות על אזור מרכז השינה במוח, ובניגוד לתרופות מהדור ישן, הן משמרות את כל שלבי השינה ומעניקות שינה עמוקה ורציפה עם פחות תופעות לוואי. קיים גם כדור שינה חדש יחסית המכיל זולפידים (אמביאן) בשחרור מהיר (בשכבה החיצונית) ושחרור איטי (בשכבה הפנימית). תכשיר זה נותן מענה בכדור אחד לשני התסמינים העיקריים של הסובלים מנדודי שינה, קושי להירדם



טיפול פומי וטיפול טרנס דרמלי

ד"ר גדעון קופרניק

דרך העור:

הספיגה ישירה: ההורמון מגיע לדם מבלי לעבור את הכבד והמעיים, ולא עובר מטבוליזם. לכן אין צורך במינון גבוה כדי לקבל אפקט תרפויטי. המינון בטיפול עורי הוא כ-50 מקג לעומת 1-2 מג במתן פומי.

מופחתת השפעת המעי על התכשיר כמו אוכל, ספיגה, שינויים דיורנליים.

אין כמעט השפעה על יצור חלבונים בכבד כמו סמני דלקת, סמני קואגולציה ופיברינוליזה, וחלבונים קושרי סטרואידים ומערכת הרנין/אנגיוטנזין.

לכן לא מגדיל סיכון במצבי סיכון טרומבוגניים.

אין השפעה על רמת SHBG ולכן אין עליה בקישור בפלזמה וירידה בהורמון החופשי גם של אסטרדיול וגם טסטוסטרון - לא משפיע לרעה על הליבידו.

אבל גם פחות השפעה חיובית על ההגנה הקרדיו-וסקולרית דרך ההשפעה על הליפידים נשמרת רמה יציבה וניתן לדייק יותר את הרמה בדם.

היחס בין E2/E1 הוא יותר לטובת E2 כ-1:5

אין תופעות לוואי ממערכת העיכול, כמו בחילות, והקאות.

הפעילות תלויה בחדירות של העור שתלויה בתכונות הליפופיליות והידרופיליות של התכשיר. גבוה בפרוגסטרון ואסטרון. בינוני לאסטרדיול ונמוך לאסטריול וקורטיזול. החדירות נמצאת ביחס הפוך למס קבוצות ההידרוכסי.

יש וריאביליות רבה בספיגה העורית, עד 30% מראים רמות נמוכות במדבקה 50

חזרה ל'baseline' אחרי 24 שעות' מהורדת המדבקה

הריכוז גבוה יותר בערב ונמוך בבוקר. בערב זרימת הדם בדרמיס יותר מהירה.

המדבקה מטריקס מורכבת מחומר שמפוזר שווה בכל המדבקה וכך גם האסטרדיול. לכן חיתוך מצדק לשינוי מינון.

הרמות בדם במינונים השונים:

- מדבקה 25 pg/ml 30-45
- מדבקה 50 pg/ml 40-80
- מדבקה 100 pg/ml 90-140

במתן ג'ל יש ספיגה מהירה עד שהג'ל מתייבש 10% נספג לפני ההתייבשות.

הספיגה תלויה בעובי השכבה ולכן יתכנו שינויים. מגיע לרמה של סרגל שלם 100-120 אחרי כ-3-5 ימים. יש יותר אסטרון כ-10-30%.

השיא הריכוז היומי מגיע אחרי 6 שעות.

פומי: לאחר ספיגה ראשונית, התכשיר עובר דרך המערכת הפורטלית לכבד ולמרה. ברובו

וקושי לשמור על רציפות השינה. ישנן גם תרופות שאינן במישרין תרופות שינה אך עשויות לשפר את השינה במנגנונים שונים כגון נוגדי דכאון, נוגדי חרדה, או נוגדי פרוכוסים. אומנם, לכלל תרופות השינה ישנן תופעות לוואי די דומות, אך אם נוטלים את המינון המומלץ הדבר קורה בשכיחות נמוכה יחסית ובמרבית המקרים תופעות הלוואי פוחתות לאחר הסתגלות לתרופה. יש להיוועץ עם רופא/ת המשפחה או רופא/ת הנשים לפני תחילת טיפול, על מנת להתאים טיפול שיהיה מיטבי עבור האישה הסובלת. מומלץ שלא להעלות מינונים של תרופות שינה ואם תרופה אחת לא עוזרת עדיף לשלב בין תרופות מאשר להעלות מינון של תרופה בודדת. ראוי לציין כי אם האישה מתארת כי היא ישנה היטב אך בכל זאת עייפה במשך היום ומתקשה לתפקד יש מקום לביצוע בדיקת שינה (במעבדת שינה) על מנת להבין מה פוגע באיכות שנתה. הגורם השכיח ביותר הינו דום נשימה בשינה. במקרה כזה הטיפולים העיקריים יהיו בדיקת רופא א.א.ג. לזיהוי חסימה אפשרית והסרתה לפי הצורך וירידה במשקל (עודף משקל הינו הגורם השכיח ביותר לדום נשימה חסימתי בשינה).

לילה טוב!



עובר שם מטבוליזם בעיקר לאסטרוֹן או אסטרוֹן סולפט עם יחס E2/E1 פחות פיזיולוגי 1:1./
 כתוצאה מכך נמצאה עליה בסמני דלקת, חלבוני קרישה, SHBG. האחרון קושר אסטרוֹדיוֹל
 וטסטוסטרוֹן ועליה בריכוזו מורידה משמעותית את רמת ההורמונים החופשיים – הפעילים.
 לעיתים עם השפעה על הליבידו.
 למתן דרך הפה השפעה משמעותית על סינדרום המטבולי עם שיפור משמעותי ברמת
 LDL, HDL, אבל עליה ב TG ולכן השפעה משמעותית בהגנה הראשונית על מערכת קרדיו-
 וסקולרית.

סיכום

פומי

יתרונות: נוחות בשימוש

ספיגה אמינה לרוב המטופלות

מעורב ברוב המחקרים עד היום

הפיקר במהירות

חסרונות: עליה בסיכון ל DVT ואבנים בכיס המרה

עליה ב TBG שדורש מעקב אחרי נוטלות תכשירי טירואיד

עליה לעיתים משמעותית של טריגליצרידים

עליה ב SHBG שמקטינה אסטרוֹדיוֹל וטסטוסטרוֹן חופשי – ירידה בליבידו

יחס אסטרוֹן/אסטרוֹדיוֹל לא פיזיולוגי 1:1-, הרמה הגבוהה יחסית של אסטרוֹן

(אסטרוֹגן חלש – 4% מפעילות אסטרוֹדיוֹל) דורשת מתן מינון גבוה.

טרנס דרמלי

יתרונות: נמצע המעבר במעי ומעבר ראשון בכבד

אין שינוי ב TBG, אין השפעה על גורמי קרישה כבדיים

אין עליה בסיכון ל DVT במינונים סטנדרטיים

נוחות – החלפת מדבקה פעם/מים בשבוע

אין אפקט על שומני הדם

חסרונות: גרוי עורי, נדירה תגובה אלרגית בעור, נדיר גרוי עם ג'ל

אפשרות של ספיגה לא טובה, לא אחידה, ושונה באתרים שונים

מגוון קטן של תכשירים

מתי נבחר טיפול טרנס דרמלי

• סיכון ל VTE- סיפור אנמנסטי מתאים, קרובים דרגה ראשונה עם סיפור מתאים. BMI מעל 30, מעשנת.

• TD נותן רמה קבועה עם אפקט תרפויטי קבוע

- בתכשירים ה TD הקיימים ניתן להתאים מינון בצורה מדויקת הרבה יותר מכדור או 1/2 כדור.
- לא מגיבה טוב לטיפול פומי.
- סיפור של מיגרנות.
- סיפור של אבני כיס מרה.
- אי סבילות ללקטוז.
- הפרעות ספיגה, אחרי קיצור קיבה, כאשר יש סיכון לתופעות גסטרו.
- נטילת תרופות שמפעילות אנזימי כבד.
- אם קיימת ירידה בליבידו כחלק משמעותי מהתלונות.
- בנטילת תרופות אנטי-קונבולסטיות יש עליה בפירוק אסטרוֹגן בכבד. לכן: או לעלות במינון או לעבור לטרנס-דרמלי.
- טיפול פומי מגדיל (thyroxin binding globulin) TBD וצריך לעלות במינון התירוכסין. לא מתרחש ב TD.
- אלכחול מעכב פירוק אסטרוֹגן עם עליה במינון האפקטיבי עד פי 3. להתחשב או לעבור ל-TD.
- נשים סימפטומטיות מעל גיל 60.
- להיזהר בפני מעבר לילדים - דווח.
- יש מחקרים שהראו סיכון יותר קטן ל Strok בעיקר במינון נמוך



GSM - התסמונת הגנטיאורנירית

ד"ר מורן שויקה רבאו

הקדמה:

מה זה GSM

GSM הוא מצב כרוני ומתקדם הנגרם מחוסר אסטרוגן, בעיקר לאחר גיל המעבר. בעבר הוא נקרא "אטרופיה נרתיקית" (VVA). הוא פוגע בכל רקמות מערכת השתן והמין (נרתיק, שלפוחית השתן, שופכה וולבה) ומתבטא לעתים קרובות בסימפטומים לא ספציפיים, מה שיכול להוביל לאבחון מאוחר שיחות משוערת - מעל 50% מהנשים במנופאוזת, מעל 70% אחרי 3 שנים מהמנופאוזת

אטיולוגיה:

- ירידה באסטרוגן מובילה לירידה בייצור הגליקוגן בנרתיק, ולעליה ברמת PH.
- הדקקות רירית הנרתיק על רקע הירידה בקולגן מובילה לירידה באלסטיות הנרתיק, ירידה בשימון הנרתיק ולכאבים.

סימפטומים:

- יובש בנרתיק, גירוד, צריבה, אי נוחות וגינלית, וכאב בזמן קיום יחסי מין.
- תכיפות במתן שתן, דחיפות ודלקות חוזרות.
- לא כמו רוב הסימפטומים המנופאוזליים, אין ב GSM הקלה עם הזמן.

סימנים:

- דילול של רירית הנרתיק, אובדן גמישות.
- ירידה בהפרשות הנרתיק.
- נפיחות או דלקת באזור הנרתיק והולבה.

אבחון:

- בדיקה גינקולוגית חיונית לאישור האבחנה, אך לעיתים הסימנים קליניים הם מינימליים. וניתן להסתמך על אנמנזה מדוקדקת.
- הסתכלות מיקרוסקופית ישירה - ריבוי תאים פרה בזליים או תאים לבנים מרובים. ושלילת זיהומים וגינליים.
- מדידת pH: שימוש בנייר מדידת pH יכול לסייע באבחון. pH מעל 5.0 נחשב פתולוגי.
- יש לשלול מצבים אחרים כמו: ליכן סקלירוזיס, דלקות וגידולים.

מניעה:

(לא תמיד ניתן למנוע אבל ניתן למתן או לדחות את הופעת הסימפטומים)

- פעילות מינית או סטימולציה מכנית של הנרתיק מגבירה זרימת דם לנרתיק ושמירה על בריאותו.
- מניעת עישון
- מניעת שימוש בתכשירים מגרי עור כולל אבקות כביסה, פדים מבושמים וכו.
- התחלה מוקדמת של טיפול הורמונלי מקומי
- פיזיותרפיה ותפקוד רצפת האגן.
- בחוסר פעילות מינית להשתמש בגרוי נרתיקי למניעת סטנוזיס.

טיפול:

טיפול הורמונלי: אסטרוגן נרתיקי (מקומי) הוא הטיפול הנפוץ והיעיל ביותר. מינונים נמוכים מומלצים וללא צורך במעקב אנדומטריאלי. השימוש המקובל הוא שימוש יומיומי למשך שבועיים ואז פעמיים בשבוע קבוע!! בארץ יש טבליות וגינליות (וגיפם- אסטרדיול), או משחה (אובסטין- אסטריול). במקרים של אטרופיה קשה במיוחד ניתן לעלות במינון, הן בכמות והן במשך.

טיפול לא-הורמונלי: משחות לחות, סיכה, פיזיותרפיה רצפת אגן.

DHEA נרתיקי: בארץ יש תכשיר שנקרא אינטררוזה- מיועד לשימוש יומיומי.

טיפול בלייזר: אופציה נוספת להגברת גירוי הקולגן, כטיפול לא-הורמונלי- טרם הוכח מחקרית.

התגובה לטיפול: הצלחת הטיפול תלויה משמעותית בהצמדות להנחיות.

סכרת, או צניחת אברי האגן מעכבים ריפוי

טיפול הורמונלי: יובש, צריבה גירוי ודיספראוניה חולפים אחרי 4-6 שבועות.

ריפוי מלא עד חודשים

לובריקנטים: הקל מיידית, אבל ללא שיפור לטווח ארוך.

אינטררוזה (DHEA) בטיפול יומי, הקלה אחרי 6-8 שב'

לייזר: בחלק מהנשים הקלה אחרי מספר שב'. כדי לקבל אפקט מלא, יש צורך במספר

טיפולים בהפרש של מספר חודשים.

טיפים:

- חשוב להסביר למטופלות כי GSM אינו מצב טבעי בלתי נמנע, אלא מצב שניתן לאבחן ולטפל בו.
- הטיפול הוא כרוני וממושך. בהפסקת הטיפול תיתכן חזרה של הסימפטומים.
- עידוד להפסקת עישון.
- פעילות מינית סדירה תורמת לשיפור זרימת הדם לרקמות.



טיפול הורמונלי והסיכון לסרטן השד - מבט מפקח

ד"ר אבי בן שטרית 2024

אסטרוגן ידוע כגורם מסרטן, אז איך מחקרים מראים שטיפול באסטרוגן בלבד בגיל המעבר אינו מעלה סיכון לסרטן השד?

אסטרוגן בריכוז גבוה יכול לגרום לסרטן השד¹. אסטרוגן זה, הוא אנדוגני ונוצר מפעילות ארומטאז מוגברת מאוד ברקמת השד, עליה הוא משפיע². חשוב לזכור כי הפעילות המסרטנת של האסטרוגן מותנת בריכוז הגבוה ברקמה עליה הוא פועל³. האסטרוגן האקסוגני, שניתן כטיפול לתסמינים קלימקטריים, גם אם מגיע לשד, ריכוזו שם לא מגיע לרמות האסטרוגן הגבוהות הנוצרות באופן מקומי על ידי אנזים ארומטאז פעיל ביתר. האסטרוגן האקסוגני כפי שמציג מאמר ה WHI estrogen only אינו מעלה אלא אף מוריד את הסיכון לסרטן השד³.

כיצד משפיע הטיפול ההורמונלי המשולב (אסטרוגן + פרוגסטרוגן) על הסיכון לפתח סרטן השד?

טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרוגן סינטטי קשור לעלייה מסוימת בסיכון לסרטן השד⁴. טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרוגן טבעי או דיידרוגסטרוגן אינו מעלה את הסיכון לסרטן השד⁵. טיפול באסטרוגן בלבד (לנשים שעברו כריתת רחם) כאמור לעיל, אינו מעלה את הסיכון ואף עשוי להפחית במעט את הסיכון לסרטן השד³.

כיצד פרוגסטרוגן סינטטי מסרטן ומדוע פרוגסטרוגן טבעי לא מסרטן?

הפרוגסטרוגן הסינטטי דוגמת MPA, חוזר לתא ויחד עם הרצפטור שלו הם משפיעים ברמת הגרעין על ייצור מוגבר של פקטורים שברגיל מסייעים לחלוקה תקינה של התא אך כשריכוזם גבוה הם גורמים לחלוקה מהירה של התאים עד ממאירות. הפרוגסטרוגן הסינטטי NETA, מפעיל פקטורים בציטופלסמה הגורמים לפרוליפרציה מוגברת וחסמת האפופטוזיס⁶. אורך T חצי של הפרוגסטרוגן הסינטטי גבוה מאוד וכן האפיניות שלו לרצפטור גבוהה ולכן הוא משרה ייצור מוגבר של הפקטורים מחוללי החלוקה המהירה. לפרוגסטרוגן הטבעי יש T חצי קצר ואפיניות נמוכה לרצפטור, לכן פעילותו נמוכה והוא גורם ליצור אותם פקטורים, אבל בריכוז נמוך שמספיק רק לפעילות פיזיולוגית של התא ולא לחלוקה מהירה / סרטנית.

האם משך הזמן של הטיפול ההורמונלי משפיע על הסיכון לסרטן השד?

מעקב ה WHI אחר מטופלות אסטרוגן בלבד, מראה יתרון לטיפול גם במעקב אחרי 12 ו-20 שנים^{7,8}.

מחקרים (ובהם ה WHI) מראים שטיפול אסטרוגני עם פרוגסטרוגן סינטטי למשך, קצר עד 5 שנים, אינו מעלה את הסיכון לסרטן השד, אך חשיפה ממושכת יותר של אסטרוגן ופרוגסטרוגן סינטטי כן מעלה את הסיכון לסרטן השד⁴. היום, לאור השימוש המתרחב באסטרדיול בשילוב עם פרוגסטרוגן טבעי, יש נטיה להמשיך את הטיפול מעבר ל 5 ו 10 השנים המומלצים בניירות

- אין צורך בתוספת פרוגסטרוגן בטיפול וגינלי ללא טיפול ססטמי
- טיפול וגינלי יכול להיות אופציה גם לנשים לאחר סרטן השד (אך לא למי שמקבלת מעכבי ארומטאז)
- ניתן להתחיל טיפול בכל גיל ואין מגבלה לגבי זמן שימוש
- אם אין תגובה לטיפול - צריך לבחון את אופן הטיפול, ולשקול אבחנה מبدלת!
- Vaginal infections - bacterial vaginosis, Candida, Trichomonas
- Contact dermatitis/irritation from lubricants, moisturizers, soaps, condoms
- Lichen sclerosus
- Lichen planus
- Malignancy: vulvar cancer or vulvar intraepithelial neoplasm
- Paget disease
- Desquamative inflammatory vaginitis
- Trauma
- Foreign body

סיכום:

GSM הוא מצב שכיח אצל נשים בגיל המעבר, שיכול להשפיע משמעותית על איכות חייהן. גילוי מוקדם וטיפול יעיל חשובים ביותר לשיפור הסימפטומים וחי המטופלות. הטיפול מתבסס על אסטרוגן נרתיקי, אך קיימות גם אלטרנטיבות לא-הורמונליות.

מבוסס על נייר העמדה של ה-BMS בנושא GSM



מקורות

1. Yager JD et al. NEJM 2006;354:270-82
2. Purohit A. et al. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3052-3058.
3. WHI- Estrogen only JAMA 2004; 291: 1701-12.
4. WHI E + P JAMA 2002; 288: 321-33.
5. Fournier A, et al. Breast Cancer Res Treat 2008;107:103
6. Pedroza DL et al. Cancers 2020; 12: 2440
7. Anderson GL et.al. Lancet Oncol 2012 May;13(5):476-86
8. Chlebowski RT, et. al. JAMA. 2020;324(4):369-380
9. Baik S.O. Menopause, 2024; 31:363-71
10. Loizzi V. et. Al., Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 764.
11. PuChun Liet.al. European Journal of Medical Research (2024) 29:30
12. NAMS position statement: GSM. Menopause 2020; 27(9): 976-92
13. <https://ibis-risk-calculator.magview.com/10>.

העמדה השונים. מחקר המדיקר מעיד על יתרונות רבים בטיפול ממושך מעבר לגיל 65 ובמיוחד למטופלות באסטרוגן בלבד⁹.

האם נשאות מוטציה ל- $BRCA1/2$ או מוטציות אחרות עלולה להעלות את הסיכון לסרטן השד עם טיפול הורמונלי?

נשאות מוטציות אונקוגניות (BRCA או 53 Pוכו') אינה מהווה הורייית נגד לטיפול הורמונלי במנופאזה¹⁰. הסיכון לסרטן השד בנשאות מוטציה ל- $BRCA$ אינו עולה בשל טיפול הורמונלי, יש עדויות שהסיכון לסרטן שד הנובע מנשאות המוטציה יורד, בגלל שאסטרוגן יכול להקשר לפרומוטור של עותק גן ה- $BRCA$ הבריא ולהאיץ פעילותו, דבר שמהווה פיצוי על העותק השני המוטנטי, שאינו פעיל כלל¹¹.

האם טיפול הורמונלי נרתיקי בטוח מבחינת הסיכון לסרטן השד?

טיפול באסטרוגן מקומי לנרתיק משפיע מקומית ואינו מעלה סיכון לסרטן השד. הטיפול המקומי מותר גם למחלימות מסרטן השד¹².

באיזו תדירות יש לעבור בדיקות לגילוי סרטן השד אם מטופלת נוטלת טיפול הורמונלי?

נשים הנוטלות טיפול הורמונלי צריכות לעבור ממוגרפיה ו-US שד באופן קבוע (פעם בשנה). מומלץ לשלב גם בדיקת שד ידנית על ידי כירורג אחת לשנה, בהפרש פאזה של חצי שנה. ייתכן שיומלץ מעקב שד ב-MRI, למטופלת בסיכון גבוה לפתח סרטן שד (גם בלי קשר לטיפול ההורמונלי).

האם יש חלופות לא הורמונליות לטיפול במנופאזה שאינן מעלות את הסיכון לסרטן השד?

חלופות לא הורמונליות כוללות שינוי באורח החיים, תוספי תזונה (כגון קוהוש שחור או פייטואסטרוגנים) תרופות כמו SSRIs, גאבאפנטין או קלונידין לטיפול בגלי חום. סימידונה (ריכוז של החומר הפעיל בקוהוש השחור) וכן fezolinetant שיכולה גם לשכך גלי חום.

באילו צעדים כדאי לנקוט כדי להקטין את הסיכון הכללי לסרטן השד

במהלך הטיפול ההורמונלי?

מומלץ לשמור על משקל תקין, מומלץ לאכול תזונה מאוזנת ועשירה בפירות וירקות, לעסוק בפעילות גופנית סדירה, להפחית בצריכת האלכוהול, מומלץ להימנע מעישון וחשוב להקפיד על בדיקות שגרתיות.

האם יש דרך להעריך את הסיכון האישי של המטופלת לסרטן השד

(טרם הטיפול ההורמונלי)?

באמצעות מודל טיירר-קוזיק (The Tyrer-Cuzick calculator) ניתן להעריך את הסיכון של על בסיס גיל, BMI, טיפולים הורמונליים, היסטוריה משפחתית, גנטיקה והרגלים אישיים¹³.



הנחיות לרופא המשפחה למטופלת לפני כריתת שחלות מתפקדות על רקע BRCA (בעיקר אם הן צעירות מתחת לגיל 40)

ד"ר רוני בארוד* ג'דעון קופרניק

לפי הנחיות NCCN

NCCN Guidelines Version 3.2024 BRCA-Pathogenic/Likely Pathogenic Variant - Positive Management

בנשאות למוטציה BRCA1 מומלץ על כריתת שחלות (RRSO) בין הגילאים 35 ל-40 שנים. בנשאות למוטציה BRCA2 מומלץ על כריתת שחלות (RRSO) בין הגילאים 40-45 שנים, אלא אם כן הגיל בעת האבחנה במשפחה מצדיק גיל מוקדם יותר לצורך שיקול של ניתוח מניעתי. כריתת שחלות מתחת לגיל 40 איננה מנופאוזה רגילה, היא כרוכה בתחלואה ותמותה מוגברים. סיבוכים שקשורים לכריתת שחלות מוקדמת: תחלואה קרדיו- ואסקולרית, אוסטאופורוזיס, עליה בתמותה, יובש בנרתיק, ירידה בליבידו, כמו גם כל שאר התסמינים של גלי חום יובש בנרתיק, פלפיטציות ועוד

על מה נשוחח לפני הניתוח?

את הסיכונים האונקולוגיים לנשאות נבדיל בין 1BRCA + 2BRCA

סוג סרטן	1BRCA סיכון לחלות עד גיל 80	BRCA2 סיכון לחלות עד גיל 80	אוכלוסייה כללית
סרטן שד-נשים	72%	55-69%	12.5%
סרטן שחלות	44%	13-29%	1.3%
סרטן רירית הרחם	פחות מ 5% מעט מוגבר	3.1%	
סרטן לבלב	Up to 5%		1.7%
סרטן שד-גברים	0.2-1.2%	2-7%	0.1%
סיכון של 20 שנה לאבחון סרטן שד שני בנשים שאובחנו בעבר עם סרטן שד	30 - 40%	חל על נשים שלא עברו כריתת שד דו-צדדית	25%
סיכון של 15 שנים לאבחון סרטן שד שני בנשים שאובחנו בעבר עם סרטן שד בזמן שהן היו לפני גיל המעבר	<20%	חל על נשים שלא עברו כריתת שד דו-צדדית	<20%

Source: NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, Prostate, vs. 2 2025

מה נסביר למטופלת?

1. בחירת הגיל לניתוח, נסביר שלא נמצאה אף נשאת ב BRCA 2 שחלתה בסרטן שחלה לפני גיל 45, ולכן איך סיבה לכריתה לפני גיל זה. לעומת זאת בנשאות BRCA 1 מצאו מקרים של סרטן השחלה בגיל צעיר.
2. התועלת שבכריתת שחלות ואת האפשרות של כריתת שדיים מניעתית
3. התועלת בבדיקת נשאות כוללת בארץ. נסביר את הקשר לשאר בני המשפחה הקרובים. כולל המעקב אחרי נשאים/יות צעירים/ות. ונמליץ על בדיקתם.
4. המשמעות הבריאותית של כריתת שחלות מתפקדות ואת המשמעות של העלמות הורמונלי השחלה.
5. החלק של הטיפול ההורמונלי במניעתם. הסיכוי שהסימפטומים יהיו קשים יותר, ועמידים יותר לטיפול. והאצת הזדקנות שאר אברי הגוף – מוח, לב וכלי דם, עצמות ועוד...
 - חשיבות הטיפול ההורמונלי בהקלה ומניעת התוצאות הבריאותיות של כריתת השחלות.
 - הסיכונים והתועלת שבטיפול.
 - החשיבות של התחלה מוקדמת של הטיפול ההורמונלי - סמוך ככל האפשר לניתוח הכריתה.
6. שימוש בHRT
 - איך להתחיל טיפול
 - הצורך הפרוגסטרון
 - האפשרויות הטיפוליות – מינון בינוני/גבוה. צרופים, מירנה ולשקול תוספת טסטוסטרון במידת הצורך (אנרגיה, חיוניות וליבידו)
7. האפשרות הטיפוליות של כריתת הרחם כדי למנוע צורך ותופעות לוואי פרוגסטטיביות ולמנוע אחוז קטן של סרטן רירית הרחם.
8. המשמעות של שימור פוריות, במידת הצורך.
9. היתרון בביצוע PGD.
10. מהלך הניתוח והתאוששות.
 - נסביר לאשה כי יש להתחיל את הטיפול למחרת הניתוח
 - נעדכן את האישה כי שיכול לקחת לוקח זמן להגיע לאיזון מיטבי לאחר ניתוח
11. החשיבות העצמה של הרגלי חיים בריאותיים, בעיקר במצב זה.
 - נדגיש את החשיבות של פעילות גופנית גם במניעת סרטן השד, סרטן המעי וסרטן פרוסטטה.
12. מנגנון המעקב אחרי הניתוח במרפאות השונות
 - החשיבות של המעקב הנכון
13. צד הנפשי / ריגשי של הנשאות
 - נסביר שהאישה אינה עומדת בפני מעבר לסוג של "פצצה רפואית מתקתקת", היא לא נכללת בקטגוריה אונקולוגית.
14. קשר עם מרפאת נשאות להמשך מעקב רפואי ונפשי.



טיפול הורמונלי בגיל המעבר וההשפעה על הלב וכלי הדם

ד"ר צבי זהבי

מחלות לב כליליות וכלי דם הם מהגורמים המובילים לתחלואה ותמותה בנשים לאחר גיל המעבר.

דרכי מניעה יעילות הינן:

- שמירה על משקל תקין
- פעילות גופנית
- הפסקת עישון
- שמירה ואיזון לחץ דם, סכרת ושומנים בדם.

הקשר בין טיפול הורמונלי ללב ולכלי הדם בגיל המעבר

- לאסטרוגן אפקט חיובי על כלי דם – שיפור תפקוד אנדותל, ואזודילאטטור דרך ייצור NO/ מפחית ומעכב יצירת אטרומות.
- אסטרוגן מגדיל אלסטיות ומקטין קשיחות עורקית.
- אסטרוגן משפר סינדרום מטבולי – מעלה HDL, מוריד LDL, מוריד Lpa, משפר רגישות לאינסולין ומקטין סיכון לסוכרת 2.
- אסטרוגן מקטין תהליכים דלקתיים שיכולים להזיק לכלי דם.
- אסטרוגן מתפקד כנוגד חמצון ומגן על כלי הדם והלב מרדיקלים חופשיים.

טיפול הורמונלי יכול להביא לתועלת רבה לכלי הדם וללב. התיזמון של התחלת הטיפול, בחירת התכשיר המתאים והתאמת הטיפול למטופלת הוא הבסיס לכך. האפקטים החיוביים של אסטרוגן מוחלשים ע"י פרוגסטרונים אנדרוגנים במתן פומי ופחות ע"י פרוגסטרונים כמו אוטרוגסטן ודופסטון.

יש דיווחים רבים שמעידים שלהתחלת טיפול בזמן "חלון ההזדמנויות" - שהוא גיל צעיר (>60), או עד 10 שנים מגיל המעבר. השפעה מיטבית משמעותית על המערכת, בעיקר על התפתחות התהליכים הטרשתיים. ככל שהתחלת הטיפול מוקדמת יותר כך ההשפעה על הפחתת התחלואה והתמותה הקרדיו-וסקולרית גדולה יותר.

למרות זאת, טיפול הורמונלי בנשים בגיל המעבר (MHT) אינו מותווה למניעה ראשונית ושניונית של מחלות לב וכלי דם ולא מומלץ לטפל בהורמונים אך ורק למניעת מחלות לב בגיל המעבר.

לטיפול באסטרוגן בלבד (ERT) יתרון על טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטרון (MHT) במניעת בתהליך הטרשתי, בחירה נכונה של שני ההורמונים, בעיקר סוג הפרוגסטרון היא המפתח לכך. לתכשירים שונים של אסטרוגן ופרוגסטרון השפעות שונות על כלי הדם וכן גם על דרך המתן,

בכדורים (PO) או דרך העור. לטיפול הניתן דרך עור יתרון בכך שאינו מעלה הסיכון למאורעות טרומבואמבוליים (VTE) כפי שנצפה בטיפול PO.

טיפול הורמונלי הניתן לאחר "חלון ההזדמנויות" אינו מפחית הסיכון למחלת לב וכלי דם. נהוג לחשוב שאפילו מעלה במעט את הסיכון למאורע טרומבואמבולי, שבץ מוחי ומאורע לבבי. מצד שני, לאחרונה התפרסמו מחקרים שהראו שבהסתכלות רחבה, להתחלת טפול מעבר ל"חלון הטיפולי", אמנם אין תועלת, אבל כנראה שאין נזק, לא בתחלואה ולא בתמותה. במחקר של המדיקר האמריקאי הראה בהסתכלות על מעל 10 מיליון נשים שהתחילו או המשיכו טיפול מעבר לגיל 65, לא הודגם נזק, ובהתאמה נכונה של התכשיר וצורת המתן, נמצאה אף תועלת משמעותית.

התאמת הטיפול ההורמונלי לפי הידע הקיים היום, צריך להביא בחשבון את היתרונות והסיכונים הקשורים ל: סוג האסטרוגן, סוג הפרוגסטרון, הצירוף בניהם, צורת המתן, המינון, גורמי הסיכון האישיים והמשפחתיים, הציפיות, מצבה הבריאותי של המטופלת, ולפעמים גם תוצאות של בדיקות דם והדמיה. הגורם העיקרי בניהול הטיפול ההורמונלי צריך להיות מכוון הראש ובראשונה להענות של המטופלת (compliance).

שאלות ותשובות

האם אסטרוגן טוב ללב ?

רוב העבודות בבעלי חיים ובבני אדם, אכן תומכות בכך שאסטרוגן מגן על הלב וכלי הדם באם ניתן מוקדם בחלון ההזדמנויות. קיים יתרון למתן אסטרוגן לעומת אסטרוגן+פרוגסטרון, אולם גם טיפולים משולבים מיטיבים עם המערכת הקרדיווסקולרית. בנוסף, קיימים הבדלים בין התכשירים השונים כמו גם דרך המתן, PO לעומת מתן דרך העור, כשלאחרון ייתרון בהעדר השפעה על מערכת הקרישה וכך השפעה נמוכה יותר על הסיכון לאירועים טרומבואמבוליים.

נמצא שמתן אסטרוגן מקטין את התפתחות טרשת עורקים, משפר את הסינדרום המטבולי, כל עוד הוא ניתן לפני הופעת מחלה טרשתית – בתחום חלון ההזדמנויות".

מתי אסטרוגן מסוכן ללב ?

אסטרוגן אינו יעיל בהפחתת התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית כשניתן מעבר לחלון ההזדמנויות. בשלב זה, נהוג לחשוב, וכך מופיע במספר סקירות, שהאסטרוגן אף מעלה הסיכון לארוע לבבי, שבץ מוחי וארוע טרומבואמבולי ויש לשקול יתרונות מול סיכונים בעת מתן הטיפול בשלב זה. לאחרונה מופיעים נתונים חדשים, כפי שצוינו למעלה שמטילים ספק בקביעה זו.

מה הכוונה במתן טיפול הורמונלי בזמן חלון ההזדמנויות לטיפול ?

התחלת טיפול בזמן "חלון ההזדמנויות" - מוגדר כתחילת טיפול הורמונלי בגיל צעיר, (>60) או עד 10 שנים מגיל המעבר. בתוך "חלון ההזדמנויות", ככל שמתחילים MHT בגיל צעיר



פרוגסטרון במנופאזה

רופ' איתן פאר

פרוגסטרון הינו ההורמון השחלתי הטבעי הנוצר מהגופיף הצהוב לאחר הביוץ. תפקידו הינו לאפשר השרשה וקליטה של הריון. (מכאן שמו pro-gestation) והיות ובמהלך הריון כל רקמות גוף האישה עוברות שינויים ניכרים לאפשר התפתחות הריון תקינה, חלק נכבד משינויים אלו קשורים בפעילות פרוגסטרון, תחילה מהגופיף הצהוב ובהמשך מהשלייה. פעילות הפרוגסטרון נרחבת ביותר

המוח - הרגעה, סדאציה, הרדמה, הפעלת תאי Schwann ותאים Oligodendrocyte ליצירת מיילין במוח ובעצבים פריפריים, מניעת הצטברות אסטרוציטים באזור פגיעה טראומטית של המוח ומניעת המשך הנזק ההקיפי למוח במצבים אלו.

עצם - משתתף בסינתזה של אוסטאובלסטיים ומשפר מאד מסת עצם.

שד - אחראי על ההתפתחות האלבאולים בשד והכנת השד להנקה

דיכוי ביוץ - דרך הפעלת קיספפטיין פרוגסטרון משנה קצב פולסטיליות של GnRh ומונע ביוץ נוסף לאחר שכבר היה ביוץ (רק המרכיב הפרוגסטטיבי שבגלולות מונע ביוץ ולא המרכיב האסטרוגני).

רירית רחם - מפסיק פרוליפרציה אסטרוגנית של רירית הרחם והופך אותה לרירית הפרשתית לצורך קליטת הריון. ולכן שימוש בפרוגסטרון מבחינה קלינית נפוץ ביותר במצבים של דימום רחמי מוגבר עקב עודף פעילות אסטרוגנים.

גיל מעבר - HRT - הטיפול ההורמונאלי בגיל המעבר הינו אסטרוגן. אבל מתן אסטרוגן בלבד אמנם יעזור למכלול תסמיני גיל המעבר אבל יגרום לפרוליפרציה של רירית הרחם עד כדי שינויים סרטניים. ולכן החובה להוסיף פרוגסטרון לטיפול האסטרוגני כאשר יש רחם לכל הנשים במנופאזה המטופלות אסטרוגנית.

פרוגסטרון לעומת פרוגסטיבים.

פרוגסטרון לא נספג במתן פומי. מתפרק כולו בקיבה. ולכן פותחו תכשירים מרובים באופן סינטטי על מנת לעקוף בעיה זו. וכל התכשירים הללו מכונים פרוגסטיבים.

יותר או קרוב יותר לגיל המעבר, ההשפעה המיטבית על התהליך הטרשתי ניכרת יותר. **מה התכשיר ההורמונלי המועדף להגנה על הלב?**

העדיפות היא לאלו המכילים אסטרוגן בלבד. כשקיים צורך להוסיף פרוגסטרון, יש לבחור מבין כל התכשירים את אלה המתאימים למטופלת הספציפית. בנוסף קיימים תכשירים כמו ליביאל ודואביב שאינם מכילים אסטרוגן ופרוגסטרון בשילוב הרגיל.

אם קיימים גורמי סיכון קרדיו-וסקולריים או גיל מבוגר, מומלץ להשתמש בתכשירים הניתנים דרך העור במדבקות או ג'ל, ולהשתדל לתת מינון נמוך ככל האפשר. עבודות שונות, כולל מחקרים תצפיתיים, מחקרים אקראיים כפולי סמיות, מטא-אנליזות, בעלי עוצמות שונות, מדגימות תוצאות מעורבות עם תכשירים הורמונליים שונים, אולם רובם תומכים ביתרון הבריאותי כפי שצוין, בהפחתת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, וכן בהפחתת תמותה מסיבה כל שהיא במתן MHT בטווח "חלון ההזדמנויות".

האם מותר לתת טיפול הורמונלי לאחר מאורע קרדיואלי?

ההמלצות של החברה הבריטית למנופאזה (BMS):

נשים הנוטלות HRT הסובלות מאוטם שריר הלב אינן חייבות בהכרח להפסיק אותו. אין מניעה לתת HRT לנשים שסבלו מאוטם שריר הלב ולאחר מכן זקוקות ל-MHT הסיכון הוא תלוי מינון. לכן המינון ההתחלתי חשוב, עדיף מינון התחלתי נמוך. סוג הפרוגסטון עשוי להיות חשוב, כאשר מועדף השימוש בפרוגסטוגנים שאינם אנדרוגניים. צורת המתן: מתן שאינו דרך הפה מועדף אצל אלה עם סיכון. מומלץ תוספת סטטין, שעשוי להביא יתרונות סינרגטיים נוספים. מומלץ מעקב במרפאת גיל המעבר בשיתוף מרפאה קרדיולוגית..

האם יש קשר בין גלי חום לסיכון למחלת לב וכלי דם?

כנראה שהכניסה למנופאזה היא טריגר לירידה בתפקוד וסקולרי והאצה בהזדקנות. נוכחות גלי חום נצפתה קשורה לעליה בסיכון למחלות לב אחרי 14 שנה. במחקר SWAN נמצא קשר למחלה סוב-קלינית - תפקוד אנדותל ירוד, עליה בסיכון להסתיידויות באאורטה ועובי אינטימה מדיה של האאורטה בנשים עם גלי חום לעומת נשים ללא גלי חום. גלי חום תכופים היו קשורים לשינויים בהומאוסטזיס ההמטולוגי-הקרישתי. ההגנה מנזק של רדיקלים חופשיים (סטרס חמצוני שהוא גורם סיכון קרדיואלי משמעותי Oxidative stress) תלוי בעיקר בשכיחות ועוצמת גלי החום. 2 מטה אנליזות גדולות (Muka 2016) הראו שנוכחות גלי חום קשורה לפרופיל סמנים קרדיו-וסקולריים לא תקין.



ישנם עשרות סוגים רבים של פרוגסטינים, שחלקם פותחו ממולקולת הפרוגסטרון (שלה יש 21 אטומי פחמן) ואחרים ממולקולת טסטוסטרון שלה יש רק 19 אטומי פחמן. אותם פרוגסטינים להם הורד אטום פחמן אחד מפרוגסטרון, כלומר יש להם 20 אטומי פחמן, קיבלו כולם את התוספת NOR לשמם- = NOR Radical No (למשך לבונורגסטרל, נוראטיסטרון ועוד) כמו כן בהתאם לזמן בו פותחו פרוגסטינים אלו הם מכונים דור ראשון, שני, שלישי ורביעי.

האפקט הביולוגי הייחודי של כל פרוגסטיין

פעילות מטבולית של פרוגסטינים נעשית ע"י קשירתם לקולטנים ספציפיים ברקמות השונות בהיותם מאותו מקור סטרואידלי (כולסטרול) עם פחות אטומי פחמן הרי שהם פועלים לא רק על קולטני פרוגסטרון אלא גם על קולטנים לאנדורגנים, גלוקוקורטיקואידים ומינרלוקורטיקואידים, פעילותם זה יכולה או לדכא או לעודד הפעלה של קולטנים אלו. ונמצא שלכל סוג של פרוגסטיין יכולת שונה בפעילות על אותם רצפטורים ובאופן שונה ברקמות שונים, וכן במינונים שונים על מנת להשיג אותו אפקט. משמעות הדבר - אין class effect כלומר לכל פרוגסטיין פרופיל פעילות ביולוגית שונה וספציפית רק לו.

דוגמאות

MPA - מדרוקסי פרוגסטרון אצטאט מעולה למניעת אוסטיאופורוזיס, אבל מפעיל חזק ביותר קולטני גלוקוקורטיקואידים ובעקבות כך פרוליפריציה לא מבוקרת של תאי גזע בשד ונעלה שכיחות סרטני שד.

NETA - נוראטיסטרון אצטאט- יש לו גם פעילות אסטרוגנים מועטה ולכן מבחינת עצם ממש מעולה, מבחינת שד פחות

LEVO = לבונורגסטרל- הדור השני של פרוגסטינים - הכי אפקטיבי בדיכוי פרוליפריציה אסטרוגנית של רירית הרחם (ולכן בשימוש בהתקנים הורמונאליים), והכי פחות הפעלת פקטורי קרישה

GESTOGEN - דור שלישי, שאינו מתפרק בכבד במתן פומי ולכן נספג כולו, הפרוגסטיין הנפוץ בשימוש בגלולות נגד הריון.

DROSPIRENONE - פועל כאנטי מינרלוקורטיקואיד- מוריד לחץ דם, מונע אגירת נוזלים, מגביר הפרשת סידן בשתן אבל גם אנטיאנדרוגני ומונע שיעור יתר ואקנה.

CYORITERINE ACETATE - הפרוגסטיין הפוטנטי ביותר נגד אנדרוגנים שבשימוש נרחב במצבים של שיעור יתר ואקנה (גלולות דיאנה, אנדרוקור)

פרוגסטרון טבעי

Utrogestan= micronized progesterone

את מולקולת הפרוגסטרון הטבעי, שכאמור איננה נספגת במתן פומי, העבירו תהליך שגרם לצמצום מקסימלי של גודל המולקולה (עד 10μ) בתוך קפסולה שומנית המאפשרת ספיגה

פומית וכן ספיגה נרתיקית תוך שימור ההשפעה המטבולית של פרוגסטרון.

Dydrogesterone= Duphastone

אותו מבנה מולקולרי של פרוגסטרון אבל שינוי קונפורמציה מרחבית עם שינוי מיקום קבוצות הידרוקסיליות.

כתוצאה קיבלו פרוגסטרון השונה מבחינה מטבולית מהפרוגסטרון הטבעי. למשל לא מעלה חום, לא מפחית גלי חום, לא משפיע על קיספפטיין ולכן לא מדכא ביוץ, לא משפר שינה ועוד. 2 הסוגים של "פרוגסטרון טבעי" אלו נבדקו לגבי השפעתם תוך התייחסות ספציפית לרקמת השד (מחקר E3N הצרפתי), ונמצאו כמפחיתים שכיחות סרטני שד לעומת כל יתר הפרוגסטינים שנבדקו.

ולכן הומלצו לשימוש קליני ביחד עם אסטרון בגיל המעבר במקרי של רקמת שד צפופה, נשאויות BRCA אחרי כריתת שחלות, מבנה שד פיברוגלנדולארי, סיפור משפחתי של סרטני שד ועוד

אבל מצד שני באותו מחקר מציינים שיש לפרוגסטרונים הטבעיים הללו פחות הגנה על רירית הרחם לאורך זמן, ופחות יעילות מבחינת מניעת אוסטיאופורוזיס.

לסיכום

לכל הפרוגסטינים אפקט הגנה על רירית הרחם. וזה המכנה המשותף לכולם. חובה לתת לפחות 13-14 יום טיפול מדי חודש, או קבוע מדי יום במידה ולא מעוניינים בדימום. ולכן המינונים של הפרוסטינים שבשימוש נקבעו בהתאם ליכולת שלהם למנוע היפרפלזיה של רירית הרחם. וזה נכון גם לגבי המינון של לבונורגסטרל בהתקנים הורמונאליים. אבל, ההכרה בספציפיות של פעילות הפרוגסטינים על רצפטורים שונים מפרוגסטרון, והידע על הפעילות הביולוגית הייחודית של כל פרוגסטיין (כאמור אין להם " אפקט עדר") מאפשרת בחירה מושכלת והתאמה אישית לכל אחת ואחת.



גיל המעבר, טיפול הורמונלי ובלוטת התריס - כל מה שרצית לדעת

ד"ר סיגל שקלאי

בלוטת התריס

העובדות

- קיימת חפיפה בין תסמינים של גיל המעבר להפרעה בתפקוד בלוטת התריס (תת תפקוד ותפקוד יתר), כגון:
 - הפרעות במחזור
 - שינויים במצב הרוח
 - הפרעות בשינה
 - הזעת יתר
 - דופק מואץ
 - נשירת שיער
 - יובש עורי
 - שינויים במשקל
- תת תפקוד בלוטת התריס שכיח פי 10 בנשים ושכיחותו עולה עם הגיל, כ 20-12% מהנשים מעל גיל 60 עלולות לסבול מתת תפקוד בלוטת התריס
- בתת תפקוד בלוטת התריס יתכנו הפרעות מטבוליות דומות למתרחשות במנופאזה באופן פיזיולוגי; דיסליפידמיה ועליה בסיכון למחלת כבד שומני-Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH)
- פעילות יתר של בלוטת התריס עלולה לפגוע בצפיפות העצם
- בנשים עם תת פעילות בלוטת התריס אשר נוטלות טירוקסין (= יוטירוקס, אלטרוקסין, סינטוראיד), התחלת טיפול פומי בתכשיר המכיל אסטרוגן עשוי להשפיע על מינון טירוקסין, בשל השפעת אסטרוגן על ייצור כבדי של thyroxin binding globulin.
- ביוטין בתוספי תזונה (לנשירת שיער ...) עלול לשבש תוצאות בדיקת דם לתפקודי בלוטת התריס

המלצות

באשה סימפטומטית בגיל המעבר כדאי לוודא תפקוד תקין של בלוטת התריס מומלץ להמנע מתוספי מזון המכילים ביוטין 2-3 ימים לפני ביצוע בדיקת דם לתפקודי תריס בדיסליפידמיה/ MASH כדאי לוודא תקינות תפקודי תריס.

בהערכת בריאות העצם כדאי לוודא תפקוד תקין של בלוטת התריס בנשים הנוטלות טירוקסין מומלץ לבצע תפקודי תריס 1-2 חודשים לאחר התחלת טיפול בתכשיר פומי המכיל אסטרוגן ולהתאים מינון טירוקסין לפי צורך

מקורות

EMAS position statement: Thyroid disease and menopause, Maturitas, July 2024

British thyroid foundation, thyroid and menopause

האגודה הישראלית לגיל המעבר
THE ISRAELI MENOPAUSE SOCIETY

