

# מנופאוזה פרקטית

נייר הדרכה פרקטי לטיפול בנשים בגיל המעבר

2020

דר' גדעון קופרניק , פרופ ברי קפלן, דר' נועה חובב,  
פרופ אמנון בזזינסקי, דר' גרגורי ייחילביץ

באישור ותמיכה של האגודה הישראלית לגיל המעבר

## מהיכן תגענה המטופלות :

פניה של המטופלת בגלל סימפטומים,  
כאבחנה מבודלת למצבים בריאותיים,  
"מפחדת להזדקן",  
כפניה מכוונת של המטפל, גם ללא תלונות,  
מניעת אוסטאופורוזיס והקטנת הסיכון לשברים,  
טיפול ל (Premature Ovarian insufficiency POI).

## המשתנה החשוב ביותר בטיפול בנשים במנופאזה

### היענות – Compliance

- התמודדות עם רופאים, רוקחים, חברים, קוסמטיקאיות ומקצועות נשיים אחרים.
- חילוקי דעות בין המטפלים השונים ואצל המטופלות השונות ( פרופיל אישי שונה).
- תופעות לוואי מדאיגות – גודש בשד, השמנה, דימום.... – פחדים
- תופעות לוואי מטרידות – בהמשך..
- לוגיסטיקה – נוחות הנטילה והמחיר. קומביניציה של תרופות מסבכת. עדיפות ל"שלח ושכח".
- מושגים חברתיים כמו "מינון הכי נמוך", "טבעי", חיפוש פתרונות "טבעיים",
- פחד מהתמכרות, פרופיל אישיות שונה בין המטופלות,
- GOOGLE
- תקוות של טיפול "פולרואיד" – תגובה מיידית, להביא את כל אלה בחשבון!!

לכן : לפנות גם לרגש ולא רק להגיון. זה צריך להיות שיקול מרכזי בתכנון הטיפול!!

## תאום ציפיות במפגש הראשון ( התמודדות עם ההיענות )

יצירת אמפטיה עם המטופלת: סיווג הפרופיל האישי, חיפוש אחרי הגורמים המכשילים, (דר' Google טועה ביותר מ-50% מהאבחנות!), הסבר שהטיפול הוא כרוני.

עדכון המטופלת שמנופאזה זה מצב טבעי אבל לא בריא, הזדקנות מואצת של כל אברי הגוף (לב, עצמות, מח עור..).

בטיפול נכון העלייה בסיכון לסרטן כל שהוא נמוכה, ה"אמת" האפידימיולוגית: העלייה בסיכון לסרטן השד בגלל חוסר פעילות גופנית היא בערך פי 12 מהסיכון לסרטן השד לפי הנתונים שבמחקר ה WHI. פי 10 בהשמנת יתר ופי 10 בעישון.

אמצע החיים היא תקופת שיא בחיי האישה – בבית, בעבודה, בתפקוד מקצועי ובקרירה ולכן לאיכות החיים של האישה הבודדת משמעות כבדה על כל הסובבים הקרובים והרחוקים שלה.

אין להשתמש במושג "טיפול הורמונלי" כי אין "class effect" בתכשירים.

כל המחקרים הראו ירידה בתמותה מכל הסיבות.

לכניסה לגיל המעבר שמלווה ברוב המקרים בסימפטומים מגוונים, השפעה משמעותית על הבריאות ואיכות החיים.

חלק מהסימפטומים יכולים לשמש כסימני אזהרה למצבים בריאותיים בעתיד. גלי חום + הפרעות שינה = עליה בסיכון קרדיו-וסקולרי. גלי חום + דיכאון = ירידה קוגניטיבית.

טיפול הורמונלי הינו היעיל ביותר לתסמיני גיל המעבר לא רק גלי חום אלא רוב אלה שמצוינים להלן, כולל בריאות הנרתיק.

טיפול הורמונלי יכול לשפר משמעותית את איכות החיים והתפקוד מיני.

טיפול הורמונלי "נכון" = התאמה אישית לפי הסימפטומים, הציפיות, ההיענות, האנמנזה, העדפות והציפיות האישיות.

התאמה אישית. קיימים הבדלים משמעותיים בין המטופלות במגוון הסימפטומים, בתגובה לטיפול ובתופעות הלוואי. גיל מנופאוזלי, מחלות רקע וסיפור משפחתי, גזע, מצב סוציו-אקונומי, והציפיות יכולים להסביר זאת.

לכן אין להשתמש במושג "טיפול הורמונלי" משום שאין Class effect אלא כל מצב לגופו.

בשלב זה של החיים אפילו יותר מתמיד יש להדגיש את חשיבות הקפדה על הרגלי חיים בריאים שכוללים פעילות גופנית מסודרת. הקפדה על תזונה מתאימה, הפסקת עישון במידת האפשר וירידה במשקל במידת אפשר. טיפול הורמונלי הוא חלק מהאסטרטגיה הבריאותית.

### כדאי לציין כדי לנטרל מיתוסים שליליים לגבי טיפול הורמונלי:

- בטיפול הורמונלי נכון התועלת הבריאותית מרובה עם סיכונים מינימליים.
- טיפול הורמונלי באסטרטגיה בלבד מקטין תחלואה ותמותה מסרטן השד.

- טיפול הורמונלי מקטין שכיחות סרטן המעי .
- טיפול הורמונלי מקטין סיכון לחלות בסוכרת.
- טיפול הורמונלי נכון מקטין תחלואה לבבית.
- טיפול הורמונלי מקטין תמותה.
- טיפול הורמונלי מקטין שכיחות אוסטאופורוזיס ומונע שברים.
- טיפול הורמונלי משפר משמעותית את בריאות ומבנה העור בכל הגוף , הנרתיק ושלפוחית השתן.
- הטיפול ההורמונלי משפיע על בריאות המוח ומקטין סיכון למחלת אלצהיימר.
- טיפול הורמונלי אינו גורם להשמנה , יתכן ואפילו תורם לירידה במשקל.

## אנמנזה

### אנמנזה כללית

- גורמי סיכון ל: קרדיו-וסקולר, ממאירות, קרישיות, אוסטאופורוזיס, ניתוחים (כריתת רחם או שחלות).
- נטילת תרופות- שימוש באנטי-קונוולסנטים ( טיפול פומי מגדיל פירוק אסטרופן ), תירואיד ( טיפול פומי מעלה - TBGאלכהול ( מעכב מטבוליזם של אסטרופן).
- סיפור משפחתי של מאורע קרדיו-וסקולר, ממאירות, אוסטאופורוזיס, גיל המנופאזה, טרומבופיליה.
- הרגלים-עישון, סמים.
- רגישויות.
- עבודה, עיסוקים- אורח חיים ישיבני, שינוי התנהגותי בעבודה, חוסר יכולת להתרכז, ירידה בתפוקות.
- פעילות גופנית: שעות שבועיות, סוג (ארובי, כוח/עומס ורצפת אגן)
- אופציה שעוזרת : עיסוק ובריאות הבעל.

### אנמנזה גינקולוגית

- וסת אחרונה, צורת המחזור, אם קיים.
- הגיל המנופאזלי – או באיזה שלב פרימנופאזלי נמצאת.
- אבחנה מבדלת בין PMS לבין מנופאזה.
- צורך באמצעי מניעה.

## סימפטומים

התשאול הוא גם לכיוון סימפטומים וגם לציפיות, הענות, פחדים, וגורמים מעורבים רצוי בנוכחות בן/בת זוג, להשוות לעבר הקרוב והרחוק.

שלב ראשון: להקשיב לתלונות. כמה זמן, עוצמה, ימים טובים וימים רעים (אבחנה מבדלת ל PMS), היא PMS בעבר ואיך?

שלב שני: לשאול מסודר לפי: גופני, פסיכולוגי, חברתי/עבודה, מיני.

### גופני כולל וזומוטורי

גלי חום.

הפרעות שינה.

הזעות, יום/לילה

פלפיטציות.

כאבי שרירים ופרקים

סחרחורת/ורטיגו.

שיווי משקל, נפילות.

יובש בפה/עיניים

כאב ראש/מיגרנה

שינויים בעור, נימול,

פרסטזיות.

עליה במשקל –השמנה בטנית

שינויים גסטרו –בחילות, צרבת.

מחלות חניכים-דימום, ריח, נסיגת חניכים, רגישות חניכים לחום/קור, שיניים מתנדנדות.

שינוי בחוש הטעם, במבנה הרוק – הרגשת שריפה בפה.

### פסיכולוגי

דכדוך / דיכאון, מלנכוליה.

עייפות וירידה באנרגיה.

חרדה.

ירידה ב"חיוניות", "אני לא אני".

תחושות אשמה/חרטה.

חוסר מנוחה.

"Brain fog" – חדות מחשבה

מחשבות התאבדות (?)

שינויים קוגניטיביים – זיכרון, ריכוז....

### חברתי/עבודה

יחסים בבית.

(בעל, ילדים והורים)

שינויים בעבודה:

מוטיבציה.

פרישה? קידום?

יחסים עם קולגים.

יכולת מקצועית.

ימי מחלה.

סימפטומים מפריעים.

### תפקוד מיני

הערכה כללית.

מספר אורגזמות.

עוצמת אורגזמות.

פנטזיות.

תגובה לגירוי ארוטי.

יוזמת או יוזמים עליך.

### סימפטומים וגיליים:

יובש.

צריבה.

דיספראוניה.

דלקות חוזרות בשתן.

## סיכום סימפטומים שתוארו כ evidence-based .

### סדר ההופעה כסדר השכיחות

אחרים	Menopause Rating Scale	Green Climacteric Scale
<p style="text-align: center;"><u>פיזיקליים</u></p> <p>אי סדירות במחזור , מנורגיה מיגרנות הפרעות שינה Sleep-apnea איכות שינה גרועה תנועות גפים במהלך השינה עליה במשקל שינוי בפיזור השומן לכיוון אנדרוגני – בטני כאבי גפים נפיחות במפרקים כאב או רגישות בשדיים הרגשת דקירות ו"נמלים" בעור יובש בעיניים יובש וגרד בעור שינויים בצבע העור התדקקות יובש וגרד בשיער צמיחה או נשירה של שיער צמיחת שיער בפנים דלקות בדרכי השתן מגושמות, סרבול</p>	<p style="text-align: center;"><u>פיזיקליים</u></p> <p>גלי חום והזעה אי נוחות לבבית מודעות לדפיקות לב דופק מהיר הפרעות קצב של חסר פעימה לחץ בחזה בעיות שינה קושי להירדם קושי להישאר ישנה יקיצות מרובות כאבי שרירים ומפרקים תפקוד מיני אבדן תשוקה (desire) אבדן סיפוק ירידה בפעילות מינית בעיות שתן USI קושי בהשתנה "שלפוחית רגיזה" יובש בנרתיק דיספראוניה</p>	<p style="text-align: center;"><u>פיזיקליים</u></p> <p>סחרחורת והרגשת התעלפות לחץ בראש הרדמות אובדן תחושה בידיים וברגלים כאב ראש כאבי שרירים ומפרקים קושי בנשימה גלי חום מהחזה לפנים בחילה, הזעה פלפיטציות הרגשת חום לאחר מכן. הזעות ליליות שינוי בתפקוד מיני</p>
<p style="text-align: center;"><u>פסיכולוגיים</u></p> <p>קושי בקבלת החלטות אבדן בטחון עצמי הרגשה של אובדן שליטה הופעה או החמרה של הפרעות בי-פולריות סכיזופרניה</p>	<p style="text-align: center;"><u>פסיכולוגיים</u></p> <p>מצב רוח ירוד הרגשת עצב חוסר מוטיבציה שינויים בלתי צפויים במצב הרוח רגישות יתר הרגשת מתח עצבנות ואגרסיביות מותשות פיזית ומנטלית ירידה בביצועים קשיים בזיכרון</p>	<p style="text-align: center;"><u>פסיכולוגיים</u></p> <p>הרגשת דפיקות לב במצב לחץ מתח ועצבנות הפרעות שינה הרגשת לחץ חרדה והתקפי פניקה בעיות בריכוז עייפות וירידה באנרגיה אובדן התעניינות ברוב הדברים עצבות עד דיכאון התקפי בכי ללא סיבה הרגשת רגישות יתר</p>

### רשימת סימפטומים בסיסית

הערות	שאלות				בעיות כלליות
	3	2	1	0	
					גלי חום והזעות ביום
					הזעות וגלי חום ליליים
					הפרעות שינה
					כאב ראש/מיגרנה
					עייפות
					ירידה ב"אנרגיה"
					כאב כללי (דמוי פיברומיאלגיה)
					כאבי פרקים
					כאבי שרירים
					פורמיפיקציה("נמלים מתחת לעור")
					עליה במשקל/השמנה בטנית
					נשירת שיער
					<b>בעיות נפשיות</b>
					בכי ללא סיבה
					דכאון/דכדוך (מלנכוליה)
					חוסר בטחון –אבדן ההערכה עצמית
					רגישות יתר/עצבנות
					כעס/אגרסיביות
					התקפי פניקה כולל פלפיטציות
					<b>בעיות אישיות/בעבודה</b>
					ירידה בזיכרון
					ירידה בריכוז/חדות מחשבה
					"brain fog"
					קושי בלמידה
					ירידה ביעילות בעבודה/קושי בתפקוד
					ירידה במוטיבציה בעבודה
					ירידה ברצון להתקדם/שינויים בסוג העבודה
					<b>פרופיל דימום</b>
					דימום סדיר
					אי סדר קצר (7-10 ימים)
					הכתמות
					דימום תוך כדי טיפול
					<b>תפקוד מיני</b>
					יובש בנרתיק
					דיספראוניה
					דימום אחרי קיום יחסים
					גרד/צריבה/עקצוץ וגינלי
					ירידה בעוצמת האורגזמה
					ירידה במספר האורגזמות
					ירידה בפנטזיות מיניות
					ירידה בתגובה לגרוי מיני
					ירידה ב"זמות" מינית
					<b>בעיות אורנריות</b>
					תכיפות ודחיפות ביום נוקטוריה
					דליפת שתן במאמץ

## בדיקות הכנה - לפי שיקול קליני !!

בדיקה גופנית

התרשמות קוגניטיבית ופסיכולוגית .

לד , משקל וגובה .

שדיים, תירואיד – אם אפשר.

PS (אם אפשר): ריר, דלקת, אטרופיה? סטנוזיס? כאב?

PV (אם אפשר) רחם וטפולות, טונוס רצפת האגן.

US עובי רירית הרחם. סקירת אגן, מומלץ ביותר לפני התחלת טיפול !

### מעבדה

גלוקוז Hba1c .d.o.

תפקודי כבד.

(לאבחנה מבדלת של עייפות כרונית ( B12 )

לאבחנה מבדלת של עייפות כרונית (Ferritin)

רמת מגנזיום

TSH

Lipid profile

Vit D

ברור שדיים

צפיפות עצם (מומלץ)

# הטיפול ההורמונלי

## האסטרוגנים

פרמין = האסטרוגן ששימש ב WHI (CEE- conjugated equine estrogen) מכיל תערובת של כ 10 חומרים בעלי פעילות אסטרוגנית. ועוד ברבה סטרואידים . האסטרוגן העיקרי הוא אסטרוגן – סולפט.

Synthetic estrogens: Progyluton, Qlair

Micronized 17b Estradiol: Eviana, activelle, angeliq, Estrofem 1, 2 mg, novofem , zoely, Evorel, vagifem.

Ethynil Estradiol.

## הפרוגסטטינים

### נגזרות של פרוגסטרוגן

דידרוגסטרוגן(דופסטון )

אטרוגסטן

מדרוכסי-פרוגסטרוגן-אצטט (פרוברא)

### נגזרות של טסטוסטרון

נור-אטיסטרוגן

לון-נורגסטל/נורגסטל

פרימולוט נור

### אחרים

דרוספרינון (רק באנג'ליק)

ציפרו-טרונ-אצטט

### פרוגסטרוגן תוך רחמי

מירנה : נורגסטל תוך רחמי . רשום ל 4 שנים למנופאזה ( מפריש כמות מספיקה של פרוגסטרוגן גם שנים נוספות.)

ג'נס וקיילינה במינונים יותר נמוכים עדיין לא באינדיקציה לטיפול בגיל המעבר.

## השוואת מינונים

השוואה גסה בלבד עקב הבדלי ספיגה, מטבוליזם והרמה התוך תאית שהיא הקובעת.

יש הבדלים בתוך קבוצות התכשירים לפי פוטנטיות שונה, אנדרוגניות, אפקט גלוקו-מינרלו-קורטיקואידי, זמינות ביולוגית, אפיניות שונה לרצפטור ואינטראקציה שונה עם הורמונים אנדרוגניים. נותן אופציות להקטין תופעות לוואי.

0.5 mg oral Estradiol = (?) 12.5 mcg patch = (?) 0.25 gr gel

1.0 mg oral Estradiol = 25 mcg patch = 0.5 gr gel

2 mg oral Estradiol = 50 mcg patch = 1.0 gr gel = 2 mg Estradiol-valerate

4 mg oral Estradiol = 100 mcg patch = 1.5 gr gel

אין נתונים לגבי האקוויולנטיות של פרמרין ( conjugated estrogens )

2 mg estradiol = 0.625 premarin באופן גס .

המינון המומלץ הוא הנמוך ביותר שדרוש לטפל בסימפטומים /ולהגן על העצם.

נשים צעירות, אחרי כריתת שחלות, מעשנות ואחרות זקוקות למינון התחלתי גבוה יחסית.

### הגנה לעצם:

0.5 -2 mg oral estradiol

25-5- mcg patch

1 gr gel

0.3 – 0.625 conjugated equine estrogen - premarin

## תכשירים של אסטרוגן בלבד

שם מסחרי	יצרן / יבואן	מרכיב גנרי	אופן המתן	צורת מתן	מינון	הערות
אסטרופם ESTROFEM	נובו-נורדיסק	אסטרדיול 1מג/2מג	פומי	רציף E	X1/d	
אוורל EVOREL	יאנסן פרמצטיקה	אסטרדיול 50מק	מדבקה עורית	רציף E	X2/w	
אסטרוג'ל	כ.צ.ט.	אסטרדיול 1.5מג ב2.5גר ג'ל	ג'ל לעור	רציף E	X1/d	
פרוגינובה PROGYNOVA	באייר	אסטרדיול ולראט 2מג	פומי	רציף E	X1/d	

אסטרופם: החומר הפעיל – 17 בטא אסטרדיול בצורת מיקרוניז, זהה ביולוגית לאסטרדיול הומני.

ספיגה – GI מהירה.. שיווי משקל דינמי בין צורה מצומדת ללא מצומדת.

\ פיק אחרי 6-8 שעות,  $T_{1/2} = 18$  שעות

קשור ל SHBG ( 31% ) אלבומין (61%) 1-2% חופשי.

מטבוליזם בכבד במעי ובאברי המטרה לאסטרוגן, אסטרוגן-סולפט, קטכול אסטרוגנים למחזור אנטרו-הפטי .

מופרש בשתן.

זמן מדף כ 4 שנים

מכיל לקטוז.

אכסון מתחת 25 צלזיוס, לא בקירור ולא באור.

אסטרוג'ל החומר הפעיל 17 בטא אסטרדיול. ספיגה עורית שמשתנה בין מטופלות לכן מומלץ לבדוק רמות E2 בתחילת הטיפול. מריחה בשכבה דקה ורחבה ככל האפשר. על הזרועות, ירכים וישבנים. איסור מריחה על שדיים ופנים.

מינון התחלתי 2.5 גר ג'ל , שמקביל ל 1.5 מג' אסטרדיול ניתן לשינוי לפי התגובה האישית. (הריכוז הוא 0.06% E2)

אין השפעה על מערכות רנין/אנגיוטנסין ומערכת הקרישה.

הפיק בסרום משתנה עם זמן הטיפול . אחרי מצב קבע של 3-4 ימים הפיק בין 6-9 שע'.  
 הפיק בסרום משתנה עם זמן הטיפול . אחרי מצב קבע של 3-4 ימים הפיק בין 6-9 שע'.

### תכשירים של פרוגסטרון בלבד

כתוספת לאסטרוגן רציף, או למשך 13 יום

התקן תוך רחמי ותכשירים להזרקה תוך שרירית

	לפי הנחיה רפואית	P רציף או מחזורי	פומי או וגינלי	מיקרוניידז פרוגסטרון 200 / 100 מ"ג	CTX	אוטרוגסטן UTROGESTANE
	לפי ההנחיה	P רציף או מחזורי	פומי	דידרוגסטרון 10 מ"ג	פריגו	דופסטון DUPHASTONE
	לפי ההנחיה	P רציף או מחזורי	פומי	מדרוכסי-פרוגסטרון-אצטט	פייזר	פרוברא PROVERA
	לפי ההנחיה	P רציף או מחזורי	פומי	פרוגסטרון-נור-אטיסטרון אצטט 5 מ"ג	באייר	פרימולוט נור PRIMOLUT NOR
התקן תוך רחמי P-		רציף P	תוך רחמי	לוו-נורגסטרל IUD 52 מ"ג (20 מקג ל 24 שע')	באייר	מירנה MIRENA
ליתר אנדרוגניות		P רציף או מחזורי	פומי	ציפרוטרון-אצטט 10 מ"ג ¼ כדור ליום	באייר	אנדרוקור ANDROCUR
			להזרקה I.M.	מדרוכסי-פרוגסטרון-אצטט	פייזר	דפו-פרוברא DEPO-PROVERA

				150 מ"ג כל 3 חודשים		
			להזרקה I.M.	מדרוכסי-פרוגסטרוון- אצטט 104 מ"ג כל 3 חודשים	פייזר	סיאנה SAYANA

**אטרופסטן- פרוגסטרוון מיקרוניז,**

ניתן לקחת פומי , או גינלי. בנטילה וגינלית יש פחות תופעות לוואי ודרוש מינון מעט נמוך מהפומי. ( פומי מומלץ 200 מג" ליום. וגינלי ניתן 100 כל יום או כל יומיים )

עובר מטבוליזם במוח לאלולפרגנולון - מרדים ומסחרר. לכן לקחת לפני השינה

זהה לפרוגסטרוון אנדוגני, גסטוגני ואנטי-אסטרוגני,, מעט אנטי אנדרוגני ואנטי-

אלדוסטרוני.

$T = 16$  שעות

זמן מדף 3 שנים.

דופסטון – דידרוגסטרוון, 6 דהידרו-רטרו-פרוגסטרוון. פרוגסטגן סלקטיבי.

קשור לאלבומין, שונה מפרוגסטרוון ולכן יעילות טובה להגנה על האנדומטריום במינון נמוך

יחסית,

מטבוליזם בכבד, מופרש בשתן.

$T = 14-17$  שעות של מטבוליטים פעילים. אחרי לרמה קבועה אחרי כשלושה ימים של טיפול.

פעילות קלה אנטי-מינרלוקורטיקואידית.

פרימולוט-נור – נור-אטיסטרוון

נספג דרך GI. אפקט 24 שעות.

## התקן תוך רחמי מכיל לבונוגסטורל

### החשיפה ההורמונלית בדם האישה עם התקן תוך רחמי הורמונלי לעומת גלולות המכילות לבונורגסטורל

רמת ההורמון הממוצעת בדם האישה	סוג אמצעי המניעה
56 שבועות לאחר ההתקנה: <b>פק"ג למ"ל 276</b> 4 שנים לאחר ההתקנה: <b>פק"ג למ"ל 177</b>	<b>התקן מירנה:</b> מכיל 52 מ"ג פרוגסטרון למשך 5 שנות שימוש <sup>1</sup>
7 ימים לאחר ההתקנה: <b>פק"ג למ"ל 162</b> בתום תקופת השימוש הכמות יורדת ל- <b>פק"ג למ"ל 59</b> <sup>2</sup>	<b>התקן ג'נס:</b> מכיל 13.5 מ"ג פרוגסטרון למשך שלוש שנות שימוש <sup>2</sup>
7 ימים לאחר ההתקנה: <b>פק"ג למ"ל 162</b> בתום תקופת השימוש הכמות יורדת ל- <b>פק"ג למ"ל 83</b> <sup>3</sup>	<b>התקן קיילינה:</b> מכיל 19.5 מ"ג פרוגסטרון למשך 5 שנות שימוש <sup>3</sup>
חשיפה שמגיעה לרמה של <b>פק"ג למ"ל 3000</b> כשעה לאחר לקיחת הגלולה <sup>4</sup>	<b>גלולת מיקרוגינון:</b> מכילה את אותו סוג פרוגסטרון כמו בהתקנים ההורמונלים במינון של 150 מק"ג בגלולה אחת <sup>4</sup>
חשיפה שמגיעה לרמה של <b>פק"ג למ"ל 800</b> כשעה לאחר לקיחת הגלולה <sup>5</sup>	<b>גלולת מיקרולוט:</b> מכילה את אותו סוג פרוגסטרון כמו בהתקנים ההורמונלים במינון של 30 מק"ג בגלולה אחת <sup>5</sup>

References: 1. Mirena PI as approved by the Israeli MoH. 2. Jansel PI as approved by the Israeli MoH. 3. Kyleena PI as approved by the Israeli MoH. 4. Microgynon 30 PI as by the Israeli MoH. 5. Microlut PI as approved by the Israeli MoH. 6. Fenech E et al. J Clin Pharmacol 2018;58(12):1639-1654.

### קצב שחרור לבו-נורגסטורל עבור מירנה, ג'נס וקיילינה ביחידות של מיקרוגרם ליממה

ג'נס	קיילינה	מירנה	
14	17.5	20	קצב שחרור התחלתי
10	15		קצב שחרור לאחר חודשים
6	10	18	קצב שחרור לאחר שנה
5	7	10	קצב שחרור בתום תקופת השימוש

להתקנים קיילינה וג'נס אין התוויה לשימוש כתכשיר פרוגסטטיבי בטיפול הורמונלי בשל חסר נתונים מחקריים.

למרות שתוך תקופת השימוש המומלצת של מירנה לגיל המעבר היא 4 שנים, ניתן להשתמש בהתקן תקופה נוספת תוך מעקב אחר רירית הרחם.

### תכשירים לטיפול מחזורי (sequential/cyclic)

שם מסחרי	יצרן / יבואן	מרכיב גנרי	אופן המתן	צורת מתן	מינון	הערות
אורול סקואי EVOREL SEQUI	יאנסן פרמצטיקה	אסטרדיול 50 מקר נוראטיסטרון אצטט 170מקר	מדבקה עורית	מחזורי E+P	X2/w	
נובופם NOVOFEM	נובו-נורדיסק	אסטרדיול 1מג נוראטיסטרון אצטט 1מג	פומי	מחזורי E+P	X1/d	
פרוגילוטון PROGULUTON	באייר	אסטרדיול ולראט 2מג אסטרדיול ולראט 2מג + נורגסטרל 0.5 מ"ג	פומי	מחזורי E+P	X1/d	כנראה אין להשיג
פמוסטון Femoton	באייר	אסטרדיול 1, 2 מג דידרוגסטרון 10 מג	פומי	מחזורי E+P	X1/d	יהיה בקרב

### תכשירים משולבים – אסטרוגן ואנטגוניסט

דואביב Duavivv	פייזר	פרמין 0.45 בדדוכסיפם 20 מג	פומי	מחזורי E+serm	X1/d	
-------------------	-------	-------------------------------	------	------------------	------	--

ריכוז מקסימלי של בדדוכסיפם מושג אחרי 2.5 שעי.

פרמין עובר מטבוליזם לחומרים הפעילים : אסטרוגן, 17בטא אסטרדיול ואקוילין .

ריכוז מקסימלי בסרום אחרי 8 שעי.

מכיל לקטוז.

### תכשירים לטיפול רציף (combined continuous)

שם מסחרי	יצרן / יבואן	מרכיב גנרי	אופן המתן	צורת מתן	מינון	הערות
----------	--------------	------------	-----------	----------	-------	-------

מינון אולטרה-נמוך	X1/d	רציף E+P	פומי	אסטרדיול 0.5מג נוראטיסטרון אצטט 0.1מג	נובו-נורדיסק	אביאנה EVIANA
	X2/w	רציף E+P	מדבקה עורית	אסטרדיול נוראטיסטרון אצטט	יאנסן פרמצטיקה	אוורל קונטי EVOREL CONTI
גם להורדת לחץ דם	X1/d	רציף E+P	פומי	אסטרדיול 1מג דרוספירנון 2מג	באייר-שרינג	אנג'ליק ANGELIQ
	X1/d	רציף E+P	פומי	אסטרדיול 1מג נוראטיסטרון אצטט 0.5מג	נובו-נורדיסק	אקטיבל ACTIVELLE
E ללא צורך בפרוגסטרון	X1/d	רציף E+ SPRM	פומי	Conjugated Estrogen (premarin 0.45 בזדוכסיפם 20 מ"ג	פיזר	דואביב
	X1/d	רציף	פומי	טיבולון 0.5מג	באייר-שרינג	ליביאל LIVIAL

### תכשירים לטיפול וגינלי מקומי

שם מסחרי	יצרן / יבואן	מרכיב גנרי	אופן המתן	צורת מתן	מינון	הערות
וגיפם VAGIFEM	נובו-נורדיסק	אסטרדיול 10 מק"ג	גלולה לנרתיק	שבועיים כל יום ואז פעמים בשבוע	X2/w	OTC לשימוש מקומי

אובסטין OVESTIN	MSD	אסטרויל 1mg/gram 0.5 gr/d	קרם לנרתיק ולעריה	3 שבועות כל יום ואז פעמים בשבוע	X2/w	OTC, לשימוש מקומי
0.5% DHEA	הכנה אישית	DHEA 2 גר ליום.	קרם לנרתיק ולעריה	רציף DHEA	X2/w	הכנה אישית עם מרשם

### תכשירים אנדרוגנים

אנדרוג'ל ANDROGEL	בזינס אינרנשנל כצט	טסטוסטרון 50 מ"ג/5גר" ג'ל	ג'ל לעור		1/7 שקית ליום	
טסטומקס TESTOMAX	פריגו	טסטוסטרון 50 מ"ג/5גר" ג'ל	ג'ל לעור		1/7 שקית ליום	
אנדרוכסון Androxone	MSD	טסטוסטרון אונדקנואט 40 מג	טבליה		טבליה ליום	

תכשירים אנדרוגנים אינם בהתוויה לטיפול בנשים ויש צורך בשימוש בטופס 29ג

## בחירת טיפול

### טיפול בתקופת הפרי-מנופאזה (תקופת ה"כאוס" ההורמונלי)

טיפול הורמונלי סטנדרטי אפשרי אבל צריך להכין את המטופלת לעובדה שלעיתים הטיפול יתאים - יוקלו הסימפטומים, (כשהיא במצב חסר) ולעיתים יגרום לדימומים קשים וסימני עודף - גודש בשדים, והפרשה רירית מהצוואר (כשהיא בעודף).

לכן ההמלצה:

בשלב 2- STRAW (איחורים קצרים במחזור הלא סדיר) :

מירנה + אסטרוגן (והסבר על ה"כאוס").

גלולות למניעת הריון משולבות, אם אין קונטרה-אינדיקציה.

גלולות פרוגסטרון בלבד עם/בלי תוספת אסטרוגן.

בשלב 1- STRAW: (איחורים ארוכים במחזור הלא סדיר) :

מירנה + אסטרוגן

HRT סטנדרטי (והסבר על ה"כאוס")

גלולות למניעת הריון משולבות או פרוגסטרון בלבד.

## בחירת צורת המתן

פומי - יתרונות : מקובל ומוכר, קל לקחת, זול, יש הרבה אפשרויות, T1/2 ניתן לשליטה, משפיע חיובית על הסינדרום המטבולי - מעלה משמעותית HDL, מגדיל משמעותית פינוי LDL, מגדיל משמעותית פינוי כילומיקרונים, ומשפר פעילות אינסולין.

פומי- חסרונות (תלוי מינון!): משפיע על פעילות הכבד - משפיע על מערכת הקרישה, משפיע על מערכת רנין-אנגיוטנזין, מעלה CRP, מעלה טריגליצרידים, צריך לקיחה יומית, המינון קבוע לפי התכשיר, מכיל לקטוז(צריך לברר רגישות) יש שוני בספיגה בין מטופלות.

**טרנס דרמלי – יתרונות:** לא עובר דרך הכבד ואין השפעה מטבולית - היחס E2/E1 יותר פיזיולוגי, לא משפיע על טריגליצרידים, לא מעלה SHBG ולכן לא מוריד את הטסטוסטרון והאסטרוגן החופשי, התאמה עדינה של המינון.

**טרנס דרמלי – חסרונות:** רגישות ותופעות עוריות, הבדלים בספיגה.

**וגינלי - יתרונות:** הידרופילי ולכן ספיגה סיסטמית מעטה ביותר ונחלשת במשך הזמן, ניתן, לכן, לתת במקרים שלא ניתן לתת טיפול סיסטמי, אין סיכונים, תופעות לוואי מועטות ותליות תכשיר, ניתן לעלות במינון המקומי לפי הצורך, אין צורך בניטור, האנדומטריום,

**וגינלי – חסרונות:** הפסקת הטיפול כרוכה בחזרת הסימפטומים,

**תוך רחמי – יתרונות:** יצירת ריכוז גבוה מאד באנדומטריום – הגנה אופטימלית, קיימת ספיגה מקומית וסיסטמית מעטה- טיפול כמעט ללא פרוגסטרון לנשים עם רחם, מעט, אם בכלל תופעות לוואי פרוגסטיביות, אין צורך בהחלפה תכופה,

**תוך רחמי – חסרונות:** יש לעיתים תופעות לוואי שמצריכות הוצאת התכשיר, אין תשובה חד משמעית לגבי הקשר לסרטן השד, קושי מסוים להחדרה, יקר, תדמית,

### **מטופלת עם רחם**

אסטרוגן + פרוגסטרון (פומי, טרנס-דרמלי במינונים מותאמים):

**ציקלי (sequential):** אסטרוגן יומי + פרוגסטרון ל 13 יום בחודש – יהיה דימום חודשי

**מחזור ארוך (long cycle):** אסטרוגן יומי + פרוגסטרון ל 13 יום כל 3 חודשים.

**ממושך (continuous):** אסטרוגן יומי + פרוגסטרון יומי לאורך כל החודש – ללא דימום

טבליות אורליות – תכשיר מוכן או בניית צירוף.

מדבקות עוריות - תכשיר מוכן או בניית צירוף.

ג'ל עורי + טבליות אורליות

אסטרוגן יומי + מירנה

TSEC

גונדומימטי – ליואל

טיפול וגינלי מקומי :

כדור וגינלי - אסטרדיוול.

משחה וגינלית – אסטריול

משחת DHEA בהכנה ידנית

תכשיר אנדרוגני כמו טסטוסטרון במצבים של ירידה באנרגיה, "חיוניות" וליבידו.

### תוספת פרוגסטרוגן לתכשיר אסטרוגני:

אוטרוגסטן וגינלי. ציקלי – 200 מ"ג ליום במשך 13 יום לפני השינה , אפשר (רצוי)

ממושך – 100 ליום כל יום לפני השינה אפשר (רצוי) וגינלי.

דופסטון ציקלי/ממושך – 10 מ"ג ליום כל יום או 13 יום בחודש.

פרוברא ציקלי – 10 מ"ג ליום במשך 13 יום.

ממושך 2.5 מ"ג ליום כל יום.

פרימולוט נור ציקלי – 5 מ"ג ליום למשך 13 יום.

ממושך – 2.5 מ"ג ליום כל יום.

מחזור ארוך (long cycle) - ניתן לשקול מתן תכשיר פרוגסטטיבי, ציקלי כל 3 חודשים 13 יום, לפי שיקול קליני.

מירנה הרבה המלצת היצרן להחליף אחרי 4 שנים. אבל קלינית ניתן להחליף יותר מאוחר לפי עובי רירית הרחם.

יש אופציה להשתמש בג'נס או קיילינה – אין מספיק נסיון קליני ואין התוויה.

ניתן , כמובן לשנות לפי התגובה הקלינית ועובי רירית הרחם.

## מטופלת ללא רחם

אסטרוגן בלבד:

טבליות אורליות

מדבקות עוריות

ג'ל עורי

גונדומימטי - ליויאל

טיפול וגינלי מקומי :

כדור וגינלי - אסטרדיול.

משחה וגינלית – אסטריול

משחת DHEA בהכנה ידנית

תכשיר אנדרוגני כמו טסטוסטרון במצבים של ירידה באנרגיה, "חיוניות" וליבידו.

תוספת פרוגסטרוגן לפי שיקול קליני במצבים : אנדומטריזיס בעבר,

כריתה תת חלקית של הרחם עם חשש לשארית צוואר רחם,

אחרי אבלציה

אחרי סרטן רירית הרחם

## טיפול הורמונלי כללי יסוד

האינדיקציות לפי ה NIH

- טיפול בסימפטומים.
- טיפול במנופאזה מוקדמת (Premature Menopause)
- טיפול ב GSM (Genito Urinary Syn of the Menopause)
- מניעת אוסטאופורוזיס והקטנת הסיכון לשברים.

## קווים מנחים בבחירת הטיפול

טיפול הורמונלי זה לא " הרגלי חיים " אלא טיפול תרופתי כחלק מהאסטרטגיה לשיפור איכות החיים והבריאות הנוכחית והעתידית.

הטיפול צריך לענות על התלונות, לכן חשובה אנמנזה מפורטת.

מומלץ על ניהול יומן סימפטומים יומי לפי היארעות ועוצמה.

הבחירה צריכה להתחשב בעיקר בהיענות, בשיקולים קליניים ופרמקולוגים.

ניתן לשנות מינונים לפי הצורך הקליני ע"י שימוש ב 1/2 טבליה רלוונטית או חלק גזור ממדבקה או כמות משתנה של ג'ל.

השאיפה היא, שטיפול בטבלייה יינתן באותה שעה, ניתן לשנות את השעה לפי צרכים קליניים.

אין משמעות קלינית מלבד במקרים מיוחדים לבדיקת רמות בדם. ( החשוב הוא הריכוז התוך תאי ולכן אין קורלציה בין הסימפטומים לרמה בדם.)

ניתן לתת צרופים של התכשירים השונים לפי שיקול קליני.

אין תועלת רפואית במתן פרוגסטרון לנשים אחרי כריתת רחם ( אולי לפעמים בהופעת סימפטומים של אנדומטריוזיס).

בברור דימום כל שהוא, או בבדיקה שגרתית לפני או במהלך טיפול הורמונלי, ממצא סונוגרפי של עובי אנדומטריום מעל 5 מ"מ מחייב ברור גניקולוגי – פיפל, היסטרוסקופיה .

הפרוגסטרונים האנדרוגנים כולל ליואל מגדילים עמידות לאינסולין. פרוגסטרון TD פחות. (אסטרונים פומי ועורי מקטינים!) כדאי להימנע מליואל בסיכון קרדיו-וסקולרי.

נשים עם רחם זקוקות ל12-14 יום תכשיר פרוגסטוגני למניעת היפרפלזיה של האנדומטריום.

כדי להקטין תופעות לוואי פרוגסטוגניות כדאי להשתמש בפרוגסטרון מיקרוניז או דידרוגסטרון. או לעבור לתכשירים לא פומיים כמו וגינלי (אוטרוגסטן ניתן לתת גם וגינלי ) או תוך רחמיים.

המינון האסטרוגני נקבע לפי חומרת הסימפטומים. נשים עם סימפטומים קשים או לאחר כריתת שחלות זקוקות למינון גבוה יחסית. השאיפה היא למינון המינימלי היעיל ביותר, (עם דגש על יעילות ) שייתן הגנה לעצם.

כדי למנוע דימומים לא צפויים:

אם מתחילים טיפול פחות משנה מהוסת האחרונה או בשנה הראשונה, מומלץ טיפול מחזורי (sequential) 12-14 ליום כל חודש.

אחרי לפחות שנה אפשר לנסות לעבור למשולב ( שנתיים ב POI)

כדי למנוע דימום חודשי, ניתן לבחור בליויאל או בדואביב.

שימוש באנג'ליק שמכיל דרוספרינון ( נגזרת של ספירונולקטון) מתאים לנשים עם יתר לחץ דם.

טיפול פומי במינון אולטרה-נמוך נותן את האפקט ההגנתי על העצם ועל האנדומטריום עם מינימום תופעות לוואי, אולם לא תמיד מספיק להקלה על הסימפטומים.

יש חשיבות לתזמון הטיפול לפי ה  $T1/2$  של כל תכשיר. ניתן לתזמן את שיא הפעילות לשיא הסימפטומים. ( מלבד במדבקות שנותנות מינון שווה לאורך על היום).

בברור דימום כל שהוא, או בבדיקה שגרתית לפני או במהלך טיפול הורמונלי, ממצא סונוגרפי של עובי אנדומטריום מעל 5 מ"מ מחייב ברור גניקולוגי – פיפל, היסטרוסקופיה .

הפרוגסטורונים האנדרוגנים כולל ליויאל מגדילים עמידות לאינסולין. פרוגסטרון TD פחות. (אסטרוגנים פומי ועורי מקטינים!)

(כדאי להימנע מליויאל בסיכון קרדיו-וסקולרי.)

ככלל לא מומלץ להתחיל טיפול הורמונלי מעבר לגיל 60 או לאחר חלוף 10 שנים מגיל המנופאזה, כיון ש התועלת והסיכון שבטיפול הורמונלי שונים משמעותית בין התחלה מוקדמת של הטיפול לבין התחלה מאוחרת.

יש להסביר למטופלת שאין מידע על היעילות והסיכונים של טיפול המכונה Bio-identical hormones .

יש לשקול שימוש בטיפול הורמונלי לטיפול במצב רוח ירוד בדיכאון ובחרדה באישה המנופאוזלית. שלא סבלה מכך בעברה. במקרה שאין שיפור בטיפול ההורמונלי החלופי, יש להפנות לפסיכיאטר ולשקול טיפול תרופתי נוסף.

ניתן לשקול שימוש ב- CBT=Cognitive Behavioral Therapy לטיפול בחרדה ומצב רוח ירוד בנשים מנופאוזליות.

מומלץ לא להשתמש ב SSRI או SNRI כטיפול קו ראשון בסימפטומים  
זו-מוטוריים, משום שיעילותם נמוכה מזו של טיפול הורמונלי.

כדאי להמליץ על טיפול אסטרוגני מקומי לפני ואחרי ניתוחים באגן לשיפור ההחלמה  
מהניתוח.

## מתי להתחיל טיפול ?

במנופאזה פיזיולוגית : עם הופעת הסימפטומים ( עם או בלי מחזור ווסת סדיר )  
במנופאזה מוקדמת או במנופאזה כירורגית : מיד אחרי הניתוח או מוקדם ככל  
האפשר.

## קונטרה אינדיקציות לטיפול הורמונלי

( אין קונטרה אינדיקציות מוחלטות, יש מצבים שדורשים שיקול דעת )

סרטן שד בעבר.

היפרפלזיה של רירית הרחם לא מטופלת, סרטן רירית הרחם או סרטן תלוי אסטרוגן  
בעבר.

טרומבו-אמבולוזים ורידי בעבר או ממצא של טרומבופיליה, עם /בלי טיפול אנטי-  
קואגולנטי.

מחלה תרומבו-אמבולית עורקית פעילה או בזמן האחרון ( אנגינה או MI).

*Porphyria cutanea tarda*

מחלה כרונית פעילה – כבד, לב וכלי דם ואחרות. (Dubin-Johnson , Rotor –  
מעקב צמוד. )

רחם שרירני – דורש מעקב אחר המיומות.

אנדומטריוזיס בעבר. – לשקול תוספת פרוגסטרון גם בנשים לאחר כריתת רחם  
דמם וגינלי שלא בורר.

## לא קונטרה-אינדיקציות

סיפור משפחתי דרגה ראשונה של סרטן שד.

עישון.

השמנת יתר.

סכרת, י.ל.ד.,

סיכון קרדיו-וסקולרי אחר.

גיל מבוגר ( במגבלות )

נטילת תרופות אנטי-דכאוניות.

מיגרנה עם אאורה.

## טיפול פומי או דרך העור?

רצוי להימנע מטיפול דרך הפה אם:

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

לא מגיבה טוב לטיפול פומי.

סיפור של מיגרנות.

סיפור של אבני כיס מרה.

אי סבילות ללקטוז.

הפרעות ספיגה, אחרי קיצור קיבה.

נטילת תרופות שמפעילות אנזימי כבד.

אם קיימת ירידה בליבידו כחלק משמעותי מהתלונות.

בנטילת תרופות אנטי-קונבולסטיות יש עליה בפירוק אסטרוגן בכבד. לכן : או לעלות במינון או לעבור לטרנס-דרמלי.

טיפול פומי מגדיל (thyroxin binding globulin) TBD וצריך לעלות במינון התירוכסין . לא מתרחש ב TD .

אלכהל מעכב פירוק אסטרוגן עם עליה במינון האפקטיבי עד פי 3 . להתחשב או לעבור ל TD.

נשים סימפטומטיות מעל גיל 60.

להיזהר בפני מעבר לילדים – דווח.

טיפול באסטרדיול פומי יש אפקט חיובי יותר מטיפול דרך העור על עמידות לאינסולין. ולכן מומלץ כטיפול בחירה בנשים לא שמנות עם הפרעה במטבוליזם פחמימות ( GTT לא תקין)

## טיפול וגינלי מקומי

טיפול וגינלי קיים בתכשירים:

כדור וגינלי וגיפם – אסטרדיול במינון של: שבועיים ראשונים כל יום ואחר כך פעמים בשבוע ממושך.

משחה וגינלית אובסטיין- אסטרויל במינון זהה לוגיפם.

משחה וגינלית של 0.5% DHEA לא קיים כתכשיר . ניתן להכנה בבתי המרקחת.

טיפול וגינלי הוא מדיד - ציטולוגיה במיקרוסקופיה , pH , נמראג קליני.

כדאי לשקול תוספת משחת DHEA לתכשיר האסטרוגני במקרים של חוסר תגובה או תגובה לא מספקת .

אין צורך בתוספת פרוגסטרון בטיפול וגינלי ללא טיפול סיסטמי.

טיפול וגינלי יכול להיות אופציה טיפולית בנשים לאחר סרטן השד.

ניתן להתחיל טיפול וגינלי בכל גיל מנופאוזלי שהוא, ואין הגבלה בזמן השימוש.

את היעילות הטיפולית ניתן להעריך ע"י : שיפור קליני – דיווח ותצפית, וע"י בדיקת pH וציטולוגיה.

יש לברר אבחנה מבדלת שכוללת:

bacterial vaginosis, Candida, Trichomonas - Vaginal infections  
Contact dermatitis/irritation from lubricants, moisturizers, soaps, condoms  
Lichen sclerosis  
Lichen planus  
Malignancy: vulvar cancer or vulvar intraepithelial neoplasm  
Paget disease  
Desquamative inflammatory vaginitis  
Trauma  
Foreign body

### תפקוד מיני

תתכן ירידה משמעותית בתפקוד המיני במנופאזה. הסיבות רבות ומגוונות. קיימת גם הסיבה ההורמונלית והמשמעות של בריאות הנרתיק.

יש לברר תפקוד מיני באנמנזה. הנושא רגיש וקיימת נטייה להתעלם ולהסתיר הן מצד המטפל והן מצד המטופלת, למרות חשיבותו הרבה.

הסיבות לירידה בתפקוד מיני רבות.

הצלחה בטיפול בנושא תלויה ב:

התפקוד המיני לפני המנופאזה היה משביע רצון.

יש בן זוג תומך.

בריאות הנרתיק טובה עם/בלי טיפול.

### הצעות לטיפול:

טיפול בסימפטומים נרתיקיים.

עדיף טיפול טרנס דרמלי ( אינו משפיע על SHBG )

ליויאל – מכיל מעט טסטוסטרון. מוריד SHBG.

למקרים מסוימים בעיקר לאחר כריתת שחלות או חוסר תגובה מספקת בטיפול אסטרוגני סטנדרטי, יש לשקול תוספת טסטוסטרון.

1/7 שקית בערך של אנדרוג'ל או טסטומקס על הירך הפנימית ליום.

קיימת הוכחה משמעותית ממספר רב של מחקרים ליעילות התכשיר ומיעוט תופעות הלוואי. שכיח שיעור במקום המריחה – להזהיר.

## דימום בטיפול הורמונלי

### הסיבות האפשריות :

נטילה לא נכונה.

האנדומטריום אטרופי.

ספיגה לא תקינה – קרון, צליאק.

פעילות שחלתית בלתי צפויה כתוספת.

עמידות לאינסולין ( לתת מטפורמין )

אנטומיה – מיומה או פוליפ.

שימוש בתרופות כמו פניטואין טמוכסיפן ואחרות

בעיות קרישה – טרומבוציטופניה, וון – וילברנד.

שימוש בנוסף בתוספים "טבעיים".

## פרופיל דימום בטיפולים השונים

### טיפול ציקלי (sequential)

צפוי להופיע דימום לקראת סוף הפאזה הפרוגסטטיבית או בתחילת הפאזה האסטרוגנית. יתכן שלא יופיע בגלל אטרופיה של האנדומטריום.

אופי הדימום בד"כ דומה באורך ובעוצמה לדימום החודשי האישי של המטופלת בתקופת הפוריות.

הדימום יכול להיות כבד יחסית בתחילת הטיפול ונחלש לאחר מספר חודשים.

שכיח מצב של דימום חלש או אמנוראה גם בהתחלת טיפול וגם לאחר זמן בשל הפיכת האנדומטריום לאטרופי. אם התגובה לסימפטומים טובה, אין סיבה לדאגה.

ניהול דימום בלתי צפוי בטיפול ציקלי:

רצוי לבצע ברור גניקולוגי : בדיקת נרתיק, צוואר, חלל הרחם.

## ברור סיבה אפשרית:

נטילת תרופות נוספות, נטילה לא נכונה או פתולוגיה ברחם ובאגן.

הענות.

בעיות ספיגה.

פתולוגיה אגנית.

## בדימום רב יחסית או ממושך

להגדיל מינון הפרוגסטרון או להאריך משך.

להחליף תכשיר.

להקטין מינון האסטרוגן.

## בדימום בשלב פרוגסטטיבי מוקדם

להגדיל מינון או לשנות תכשיר.

## בדימום לא סדיר

לשנות סוג הטיפול

להגדיל פרוגסטרון

## טיפול ממושך (Combined continuous)

לא צפוי דימום, אם כי צפוי דמם לא סדיר בחודשים הראשונים של הטיפול בעיקר אם הוא ניתן בשנה הראשונה של המנופאזה או בפרימנופאזה.

## ניהול דימום בלתי צפוי בטיפול ממושך:

בדיקה וגינלית לשלילת פתולוגיה.

ברור סונוגרפי – לשלילת פתולוגיה וברור עובי אנדומטריום.

רירית דקה (עד 5 מ"מ)

ניתן להרגיע ולחכות.

לעלות במינון האסטרוגן או לשנות תכשיר.

רירית עבה (מעל 5 מ"מ)

ברור היסטולוגי – פיפל או היסטרוסקופיה בחשד לאי סדירות.

לשנות לטיפול מחזורי.

לעבור לדואביב, או התקנת מירנה.

דימום לאחר שנה של אמנוראה דורש ברור.

בתכשירים עם אסטרוגן נמוך הסיכוי לדימום מטריד נמוך יותר.

בדימום מטריד ניתן לנסות גם להעלות במינון הפרוגסטרון.

#### אפשרויות אחרות בניהול דימום מטריד.

בשנה הראשונה לטיפול מומלץ לבחור בטיפול מחזורי, דואביב, וליואל ולא ממושך.

לעבור לטיפול Long cycle (מתן פרוגסטרון במשך 13 יום כל 3 חודשים תוך מעקב אנדומטריום במטופלות עם הענות טובה )

התקנת התקן תוך רחמי נושא פרוגסטרון.

מעבר לדואביב (TSEC conjugated estrogen + bazedoxifene)

במקרים סלקטיביים עם הענות מצוינת ניתן לא לטפל בפרוגסטרון גם בנוכחות רחם במעקב צמוד אחרי עובי אנדומטריום ופניה מיידית בכל מקרה של דימום.

כדאי להציע התקן תוך רחמי נושא פרוגסטרון - מירנה (levonorgestrel intrauterine system -LIS) כקו ראשון, במקרה של היפרפלזיה של האנדומטריום ללא אטיפיה, וכאפשרות טיפולית לסיבות אחרות לדימום לא צפוי אחרי שלילת ממאירות.

## מינון ומשך טיפול

השיקול קביעת המינון ומשך הטיפול קשור למטרות הטיפול ובטיחותו .

באופן כללי אין מינון גבוה או מינון נמוך אלא מינון מתאים. השיקול אם להתחיל במינון נמוך, בינוני, או גבוה הוא קליני בלבד. ( למשל , מטופלת מיד לאחר כריתת שחלות תזדקק למינון גבוה יחסית ואילו מטופלת אסימפטומטית שמודאגת מהזדקנות או אוסטאופורוזיס תזדקק למינון נמוך יחסית ) .

את המינון יש להתאים במהלך השנים . יש הצדקה לנסות להוריד מינון אן לשנות תכשיר עם השנים. הצורך להישאר במינון ההתחלתי יורד עם הגיל. אם מנסים ירידה במינון, מה שקובע זה הופעת סימפטומים ולא כלל שמחייב הורדת מינון.

במעבר מטיפול ציקלי לממושך כדאי לשקול הורדת המינון ככל שהסימפטומים מאפשרים.

בהופעת תופעות לוואי , אם הורדת המינון משפרת אבל מופיעים שוב סימפטומים , כדאי לשלב שני תכשירים שונים עם סיכוי טוב של העלמת הסימפטומים ללא תופעת הלוואי.

כדי להוריד מינון אין להקטין את תדירות הטיפול אלא להקטין את המינון היומי.  
אפשר להתאים את המינון בשימוש בטיפול ההורמונלי במדבקה ע"י חיתוך המדבקה.  
היעילות לא נפגעת.

נראה שבטיפול ממושך כדאי להמעיט בשימוש בפרוגסטרוגן , ולהגן על האנדומטריום  
בשיטות שצוינו.  
אם הוחלט על הפסקת הטיפול מומלץ לרדת בהדרגה אם כי אין הוכחה קלינית שכך יש  
פחות חזרה של הסימפטומים.

### מניעת הריון בפרימנופאזה

טיפול הורמונלי מכל סוג שהוא איננו מונע ביוץ ולכן איננו אמצעי מניעה!  
אין שום אמצעי מניעה שהגיל בלבד הוא קונטרה-אינדיקציה לשימוש בו.

### גלולות משולבות אסטרוגן + פרוגסטרוגן

אין להשתמש במקרים הבאים:

עישון מעל גיל 35

השמנת יתר, וסיכונים אחרים ל VTE.

יתר לחץ דם לא מאוזן

סיכון קרדיו-וסקולרי

נשים בריאות , פעילות, רזות לא מעשנות, ללא מחלות כרוניות וגורמי סיכון קרדיו-  
וסקולריים כמו י.ל.ד. יכולות להשתמש בגלולות משולבות למניעת הריון בתקופת  
הפרי מנופאזה כדי:

למנוע הריון,

להשתלט על הסימפטומים של תקופת הפרי-מנופאזלית, כולל דיסמנוראה וכאבי  
אנדומטריוזיס.

להגן על העצם ( פחות מ HRT ).

הקטנת סיכון לסרטן שחלה ואנדומטריום. כולל בנשאות BRCA

להקטין סיכון לאקנה שיכולה לפרוח בפרי מנופאזה.

טיפול בגלולות שמכילות דרוספרינון (יאז ויסמין) נמצא באינדיקציה לטיפול ב

PMS.

### POP ( progesterone only pill )

יעילות בשליטה בדימום הלא סדיר ( ה"כאוטי" )

מניעת הריון.

הגנה על האנדומטריום.

טיפול בחלק מהסימפטומים מנופאוזליים - במיגרנות ודיסמנוראה.

התכשירים האלה הם פתרון לנשים מעשנות , עם י.ל.ד. מאוזן תרופתית וסיכון ל VTE .

ניתן להוסיף תכשיר אסטרוגני פומי או טרנס-דרמלי להקלת הסימפטומים יחד עם ה POP .

אין הגנה על העצם.

אין שינוי ברמת הFSH.

אם מופיעים סימפטומים בפרימנופאזה יחד עם מחזור לא סדיר – ניתן לתת POP יחד עם תכשיר אסטרוגני.

### מירנה

ניתן להשתמש בהתקן תוך רחמי שמכיל פרוגסטרון בשילוב עם אסטרוגן סיסטמי כדי לקבל:

מניעת הריון.

שליטה על הדימום הלא סדיר של הפרימנופאזה

הגנה על האנדומטריום.

הגנה מסרטן האנדומטריום , בעיקר באלה עם סיכון כמו השמנת יתר

יכול להגדיל דיסמנוראה.

ההמלצה של החברה המשווקת את ההתקן המכיל הפרוגסטרון היא לשימוש במנופאזה לא יותר מ 4 שנים. לציין כי ההתקן ממשיך להפריש פרוגסטרון עד 10 שנים ויותר ותוך מעקב עובי אנדומטריום אפשר להאריך את תקופת השימוש.

### דפו-פרורה

הזרקה של 150 מ"ג לישבן או לזרוע, כל 3 חודשים.

יעיל ביותר כמניעת הריון.

טוב במקרים של מציאות מיומה.

מדכא יצירת אסטרדיול בשחלה ולכן יכול להוריד צפיפות עצם.

יכול לשמש כתכשיר פרוגסטייבי בבניית טיפול הורמונלי מנופאוזלי.

## מתי ואיך לעבור מגלולות ל HRT ?

מעבר מוקדם או פחד משימוש בגלולות בגיל זה חושף ל:

הריון לא רצוי

דימומים וסימפטומים בפרי-מנופאזה בסגנון של "כאוס" .

( תקופות של חסר – סימפטומים מנופאזליים אופייניים, שמתחלפות בתקופות עודף – גודש בשדיים והפרשה רירית. טיפול הורמונלי סטנדרטי בעיתי מבחינת הענות, סיכון גבוה לנטישה בגלל " לא עוזר ", "גודש = סרטן")

בדיקת FSH תוך נטילת גלולות לא מדויקת.

המעבר הוא ניסיוני – אולי להתחשב בגיל המנופאזה השכיח.

90% יגיעו למנופאזה מלאה עד גיל 55.

## תופעות לוואי

לאסטרוגן ופרוגסטרוגן תופעות לוואי זהות. ולעיתים קשה לזהות מקורן. (בעיקר בטיפול מסוג Combin cont)

תופעות הלוואי הפרוגסטוגניות הן בד"כ יותר בעיתיות ומטרידות, כך גם עם סיכונים. להתמודדות איתן צריך להבדיל בין הקבוצות השונות .

אין הוכחה ש HRT גורם לעליה במשקל. ( יש ירידה כללית במטבוליזם ומעבר למטבוליזם אנדרוגני במנופאזה).

## תופעות לוואי אסטרוגניות

### עודף אסטרוגן

גודש בשדיים - לחכות, הרגישות והגודש נעלמים בד"כ אחרי כ 3 חודשים. אם לא:

אפשר לנסות ליואל או TSEC.

להחליף ממחזורי לממושך.

לתת פרוגסטרוגן וגינלי.

רגישות בפטמות - במקרים קשים – להוריד מינון או לעבור לצורת מתן אחרת.

נפיחות כללית (bloating) מתן משתן כמו 1/2 כדור פוסיד פעמים /שלוש בשבוע.

כיווצי שרירים ברגלים -

בחילה , צרבת

כאב ראש

דכדוך עד דכאון , איריטביליות

מחשבה לא בהירה

הפרעות שינה

להוריד מינון או לעבור לתכשיר אחר כנ"ל.

### תופעות לוואי פרוגסטטיביות (הסיבה העיקרית לירידה בהיענות לטיפול)

סימפטומים דמויי PMS

שינויים במצב הרוח

חרדה

אי שקט

אגרסיביות וחוסר מנוחה

דיכאון ולבילות רגשית

לטרגיות ובעיות ריכוז

נפיחות כללית (bloating) בצקת. דרוספרינון

כאב ראש / סחרחורת

אקנה ועור שומני. נשירה – דרוספרינון או מיקרוניז.

### טיפול:

לשנות צורת מתן ( לעבור לטיפול וגינלי – מיקרוניז ניתן גם וגינלי, או קרינון )

לשנות את סוג הפרוגסטרון ( למשל לדרוספרינון שהוא אנטי אנדרוגני ואנטי מינרלו-קורטיקואידי)

לשנות סגנון – Long cycle או מעבר ממחזורי למושך.

להתקין התקן תוך רחמי נושא פרוגסטרון

להוסיף סטטוסטרון סיסטמי – יעיל למניעת גודש בשד, מיגרנה ומשפר תפקוד מיני ואנרגיה.

טיפול ללא פרוגסטרון – ליואל או TSEC  
ביתר אנדרוגניות (אקנה עור שומני ונשירה לנסות דרוספרינון או אנדרוקור)

### תופעות לוואי של עודף אנדרוגנים

אקנה, עור שומני, נשירת שיער.

הופעת שיער על הפנים והזרועות

שיער הראש הופך דק.

רמת גלוקוז לא יציבה.

טיפול: לשנות לפרוגסטרון אחר או מתן אנדרוקור

### תופעות לוואי של חסר קורטיזול

( עייפות האדרנל – סטרס כרוני (עבודה, בית, משפחה...) )

עייפות קיצונית.

מחשבה מעורפלת.

עור יבש ודק.

כתמים חומים על הפנים.

רמת סוכר לא יציבה.

ירידה בל/ד

אי סבילות לפעילות גופנית.

### חוסר תגובה

עדיין מוקדם לשפוט

- וזו מוטורים – שבועיים עד 6 שב'.  
• אורו-גניטל - 4 - 12 שב' לתגובה מלאה.
- פסיכולוגים – משתנה

האם יש יומן סימפטומים לפני הטיפול? – יתכן והערכה לא מציאותית.

יתכן ונמצאת בשלב הפרי-מנופאזה בפאזה העודף האסטרוגני.

המינון , בעיקר האסטרוגני לא מספיק גבוה.

ההיענות נמוכה (compliance) פחדים והפסקת הטיפול.

ספיגה או מטבוליזם שמגביל.

התלונות אינן קשורות למנופאזה אלא לאטיולוגיה אחרת. למשל PMS היפר-הידרוזיס או הפרעה בבלוטת התריס. או אבחנה מבדלת של גלי חום.

### אינטראקציה עם תרופות

תרופות אנטי-קונוולסנטיות מגדילות פירוק אסטרוגן פומי - להעלות מינון.

טיפול פומי מגדיל TBG (גדל הקישור של טירוקסין בפלזמה) – לפעמים צריך להגדיל מינון.

צריכת אלכהל מעכב מטבוליזם בכבד וצריך להתאים מינון מחדש או להקטין אלכהל.

### מעקב מומלץ

הערכת האפקטיביות ותופעות הלוואי של הטיפול – כ 2-3 חודשים אחרי התחלת הטיפול. ( לשים לב לאפשרות של הופעת טולרנס )

בדיקה שנתית:

רפואה ראשונית לפי ההנחיות.

הערכת האפקטיביות של הטיפול – דגש על איכות חיים, עבודה, משפחה, וסימפטומים. וברור שנתי של תועלת/סיכון.

הערכת תופעות לוואי – דימום וכל השאר.

הערכת מינון וסוג הטיפול.

בדיקה גופנית. שדיים (?) וגניקולוגית(?)

US רירית הרחם, רחם וטפולות,

PAP, ממוגרפיה, בדיקות מעבדה וצפיפות עצם לפי ההנחיות.

## מתי להפנות לרופא גיל המעבר?

היסטוריה רפואית מורכבת. - מספר גורמים שמשפיעים על התאמת הטיפול.

תגובה לא מספקת לטיפול.

תופעות לוואי שלא נשלטות.

דימומים לא נשלטים.

מנופאזה מוקדמת מתחת לגיל 40 . לשקול גם מתחת לגיל 45.

מצבים אונקולוגיים בעיקר נשאות ל BRCA 1-2 ומצב לאחר מחלות ממאירות כולל סרטן האנדומטריום

### מנופאזה מוקדמת (POI)

כניסה למנופאזה מתחת לגיל 45 נחשבת "שלא בזמנה" (early) ומתחת לגיל 40 מנופאזה מוקדמת (premature) . בשתי הקבוצות נמצאה עליה סיכון למחלות כרוניות של הגיל המבוגר כמו לב, מוח, רקמת חיבור. פרקינסון ושינויים קוגניטיביים. וכו'..

האבחנה נעשית בנוסף לקליניקה של הפסקת המחזור והופעת סימפטומים אופייניים גם עם שינוי ערכי FSH מעל 35 בהפרש של 4-6 שב'.

הברור המומלץ: פרולקטין, טסטוסטרון, SHBG, מחלות אוטואימוניות, קריוטיפ ומדידת צפיפות עצם כ baseline /

צריך להכין נשים שמועמדות להיכנס למנופאזה מוקדמת בשל כריתת שחלות מניעתית. יש לתת הסבר על המשמעות של המאורע, על חשיבות הטיפול, על התזמון ועל בחירת סגנון הטיפול.

אם אין קונטרה אינדיקציה יש להמליץ על טיפול הורמונלי לכל הנשים בקטגוריה הזו עד גיל 50 לפחות, כולל לנשים לאחר כריתת שחלות על רקע נשאות ל BRCA 1-2 כדי למנוע גם את העלייה בשכיחות המחלות הכרוניות ותמותה מוקדמת, וגם מגוון הסימפטומים שפוגעים קשות באיכות החיים והתפקוד.

באחוז לא מבוטל ( עד 15-20% ) יש חזרה של התפקוד השחלתי עד לביוצים והריונות. צריך לשקול זאת בתכנון הטיפול – גלולות למניעת הריון או HRT ( HRT אינו מונע הריון) .

בנשים אלה בעיקר במנופאזה כירורגית המינון ההתחלתי צריך להיות גבוה יחסית וכדאי להמליץ על תוספת בטסטוסטרון.

בשל הצורך בטיפול ממושך כדאי להמעיט במתן פרוגסטרון או לבחור את המתאים לזמן ארוך. התקן תוך רחמי המפריש פרוגסטרון יכול להתאים.

כדאי להפנות נשים בקטגוריה זו למומחה בגיל המעבר.

### טיפולים לא הורמונליים

למרות היעילות הרבה של הטיפול ההורמונלי בהקלת תסמיני גיל-המעבר רק שיעור קטן מהנשים בגיל הרלוונטי אכן נוטלות טיפול הורמונלי (כ 10-15%). לפיכך, במרוצת השנים הוצעו טיפולים אלטרנטיביים רבים לטיפול ההורמונלי, רובם ללא ביסוס מדעי מקובל.

הטיפולים החלופיים שנבדקו בצורה מבוקרת ונמצאים בשימוש בקרב נשים רבות הם:

פיטואסטרוגנים (איזופלבונים) - תרכובות לא-סטרואידיות בעלות אפיניות חלשה לרצפטורים לאסטרוגן, מצויות בדגנים שונים, בעיקר בסויה.

קוהוש שחור – מיצוי צמח ה *Cimicifuga racemosa*. צמח הנפוץ בצפון אמריקה. הקוהוש השחור היה מקובל מאוד בקרב ילידי צפון אמריקה ושימש לטיפול רפואי במחלות שונות לרבות חום, בעיות בדרכי השתן, ותלונות הכרוכות במחזור הווסת וגיל-המעבר.

דיקור סיני – acupuncture. צורה של רפואה אלטרנטיבית המתבססת על דקירת המטופלת/ת בסיכות דקות במיוחד במקומות מסוימים בגוף.

טיפול קוגניטיבי התנהגותי (cognitive behavioral therapy CBT) - מכלול של שיטות טיפול פסיכולוגי המבוססות על שילוב של רעיונות מהטיפול ההתנהגותי והטיפול הקוגניטיבי. הוכח כיעיל בטיפול בהפרעות חרדה ופאניקה, בדיכאון ובהפרעות אכילה, ולאחרונה גם בגלי-חום בתקופת המעבר.

מה להגיד למטופלת בנושא הטיפולים החליפיים ?

הסבר/י למטופלת כי קיימים דיווחים סותרים בהקשר לטיפולים אלו. ישנן עדויות מסוימות כי יתכן שתכשירי פיטואסטרוגנים וקוהוש שחור יכולים לשפר תסמיני גיל המעבר (בעיקר גלי החום והזעות הלילה) אך אין מספיק נתונים לגבי הבטיחות בנטילתם לאורך זמן.

הסבר/י כי ישנן עבודות מבוקרות שמצאו כי דיקור סיני ו/או טיפול קוגניטיבי התנהגותי יכולים להיות יעילים בהקלת התסמינים הואזמוטוריים (גלי-חום, הזעות לילה ודפיקות לב).

יש הוכחות לשיפור סימפטומים ב:

SSRI – סרוקסט, פרוזאק

SNRI – אפקסור.

## תופעות לוואי העיקריות :

בחילות וירידה בליבידו.

### הפרעות שינה בתקופת המעבר

הפרעת שינה מסוג אינסומניה היא אחד התסמינים השכיחים ביותר בתקופת המעבר. סקרים שונים מצאו כי למעלה מ 60% מהנשים בגיל המעבר מדווחות על הפרעת שינה בדרגות שונות. האינסומניה מתבטאת בקושי בהרדמות, יקיצות חוזרות במהלך הלילה, ויקיצה מוקדמת. לעיתים קרובות הפרעת השינה נגרמת עקב גלי-חום והזעות הגורמים להתעוררות, אך לעיתים האינסומניה מופיעה כתסמין בודד ללא קשר לגלי חום או הזעות.

הסבר/י למטופלת כי שינה היא אחד מהתפקודים הפיסיולוגיים החשובים ביותר והיא חיונית ביותר לתפקוד תקין. חוסר שינה איכותית בלילה גורם לעייפות, להפרעה בתפקוד היומיומי, פגיעה בכושר הזיכרון והריכוז, וכן מצב רוח ירוד וחוסר נמרצות. הפרעת שינה או חוסר שינה כרוכים גם בעליה בסיכון לתחלואת לב וכלי-דם.

הסבר/י כי לפני הפניה לטיפול תרופתי יש להקפיד על מספר כללים המכונים "היגינת שינה" (כלומר, הרגלים ושינויים בסדר היום שנועדו להקל על השינה הטבעית, כמו שעות השכבה והשכמה קבועות, תפריט מאוזן וסביבה מתאימה לשינה).

הסבר/י כי במידה והפרעות השינה נגרמות על ידי גלי חום- והזעות לילה הרי שטיפול הורמונלי הוכח כיעיל מאוד במניעת התסמינים ושיפור איכות השינה. גם במידה והפרעת השינה אינה כרוכה בגלי חום או הזעות אך הופיעה בתקופת המעבר יש עדויות כי טיפול הורמונלי יכול לשפר את איכות השינה.

הסבר/י כי במידה והשינה אינה משתפרת עם הטיפול ההורמונלי (או שיש מניעה לקבלו) הרי שיש מקום לטיפול תרופתי.

הסבר/י כי הדעה הרווחת היום בקרב המומחים היא כי עדיף (מבחינת איכות החיים ומבחינה בריאותית) ליטול תרופות שינה מאשר לא לישון.

קיימות מספר אפשרויות לטיפול התרופתי, להלן הנפוצות מבניהן:  
משפחת הבנזודיאזפינים (Benzodiazepines) -

תרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים הינן מהוותיקות והנפוצות כתרופות משרות שינה. הן נקשרות לקולטן ייעודי במח וגורמות להפרשה של המוליך העצבי GABA. התוצאה היא השריית שינה. מבין התרופות השייכות למשפחה זו יש את ברוטיזולאם (בונדורמין, ברוטיזולאם), לוראזפאם (לוריסון), אוקסזפאם (וואבן), ודיאזפאם (אסיוואל). השפעתם של הבנזודיאזפינים נמשכת לכל הלילה ועלולה להיות מורגשת גם בשעות הבוקר לאחר היקיצה. קלונזפאם (ריבוטריל, קלונקס) ו-אלופרזולאם (קסנקס), אלפראליד, אלפרוקס) הם בנזודיאזפינים עם השפעה קצרה יותר, המאפשרת השריית שינה בתחילת הלילה אשר פגה במהלך הלילה. תרופות מהדור החדש – (Non-Benzodiazepines) קבוצת ה Z - זופיקלון (נוקטורנו, אימובן), זולפידרם (זודורם, אמביאן, סטילנוקס) גם להן השפעה מיטיבה על השינה, אך הן פועלות במנגנון פרמקולוגי שונה. השימוש בתרופות בקבוצה זו כרוך בשיעור תופעות לוואי נמוך יותר.

הסבר/י כי קיימת אפשרות לשימוש בהורמון מלטונין לשיפור איכות השינה. מלטונין הוא הורמון המופרש מבלוטת האצטרובל בשעות החושך. המלטונין משתתף בסנכרון השעון הביולוגי; ישנן עדויות רבות כי נטילת מלטונין כחצי שעה לפני השינה גורמת לקיצור משמעותי של הזמן עד להרדמות ושיפור איכות השינה. למלטונין השפעה קצרת טווח ועל כן פותחו תרופות המבוססות על שחרור מושהה (כגון סירקדין שיש ליטול כשעתים לפני השינה).

אם הפרעות השינה הן על רקע הורמונלי אפשר לשנות את תזמון נטילת הטיפול ההורמונלי ולהתאים את פיק הפעילות לזמן הפרעה. ( למשל : אקטיבל/אויאנה הפיק לאחר 6-8 שעות)

## המלצות לטיפול במצבי סיכון ( לפי Palacios 2019 )

### גיל מעל 60 או יותר מ 10 שנות מנופאוזה

למשתמשות עם סימפטומים משמעותיים ופגיעה ממשית באיכות החיים – ניתן להמשיך עם : הורדת המינון לגבול הסימפטומים, ( אם לא התגלו התוויות נגד בינתיים. )

ללא משתמשות בעבר שלא נטלו בגלל סיבות תקשורת סיכון – תועלת מול סיכון, וסובלות סבל רב עם ירידה משמעותית באיכות החיים ואין התוויות נגד, מומלץ טיפול במינון נמוך טרנס דרמלי של אסטרדיול ( מדבקה 25 או 1 גר' ג'ל ) עם מיקרוניז פרוגסטרון וגינלי 100 ממושך או 200 בפולס של 13 יום. גם כאן ניטור אנדומטריום יכול לשנות את המינון הפרוגסטיבי. אם יש גורם סיכון נוסף כדאי להימנע ולתת טיפול וגינלי בלבד. ( אין עדיין נתונים לשימוש בדופלר צווארי או calcium score בנשים אלה להערכה לפני מתן HRT )

אם הופיעו סימפטומים בגיל מנופאוזלי מאוחר, צריך לברר האם מדובר במצב חסר אסטרוגני או תגובה לעמידות לאינסולין, שיאים של לחץ דם לא יציב או שתית אלכהל בערבים.

### השמנה ( BMI > 30 )

העלייה ביצור האסטרוגן ברקמת השומן מגדיל סיכון להיפרפלזיה של האנדומטריום . ההגנה האופטימלית היא פרוגסטרון תוך רחמי.

יש אפשרות להוסיף טיפול טרנס דרמלי במינו שיתאים לאיזון הסימפטומים .  
יש להמליץ על התאמת הרגלי חיים מתאימים – ( פעילות גופנית והקניית כושר חשובים לפחות  
אם לא יותר מירידה במשקל ויותר קלים לאימוץ)

### סכרת ועמידות לאינסולין

לאסטרדיול תפקיד ברגולציה המוחית של הפרשת אינסולין. במנופאוזת יש, לכן, עליה בעמידות  
לאינסולין.

יש להמליץ על HRT לנשים עם סכרת 2 או עם סיפור משפחתי של סכרת. זה יכול לעצור  
התקדמות או לאחר הופעת סכרת.

### יתר לחץ דם

טיפול הורמונלי יכול לשפר יתר לחץ דם שהופיע לאחרונה יחד עם הגברת הפעילות של  
התרופות האנטי-היפרטנסיביות.

בנשים עם יתר לחץ דם אגרסיבי כדאי לשקול טיפול טרנס דרמלי. יעוץ קרדיולוג מומלץ.

### עישון

יש להמליץ על הגברת פעילות ארובית כדי לשפר תפקוד האנדותרל, הורדת לחץ דם ושמירה על  
משקל גוף יחד עם דיון על שיטות להפסקת עישון.

ניתן לתת טיפול הורמונלי סיסטמי יחד עם הדגשת הסיכון הקרדיו-וסקולרי של העישון. עדיף  
טיפול וגינלי וטרנס דרמלי.

### דיסליפידמיה

לנשים עם דיסליפידמיה עדיף טיפול טרנס דרמלי .

במקרים של דיסליפידמיה קשה ולא מאוזנת , צריך לשקול HRT יחד עם טיפול  
אנטי-היפרליפידמי ,

## תרופות פסיכיאטריות לשימוש בגיל המעבר

תופעות לוואי	תועלת	התכשיר
יובש בפה סחרחורת וטישטוש עליה במשקל	משפר שינה מוריד כאב המינון יקבע ע"י המטופלת	<b>Gabapentin.</b>  לטיפול באפילפסיה, כאב נוירוגני מיגרנה. לגלי חום 900 מג" ליום מוריד ב 50%
דומות לגבפנטין אבל ברמה יותר נמוכה יקר	שיפור איכות חיים אנטי דכאוני	<b>Pregabalin = Lyrica , Dexcel</b>  מינון 50-300 מג" מחולק.
(class effect –SSRIs) בחילות סחרחורת החמרה בטווח קצר של חרדה ושינויים במצב הרוח ( עליה מתונה במינון , אפילו כל יומיים בהתחלה יכולה לעזור ירידה בתפקוד מיני – אין אחד טוב מהאחרים והסיכוי הוא אינדבידואלי.	אנטי דכאוני שיפור איכות חיים	<b><u>כללי SSRIs</u></b>  יעילות בין 20-50%
כמו האחרים מקטין פעילות טמוכסיפן לא לתת	פעילות אנטי- דכאונית שיפור איכות חיים	<b>Paroxetin = parotin, Paxxet,Seroxat</b>  10-20 מג" שיפור ב 10-50% הכי יעיל לגלי חום
לא לתת במטופלי טמוקסיפן	כמו כל ה SSRIs	<b>Fluoxetine = Prizma, Prozac,flutine</b>  20 מג" אפקטיביות 20%
ניתן לתת עם טמוכסיפן	כמו כל ה SSRIs	<b>Citalopram (Escitalopram) = Cipramil,Recital</b>

רצוי בלויית מומחה ליפידים.

תופעות לוואי	תועלת	התכשיר
הכי פחות נסבל	הכי טוב לטיפול בחרדה	<b>Sertraline = Iustral, Serenada</b>  25-50 מג" יעילות לא ברורה
פחות נסבל עם סחרחורת ושאר תופעות ה-SSRIs כולל הפרעה בתפקוד מיני. וצריך לעלות במינון בהדרגה.  ניתן לתת עם טמוכסיפן	שיפור איכות חיים אנטי דכאוני	<b>SNRI Venlafaxine = Efexor , Viepax, Venla,</b> 37.5-75 מג" יעילות 20-66%
כאבי ראש, בחילות, יובש בפה, הזעה, הפרעות שינה, הפרעות ביציאות, עליה במשקל, עצירת שתן, שלשול או עצירות, קושי בהשתנה, וכן השפעה על התפקוד המיני	פחות תופעות לוואי אבל יותר יקר.	<b>Cymbalta (duloxetine)</b>