

גיל המעבר

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא גיל המעבר | יולי-אוגוסט 2008 | גיליון מס' 1

A Publication of **The MEDICAL** Group



- < נייר עמדה מעודכן של
האגודה לגיל המעבר
- < חוזרים לטיפול ההורמונלי:
ניתוח מחקרים
- < המשמעות הקלינית של
מצב חסר הורמוני המין
- < הפזיולוגיה ותופעות הלוואי
- < "תפירת" הטיפול ההורמונלי
- < מנופאוזה יאטרוגנית
- < טיפול הורמונלי ותחלואה

TheMEDICAL.co.il

אלפי כתבות באתר הרופאים הנרחב ביותר בישראל

מור"ל: פורום מדיה בע"מ
מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: ד"ר גדעון קופרניק
עיצוב גרפי: רונן סאס

משתתפים: ד"ר שמעון גינת, ד"ר אלכסנדר קונדריאה,

פרופ' אברהם גולן, פרופ' עמוס פינס, ד"ר בוריס נמץ, ד"ר יאיר פרנקל, ד"ר עמוס בר, ד"ר אריק כהנא, ד"ר גדעון קופרניק, ד"ר רות נחום, פרופ' ברי קפלן, פרופ' דרורית הוכנר-צלניקר, פרופ' אמנון בוז'נסקי, ד"ר מיכאל הירש, גילה ברונר

סמנכ"ל: רונת בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: הנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

מזכירות כנסים: נירית טוויג

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הגם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והגם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הגו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך,

כולל כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

דבר העורך

קוראים יקרים,

"למרות שגיל המעבר איננו מחלה...", את המשפט הזה ניתן לשמוע כמעט בכל כינוס שעוסק בנושא גיל המעבר. אמנם לא מחלה, אבל לבטח נושא בעל משמעויות נכבדות. מספר הנשים שמגיעות לגיל זה הולך וגדל וההערכה היא שבשנת 2020 מחצית מאוכלוסיית הנשים העולמית תהיה בגיל המנופאוזה. נשים בגיל זה הן בשיא מעמדן החברתי והמקצועי ואפשר בהחלט להניח שהאוכלוסייה שנמצאת בגיל המעבר מנהלת את העולם. למעבר מתקופת הפוריות אל המצב ההורמונלי החדש יש משמעות בריאותית, חברתית וכלכלית נכבדה. מספר הנשים שפונות לייעוץ ועזרה בנושאים השונים הקשורים לגיל המעבר, גדל בהדרגה. הספרות הרפואית והפרה-רפואית שעוסקות בנושאים הקשורים לגיל המעבר גדלה בקצב מסחרר. ב-Pubmed מופיעים כ-5-10 מאמרים ביום בנושא והוא נדון בתקשורת הפופולארית באינטנסיביות רבה. עם העלייה בכמות המידע, גדל מספר התשובות לשאלות הרלוונטיות ויחד איתן מופיעות שאלות חדשות.

מזה שנים ברור, שלהורמוני השחלה פעילות ביולוגית מגוונת שאינה קשורה רק לפוריות. תפקוד רוב איברי הגוף תלוי, במידה זו או אחרת, באסטרוגן או בטסטוסטרון. ידוע על הקשר בין הירידה ברמת האסטרוגן להופעת הסימפטומים האופייניים. ידוע גם על הקשר בין הופעת מחלות כרוניות בגיל המבוגר כגון מחלות לב וכלי דם, בריאות העצם והמפרקים, תפקוד המוח ועוד לחסר ההורמונלי.

מכיוון שהמשמעות הביולוגית של המנופאוזה היא משמעות הורמונלית, נושא הטיפול ההורמונלי היה תמיד במרכז ההתייחסות הטיפולית והמניעתית. מחקרים רבים הוכיחו את התועלת הרבה שבטיפול זה. בשנת 2002 התרחש משבר בנושא הטיפול ההורמונלי עם פרסום מחקר ה-WHI, שהעלה ספקות לגבי כדאיותו של הטיפול ההורמונלי החליפי. התוצאות של מחקר זה הביאו לאובדן האמון בטיפול ההורמונלי ולירידה דרמטית במספר הנשים המטופלות. נוצרה אירידה של פחד: פחד מסרטן, משבץ מוחי, מתופעות טרומבטיות ואפילו מעלייה במחלות לב.

מאז, התפרסמו מחקרים רבים נוספים והתבררו מגבלות מחקר ה-WHI. לאור הידע המדעי הקיים היום, ניתן להניח שהמסקנות מאותו מחקר פנים רבות להן והוא אינו מצדיק הפסקת טיפול גורפת. הוכח, שהפחד אינו מוצדק.

מספר כללים התגבשו בשנים האחרונות והם מאפשרים מתן טיפול הורמונלי עם סיכון נמוך ביותר, אם בכלל, שיביא לתועלת רבה הן בטיפול בסימפטומים וכנראה גם במניעת המחלות הכרוניות: צריך לשאוף להתחלת הטיפול בגיל מנופאוזלי מוקדם, להקטין ככל האפשר את השימוש בתכשירי פרוגסטרון ולהתאים את סוג, צורת מתן הטיפול והמינון לכל מטופלת לפי תכונתיה וצרכיה.

אין ספק, שבשל כמות המידע הרבה, נושא גיל המעבר והטיפול הרפואי הקשור בו, יתפתח בעתיד למעין תת-התמחות רפואית וההתייחסות לנשים בגיל זה תקבל מימד מדעי מבוקר.

לאור אי הבהירות הקיימת היום לגבי ההתייחסות לנשים מנופאוזליות, התבקשו מיטב המומחים שעוסקים במכלול הנושאים המגוונים הכלולים במושג "גיל המעבר", לסכם את הידוע היום - כל אחד בנושא מומחיותו. אני מקווה שתיהנו ותפיקו תועלת מקריאת גליון זה.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות,

אנא שילחו ל-rinat@themedical.co.il, kopernik@actcom.co.il

קריאה מהנה ומועילה.

בברכה,

ד"ר גדעון קופרניק

עורך מדעי

מרפאת גיל המעבר, מרכז רפואי קפלן, רחובות

ומרפאת רמת מרפא, "אסותא השלום". סגן יו"ר האגודה לגיל המעבר

גיל המעבר

MEDICINE

הגיל הרביעי של הנשים

- ידע נמצא מידע על
- תופעות שכיחות
- תופעות נדירות
- תופעות חריגות
- תופעות נדירות
- תופעות חריגות
- תופעות נדירות
- תופעות חריגות

אופי כתובת אחת הרופאים הנודע ביותר בישראל

TheMEDICAL.co.il

6	טיפול הורמונלי חליפי: תקציר נייר העמדה המעודכן של האגודה הישראלית לגיל המעבר 2008 ד"ר גדעון קופרניק
9	המשמעות הקלינית של מצב חסר הורמוני המין כיצד משפיע חסר הורמוני השחלה הסטרואידים על תפקוד מערכות הגוף השונות ד"ר גדעון קופרניק
12	הפיזיולוגיה של גיל המעבר תסמיני גיל המעבר והתופעות החלות בתקופה זו פרופ' דרורית הוכנר-צלניקר
16	רצפת האגן במחצית השנייה של החיים עדיין רב הנסתר על הגלוי בכל הקשור להבנה ולטיפול בהפרעות ברצפת האגן ד"ר שמעון גינת, ד"ר אלכסנדר קונדריאה, פרופ' אברהם גולן
20	לא רק גלי חום - הסינדרום הקלימקטרי על חשיבות המודעות לירידה באיכות החיים של נשים בגיל המעבר ולתופעות אותן הן חשות, מעבר לגלי חום ד"ר עמוס בר
24	מנופאוזה יאטרוגנית יצירת הורמונים אחרי המנופאוזה ד"ר אריק כהנא
28	הטיפול ההורמונלי החליפי: המשבר וההתאוששות ניתוח מחקרים והמלצות ד"ר יאיר פרנקל
31	טיפול הורמונלי חליפי ומחלת לב טרשתית - עידכון 2008 הקשר בין מתן הורמונים ותחלואת לב פרופ' עמוס פינס
34	בריאות העצם מנופאוזה כסיבה לאוסטיאופורוזיס: אבחנה, מניעה וטיפול פרופ' ברי קפלן
38	דיכאון בנשים בגיל המעבר השפעת השינויים ההורמונליים בגיל המעבר על הסיכון לפתח דיכאון מג'ורי ד"ר בוריס נמץ
42	בריאות הנרתיק מטרת הטיפול באטרופיה נרתיקית היא להקל על התסמינים ולשפר את האטרופיה האנטומית ד"ר רות נחום
46	טיפול הורמונלי חליפי וסרטן - עדכון 2008 סקירת פרסומים אודות הקשר בין מתן הורמונים והתפתחות סרטן פרופ' אמנון בז'ינסקי
49	"תפירת" הטיפול ההורמונלי הגורמים המעורבים בהתאמת הטיפול ההורמונלי למטופלת בתקופת גיל המעבר ד"ר מיכאל הירש
52	תפקוד מיני וגיל המעבר דרכי הטיפול בירידה בתפקוד המיני גילה ברונר, ד"ר גדעון קופרניק

טיפול הורמונלי חליפי:

תקציר נייר העמדה המעודכן
של האגודה הישראלית לגיל
המעבר 2008

ד"ר גדעון קופרניק

האגודה הישראלית לגיל המעבר מפרסמת לעיתים מזומנות ניירות עמדה, המשקפים את הידע המצטבר בנושא גיל המעבר. נייר העמדה הנכחי התפרסם השנה כתיקון לנייר עמדה קודם. הסיבה לכתיבת נייר עמדה חדש: בשנת 2002 התפרסם המאמר הראשון בסדרת המאמרים מהמחקר הנקרא WHI. פרסום המאמר שינה באופן משמעותי את הגישה לטיפול הורמונלי בנשים בגיל המעבר. המחקר העלה את האפשרות שהנוק מהטיפול ההורמונלי גדול מהתועלת. בשל היותו מחקר רנדומלי בבקרת פלצבו (RCT) רב משתתפות, זכה המחקר להתייחסות בין לאומית יוצאת דופן. כל החומר המחקרי שפורסם עד ל-2002, הפך ללא רלוונטי. ההמלצות וההתייחסות לטיפול הורמונלי חליפי התהפכו לחלוטין. המחקר גרם לבלבול, לפחד ולירידה משמעותית (עד כ-70 אחוז) במספר הנשים המטופלות. מאז פרסומו, התבררו המגבלות והיתרונות של אותו מחקר, נלמדו המגבלות הסטטיסטיות שלו והבעיות המתודולוגיות בתכנונו ונלמדה לעומק הרלוונטיות של תוצאותיו לגבי הנשים המטופלות. נייר העמדה מסכם את הידוע היום לאחר כל ההתלבטויות שיצר מחקר ה-WHI ומנסה לסכם ולהציע הנחיות לטיפול.

אדג'יס מספר נקודות הראויות לציון מיוחד, לגבי גיל המעבר והטיפול האפשרי:

- נושא גיל המעבר הוא אחד הנושאים הנחקרים ביותר ברפואה. הוא קשור לקבוצת נשים גדולה ולתהליכי ההזדקנות שלה. מתפרסמים מספר מאמרים רלוונטיים כל יום. אין, לכן, לקבוע עמדה על סמך מחקר אחד אלא לכלול בהחלטה את כל החומר המדעי הקיים.
- קיים שוני רב בהתבטאות גיל המעבר בין כלל הנשים: שוני בסימפטומים ושוני בהשפעה הקלינית של גיל המעבר. לכן, יש להתייחס באופן אישי לכל אישה בגיל המעבר הפונה לטיפול.
- המטרה העיקרית של רפואת גיל המעבר היא שמירה ושיפור איכות החיים של הנשים המנופאוזיות, בין אם קיימים סימפטומים או לא.
- בהכנת תהליכי ההזדקנות של האישה, למרות שאין גיל המעבר מוגדר כמחלה אנדוקרינית, מסתבר שיש להזדקנות השחלה והפסקת הפרשת הורמוני המין משמעות קלינית משמעותית. על תהליך ההזדקנות הרגיל נוספת התרומה המשמעותית של הירידה ברמת האסטרון. בנוסף

למגוון הסימפטומים היכולים לפגוע קשות באיכות החיים, יש האצה בסיכון להופעת מחלות לב, שחלקה הוא הופעת שינויים מטבולים כמו החמרה ברוב מרכיבי הסינדרום המטבולי, ירידה מואצת באיכות העצם והאצה במצבים בריאותיים אחרים כגון הופעת דמנטיה, ירידה בתפקוד המיני, ירידה באיכות ותפקוד העור, ירידה בכוח רפיון פצע, תקינות המפרקים ועוד.

מכאן ברור, שבבילוגיה של הזדקנות האישה אין כל כך משמעות לגיל הכרונולוגי אלא לגיל המנטפאוזלי.

קיים הבדל עקרוני במצב הבריאותי בין נשים קרובות לגיל המעבר ובין אלה הנמצאות מספר שנים רב במנטפאוז.

מנטפאוז כירורגית או מטיפול כימותרפי/קרניתי, כמו מנטפאוז מוקדמת, שונה ממנטפאוז פיזיולוגית בגיל שמעל 40-42. הירידה החדה ברמת ההורמונים גורמת ל:

- תסמונת קלימקסית קשה במיוחד, המגיבה פחות טוב לטיפול ההורמונלי סטנדרטי.
- מתוספת ירידה ברמת הטסטוסטרון עם המשמעות הקלינית שלה.
- חלה עלייה גדולה יחסית למנטפאוז פיזיולוגית במחלות כרוניות הקשורות לזקנה כמו מחלות לב, אוסטיאופורוזיס והפרעות בתפקוד המיני.

הנושאים הקשורים לרפואת המנטפאוז:

- טיפול במצבי החסר.
- מניעת מחלות כרוניות הקשורות למנטפאוז.

האגודה ממליצה על אימוץ אורח חיים בריא, כולל התייחסות לתזונה, עישון ופעילות גופנית ושם את הדגש על טיפול ההורמונלי חליפי.

עקרונות הטיפול ההורמונלי

בשנים שלאחר ה-WHI התגבשו מספר עקרונות, המבטיחים טיפול תפור לכל אישה, כך שתהנה מיתרונות חשובים תוך סיכון או תופעות לוואי מינימליים. נעשה ניסיון לצמצם את ההמלצות לכאלה שכמעט ואין עליהן חילוקי דעות:

התכשירים: הידע הקשור לפרמקולוגיה של התכשירים ההורמונליים התפתח מאד בשנים האחרונות. נמצא, שקיימים הבדלים משמעותיים בין התכשירים השונים בפעילות, בסיכונים ובתופעות הלוואי. צורת המתן, סוג התכשיר, המינון והצורפים השונים נותנים מגוון אפשרויות טיפוליות שונות. יש לציין, שברוב התכשירים האסטרוגן הינו אותו אסטרוגן, שהוא האסטרוגן השכיח לגיל הפוריות.

התזמון ("החלון הטיפולי"): הן ממחקר ה-WHI והן ממחקרים חדשים אחרים, מתברר שעיתוי התחלת הטיפול קובע את יעילותו. התחלה מוקדמת, קרוב לזמן הפסקת המחזור, יעילה לא רק

לטיפול התסמינים השונים אלא כמניעה למחלות כרוניות כגון מחלות לב וכלי דם ודמנטיה. התחלה מאוחרת יעילה לטיפול באטרופיה נרתיקית, אוסטיאופורוזיס והזדקנות העור, אבל יכולה לגרום לעלייה מסוימת במחלות לב וכלי דם ודמנטיה.

יש לזכור, כי רוב הנשים הפונות לקבלת טיפול ההורמונלי הינן סימפטומטיות וקרובות לגיל המעבר, לעומת רוב הנשים שהשתתפו במחקר ה-WHI שגילן הממוצע היה 18 שנה מאז הפסקת המחזור. הפרוגסטרוגן: תוספת פרוגסטרוגן נחוצה כדי להגן על רירית הרחם בלבד. לכן, מלבד במקרים של אנדומטריוזיס שחוזרת קלינית, אין צורך במתן פרוגסטרוגן לאחר כריתת רחם.

כנראה שתוספת הפרוגסטרוגן תוותר לעיתים את האפקט המיטיב של האסטרוגן, מוסיפה תופעות לוואי ומגדילה את הסיכוי לסיכונים. כדאי, לכן, להמעיט ככל האפשר בשימוש בתכשירים פרוגסטיביים, או להימנע מטיפול סיסטמי ע"י שימוש בתכשיר תוך רחמי.

טיפול מקומי לנרתיק למניעת אטרופיה: הטיפול המקומי במשחות או סבוליות וגניליות יעיל ביותר לטיפול בתסמינים וגניליות כגון יובש, עקצוץ, צריבה וכאבים בזמן יחסי מין.

אין כמעט ספיגה סיסטמית ואין צורך בתוספת פרוגסטרוגן להגנה על רירית הרחם. לנשים שחלו בסרטן שאינו תלוי ההורמונים, יש להתיחס כמו לנשים רגילות. אין מניעה לטיפול אסטרוגני מקומי לנשים שחלו בסרטן תלוי ההורמונים. מומלץ על ייעוץ, בשיתוף עם האונקולוג המטפל.

תכשירים אנדרוגנים: בנשים הסובלות מתסמונת חסר האנדרוגנים, המתבטאת בירידה בהרגשת "האנרגיה", ירידה בליבידו, עייפות בלתי מוסברת וירידה בהרגשה הכללית, שאינם מגיבים או מגיבים חלקית לטיפול אסטרוגני, ניתן לשקול תוספת תכשירים אנדרוגנים כגון טסטוסטרון.

קבוצת הסיכון לפתח תסמינים אלה היא נשים שעברו כריתת שחלות (BSO), נשים עם מנטפאוז מוקדמת ואלה שנכנסו למנטפאוז בעקבות טיפול כימותרפי או הקרנות לאגן.

טיפול בטסטוסטרון אפקט חיובי על העצם והשריר.

הטיפול האנדרוגני שהוכח כיעיל עם תופעות לוואי קלות במחקרים רבים, כולל סקירת קוקרן, עדיין לא מאושר בארץ וניתן לרשמו בטופס 29 ג'.

שילוב בין טיפול ההורמונלי ותרופות מקבוצות אחרות: ניתן לתפור שילוב של טיפול ההורמונלי יחד עם תרופות אחרות כגון ביספוספונטים, SSRI, SNRI, סטאטינים, תכשירי טירואיד ואחרים לפי הצורך.

משך הטיפול: אין המלצה גורפת לגבי משך הטיפול ויש להתחשב בשיקולי תועלת/סיכון לגבי כל מטופלת. בבקורת השנתית שבה יש לבצע

בריקות שגרה ודיון על אורח החיים, ידון גם המשך הטיפול לפי הצרכים והידע המצטבר.

התוויות נגד: מחלת כבד פעילה, דמם נרתיקי לפני ביור, טרומבוזיס ורידי, תסחיפים, קרישיות יתר, סמיכות לאירוע כלילי איסכמי, סרטן השד ורירית הרחם לפני סיום הטיפול ההורמונלי. גם במקרים אלה ניתן להתאים טיפול ההורמונלי במקרה הצורך.

המצבים הבאים אינם הוראת נגד אבל מצריכים התייחסות קלינית מיוחדת: רחם שרידני, שד פירוציסטי, מיגרנה, היפר-טריגליצרידמיה, אבני כיס מרה, כריתת שחלות פרופילקטית לנשאות BRCA1-2, עישון והפרעה בתפקודי כבד.

האפקט הטיפולי של התכשירים ההורמונליים

התסמינים: אין מחלוקת על כך שהטיפול ההורמונלי הוא היעיל ביותר לתסמיני גיל המעבר. באנמנזה מעמיקה ניתן להניח שרוב הנשים בגיל המעבר סובלות מתסמין כל שהוא. לשם התאמת הטיפול ניתן לחלק את התסמינים ל 4 קבוצות:

- תלונות וזו-מוטריות כגון גלי חום ומיגרנה.
- תלונות גופניות כגון נדודי שינה, כאבי שרירים ומפרקים, יובש בנרתיק וכו'.
- תלונות נפשיות כגון דיכאון, מתח, שינויים במצב הרוח, עייפות קיצונית וכו'.
- תלונות סקסואליות כגון ירידה בליבידו, דיספראוניה וירידה כללית בתפקוד המיני.

דוגמא להתאמת הטיפול: לקבוצת הראשונה והשנייה מתאים טיפול אסטרוגני. לקבוצה השלישית יש לעיתים צורך להוסיף תרופות נוגדות דיכאון כמו SSRI. לקבוצה הרביעית יש לשקול ניסיון בטיפול בטסטוסטרון, באם טיפול אסטרוגני לא משיג את התוצאות המצופות.

עור: חלק ניכר מהסיכנות להזדקנות העור אצל הנשים קשור בחסר האסטרוגני. ניתן, ע"י טיפול ההורמונלי מקומי או סיסטמי, לקבל הטבה בפרמטרים שונים של בריאות העור כגון עובי, תכולת הקולגן, לחות. מדרד קמטים ורפיון פצע.

האזור המדגים יותר מכל תכונה זו הוא רירית הנרתיק, הסובלת מאד מהחסר האסטרוגני עד להופעת תלונות של יובש, צריבה, קושי וכאבים בעת קיום יחסי מין. טיפול ההורמונלי יכול להעלים תלונות אלה.

איכות חיים (Quality of Life): עיקר ההתייחסות של רפואת גיל המעבר הוא לנושא איכות החיים. תפקידו, לכן, של הטיפול ההורמונלי הוא לשפר הן את ה-"Non-Health Related QOL" ע"י טיפול בתסמינים, והן את ה-"Health Related QOL" ע"י מניעת מחלות כרוניות בעתיד הקרוב והרחוק. ההמלצה היא, לכן, להתייחס לנושא איכות החיים כפרמטר המרכזי בבריאות האישה המנטפאוזלית ולהתייחס לטיפול ההורמונלי כחלק חשוב בשיפור

איכות החיים של האישה המנופאוזלית.

מינינו: הבריאות המינית אצל האישה המנופאוזלית מורכבת מגורמים ביולוגיים, פסיכולוגיים וחברתיים. קיים חלק הורמונלי בתפקוד המיני, הפועל בשני מישורים: האחד - בריאות הנרתיק, כאשר טיפול הורמונלי מקומי או סיסטמי מטפל ביובש, בצריכה ובקושי לקיים יחסי מין. השני - הליבדור, על כל המשתנים המרכיבים אותו. כאן, באותו חלק הקשור לשינויים ההורמונליים, יש לתכשירים ההורמונליים אפקט טיפולי. מתן תכשירים אסטרורגיים לבד או בתוספת טסטוסטרון, משפר במידה משמעותית את התפקוד המיני.

קיימת המלצה לברר באנמנזה באופן אקטיבי את התפקוד המיני, בשל הקושי להעלות את הנושא מצד המטופלת למרות חשיבותו המרכזית בחיי האישה המנופאוזלית.

שונות: נמצאה השפעה מיטביה אינדיבידואלית על מצבים נוספים המואצים בתקופת גיל המעבר, כמו בריאות המפרקים והסחוס.

האפקט המיניעתי של התכשירים ההורמונליים

אוסטיאופורוזיס: בנוסף לעובדה שהאטיולוגיה של אוסטיאופורוזיס של נשים בגיל המעבר הוא חסר אסטרורגן ולכן יש הצדקה להתייחס לכך כמצב חסר אסטרורגן, קיימות מספר סיבות להמלצה להשתמש בטיפול ההורמונלי כאופציה ראשונה למניעת המחלה:

הטיפול יעיל למניעת שברים בכל סוגי העצמות, לפחות כמו שאר הטיפולים.

הטיפול ההורמונלי הוא היחיד שהוכחה יעילותו גם במניעת שברים בנשים בסיכון נמוך לפתח את המחלה.

לטיפול ההורמונלי השפעות מיטביות לא רק על בריאות העצם אלא גם על גורמים נוספים המעורבים בסיכון לגרימת שברים כגון שיפור שיווי המשקל, שיפור היציבה, שיפור תפקוד השריר ושיפור המסה הלא שומנית של הגוף (Lean body mass). הטיפול ההורמונלי הוא הזול מכל הטיפולים הקיימים.

מחלות לב וכלי דם: לאסטרורגן אפקט משמעותי על תפקוד שרירי הלב וכלי הדם. מצב חסר כרוך בהאצת התחלואה הלבבית. לטיפול ההורמונלי בשנים הראשונות לאחר המנופאוז השפעה מגינה בפני מחלות לב וכלי דם.

בנשים שטופלו באסטרורגן בלבד נמצאה ירידה משמעותית בשקיעת סידן בכלי הדם הקורונריים. ממצאים אלה מתאימים לממצאים מעבודות תצפית שדגמו את קבוצת הגיל הצעירה. אחת הסיבות היא האפקט המיטיב שיש לאסטרורגן על כל הפרמטרים של הסנידרוס המטבולי כמו שינויים חיוביים בפרופיל הליפידים, ירידה בעמידות לאינסולין וירידה בסיכוי לפתח סוכרת.

תוספת הפרוגסטרון מקטינה, כנראה, את האפקט החיובי של האסטרורגן. לכל תכשיר פרוגסטייבי אפקט שונה. צריך, לכן, להתחשב בסוג הפרוגסטרון בתכנון הטיפול המשולב.

לא נמצאה תועלת ואפילו קיים כנראה נזק מסוים בהתחלה מאוחרת של הטיפול ההורמונלי. נייר העמדה מרגיש, לסיכום, את יעילות הטיפול ההורמונלי במניעה ראשונית של מחלות לב ואת חוסר התועלת במניעה שניונית.

דמנסייה ומחלת אלצהיימר: להורמוני המין תפקיד חשוב בתפקוד המוח. רוב הנתונים הם עדיין במימד מחקרי. כנראה שיש לטיפול ההורמונלי, שניתן מוקדם, אפקט הגנטי מפני מחלת אלצהיימר. אין לו השפעה על נשים חולות במחלה זו.

אין כנראה עלייה במאורע איסכמי במוח בהתחלת טיפול מוקדמת. התחלה מאוחרת - מעל גיל 65 - יכולה לגרום לעלייה במאורעות איסכמיים במוח. יש לזכור את השכיחות הנמוכה של מחלה זו בקבוצת הגיל הצעירה. לכן, תוספת הסיכון תהיה מינימלית.

סרטן המעי: קיימים מספר רב של דיווחים על ירידה משמעותית בסרטן המעי אצל נשים שנטולות טיפול הורמונלי. המנגנון אינו ברור.

סוכרת: טיפול ההורמונלי מקטין את גורמי הסיכון לתסמונת מטבולית, מקטין השמנה בטנית, תנגודת לאינסולין, לחץ דם וסיכון לסוכרת.

תמותה: טיפול ההורמונלי לפני גיל 60 מקטין משמעותי את התמותה מכל הסיבות. לטיפול מעבר לגיל זה, אין השפעה על התמותה.

הסיכונים בטיפול ההורמונלי

כל טיפול רפואי נמדד ביעילותו לעומת טיפולים אחרים. הטיפול ההורמונלי, לעומת זאת, "זכה" שעיקר ההתייחסות אליו היא דרגת הסיכונים הקשורה אליו, והיעילות נדחקה הצידה. יתכן והסיבה היא העובדה שגיל המעבר אינו מוגדר כמחלה ולכן קשה לקבל סיכון כלשהו בטיפול בתכשיר טבעי.

נייר עמדה זה, יחד עם ניירות עמדה בינלאומיים אחרים, מרגישים במיוחד את החובה להציג את הסיכונים בצורה שתשקף את הסיכון האמיתי ותוריד ככל האפשר את ההתייחסות הרגשית לסיכון.

נושא סרטן השד רווי באמוציות ודעות קדומות. נעשה ניסיון להתייחס למחלה בצורה מדעית ככל האפשר.

סרטן השד: שכיחות המחלה שונה באופן מהותי בארצות שונות. קשה, לכן, ללמוד מאוכלוסיה אחת על האחרת. קיימים גורמי סיכון רבים למחלה שצריכים להילקח בחשבון.

קיימת כנראה עלייה מסוימת בשכיחות המחלה לאחר כ-5 שנות טיפול בתכשירים המכילים אסטרורגן ופרוגסטרון. הצגת הסיכון, כפי שפורסמה

לאחר פרסום מחקר ה-WHI כסיכון יחסי של 30 אחוז (RR=1.3) יכולה להטעות. לא נצפו 3 מקרים נוספים ל-10 מטופלות, אלא 8 מקרים ל-10,000 מטופלות. סיכון בדרגה כזו נמוך במעט מהעלייה בסיכון במצבים כגון מנרך מוקדם או מנופאוז מאוחרת, הריון ראשון לאחר גיל 30 וחוסר הנקה, ונמוך בהרבה מהסיכון לפתח סרטן שד במצבים כמו השמנת יתר, עישון וחוסר פעילות גופנית.

טיפול באסטרורגן בלבד לא מעלה ויתכן שאף מוריד את שכיחות המחלה (WHI Estrogen only). לאור הדע בבילוגיה של סרטן השד, המעבר לתא סרטני לוקח כ-9-11 שנה. מחקרים שנמשכים פחות מתקופה זו ומדגימים עלייה בשכיחות, מעידים על האצה בצמיחת גידול קיים (Promotion) ולא גרימת השינוי הסרטני (Initiation).

רוב המחקרים, גם אלה שהדגימו עלייה בשכיחות המחלה, לא הראו עלייה בתמותה אלא פרוגנוזה טובה יותר בנשים שטופלו בטיפול ההורמונלי לפני האבחנה.

תתכן עלייה בצפיפות רקמת השד שיכולה לפגום בפענוח ממוגרפיה. אין זה גורם סיכון. ניתן, במקרים קיצוניים, להפסיק טיפול כ-3 שבועות לפני הבדיקה.

סרטן הרחם: טיפול אסטרורגני בלבד יכול לגרום להיפרפלזיה של רירית הרחם, עד להופעת מצבים טרום סרטניים או סרטן. תוספת תפורה של פרוגסטרון מונעת זאת לחלוטין. לכל תכשיר יעילות אחרת ולכל רירית רחם תגובה שונה. יש להתאים, לכן, את הטיפול למטופלת.

ניתן להשתמש בהתקן תוך רחמי המכיל פרוגסטרון ולהימנע ע"י כך מתוספת סיסטמית שלו.

דמם לא סדיר תוך טיפול דורש בירור. הפרוגנוזה של סרטן רירית הרחם המופיע לאחר טיפול באסטרורגן בלבד טובה לאין ערוך ממחלה, המופיעה ספונטנית (תמותה של 1:10,000 לעומת 1:400).

טרומבואמבוליות: הסיכון לפתח תופעות טרומבואמבוליות בטיפול ההורמונלי דרך הפה הוא בערך פי 2 במינון הסטנדרטי. כנראה שהסיכון לא קיים בטיפול דרך העור. בנשים צעירות הסיכון הממשי נמוך ביותר.

שתי סקירות נלוות לנייר העמדה: האחת, הערכה מעמיקה של מחקר ה-WHI והשנייה הצעות פרקטיות לתכנון הטיפול.

נייר העמדה המפורט נמצא באתר החברה הישראלית למיילדות וגניקולוגיה (www.obgyn.org.il).

ד"ר גדעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, בית החולים קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא, "אסותא השלום". סגן יו"ר האגודה לגיל המעבר



המשמעות הקלינית של מצב חסר הורמוני המין

**כיצד משפיע חסר הורמוני השחלה
הסטרואידים על תפקוד מערכות הגוף השונות**

ד"ר גדעון קופרניק

ל הורמוני השחלה הסטרואידים, פעילות מגוונת. אסטרוגן, פרוגסטרון ומספר אנדרוגנים אחראיים על תפקוד מערכת הרבייה. בנוסף, הם משפיעים בצורה משמעותית ולעיתים דומיננטית על פעילות תאים במערכות שאינן קשורות לרבייה (כמו במערכת הקרדיו-וסקולרית, במערכת העצבים ובמוח, במערכת המוסקולר-סקלטלית, האיימונולוגיה, הגסטרו-אינטסטינלית, ברקמת החיבור ובעור, באיברי החוש, מערכת הנשימה, ועוד). אין כמעט רקמה בגוף האדם והחיה שלא מכילה רצפטורים להורמוני המין. במהלך הריון, רמות הורמונים אלה עולות לרמות גבוהות כדי לשמור על הסביבה הרחמנית הרצויה וכדי להתערב באדפטציה של מערכת הגוף של האישה ההרה.

במושג המנופאזה מדובר על היעלמות המחזור כתוצאה מהזדקנות השחלה, שגורמת לשינויים הורמונליים טיפוסיים. מצב דומה מתרחש בזמן הופעת המחזור הראשון - המנרץ, גם שם מופיעים שינויים הורמונליים שגורמים למהפך גופני. כלומר, בחיי האישה מתקיים מעין מסלול הורמונלי - ממצב חסר הורמונלי קיצוני בילדות, לתקופת פוריות רוויה הורמוני מין ששיאם בהריון ומשם חזרה לתקופת חסר - המנופאזה.

אם בוחנים את הפעילות הרחבה, החיונית ולפעמים המחורבת של הורמונים אלה בתקופת הפוריות, נשאלת השאלה מה המשמעות של חסרונם הכמעט מוחלט במנופאזה. האם התועלת שהביאו בצורה כל כך מוחלטת בתקופת הפוריות, נעלמת? האם היתרונות שבתפקודם הופכים באופן פרדוכסלי לסיכונים? האם רקמות שהיו תלויות בהורמוני המין לצורך תפקודם התקין מצליחות להתאדר

בלעדיהם? כיצד מתאים עצמו הגוף למצב החסר הזה והאם הוא עושה זאת ביעילות המספקת? אפשר לסכם את צרור השאלות הללו בשאלה האם מצב החסר הטבעי שכל אישה תגיע אליו במוקדם או מאוחר, אינו מביא עימו שינויים לא בריאים? צריך להבהיר, שאין הכוונה בסקירה זו להתייחס לשינויים שחלים בגוף האישה כתוצאה מהזדקנות פיזיולוגית אלא להבהיר שהמנופאזה מבטאת את התוספת של היעלמות הורמוני המין להזדקנות. במילים אחרות, האם יש האצה בתהליך הזדקנות המערכות השונות בגוף עקב הידרדה ברמת הורמוני המין. האם הופעת המחלות הכרוניות של הזקנה כמו מחלות לב וכלי דם, דמנציה ואוסטיאופורוזיס, מואצת?

שינויים מטבוליים

לנשים שעונות לקריטריונים של "הסינדרום המטבולי" (השמנה מרכזית, עמידות לאינסולין ושינויים בפרופיל השומנים) סיכון גבוה לפתח מחלות קרדיו-וסקולריות (CVD). מנופאזה היא גורם סיכון לפתח את הסינדרום והדבר יכול להסביר את העלייה במחלות לב אצל נשים לאחר המנופאזה. המעבר מפרה-מנופאזה למנופאזה מלווה בעלייה בשומן המרכזי (תוך בטני), שינוי פרופיל השומנים לשומנים יותר אטרורגניים עם עלייה ב-LDL ובטריגליצרידים, ירידה ב-HDL בעיקר של הליפיד האנטי-אטרורגני - הפרקסיה HDL2 ועלייה ברמת הגלוקוז והאינסולין.

המנופאזה, בין אם פיזיולוגית או כירורגית, מלווה בשינויים שליליים מהירים במטבוליזם השומנים. תוך כ-3 חודשים של אמנוראה, נצפית ירידה בשתי הפרקציות של ה-HDL ועלייה בטריגליצרידים

וב-LDL. כנראה שמתקיים אפקט ישיר של הורמוני המין על מטבוליזם השומנים⁴. האפקט על רקמת השומן אינו תלוי בגיל הכרונולוגי או ב-BMI.

נמצא, שההצטברות של שומן מרכזי (תוך בטני) מהווה גורם סיכון ל-CVD ללא קשר להשמנה הכללית⁵. השמנה אנדרואידית מלווה בסיכון גבוה לסוכרת, יתר טריגליצרידים, עלייה ב-LDL, יתר לחץ דם ובסה"כ - עלייה ב-CVD. אובדן האסטרוגן במנופאזה מזוז את פיזור השומן לכיוון האנדרואידי יחסית למצב הפרה-מנופאזלי. צריך לזכור, שלא ברור אם קיימת במנופאזה עלייה במשקל הכללי של הגוף אלא פיזורו בלבד.

מרכיב מטבולי מרכזי נוסף הוא הקשר בין ההשמנה הבטנית, העלייה בעמידות לאינסולין והפיצוי לכך בהיפר-אינסולינמיה ועלייה בסיכון לפתח סוכרת מסוג 2. מספר מחקרים הראו עלייה ברמת האינסולין והסוכר בצום עם הכניסה למנופאזה⁶, אולם קשה להבדיל את השינויים האלה מההזדקנות הרגילה. במספר עבודות נראה שקיימת עליה בלחץ הדם עם הכניסה למנופאזה. מערכים ממוצעים של

115-72/125-78 ל- 82-140/129-85¹⁴. תרומה מטבולית נוספת לתחלואה הלבבית. יחד עם זאת, צריך לזכור מספר עובדות שקשורות ליחס בין אסטרוגן ורקמת השומן. ראשית, עם העלייה בשומן הגוף יש גם עלייה ביצירת אסטרוגן ברקמה זו. בנוסף, מתקיימת עלייה בפעילות הארומטז עם העלייה בגיל ובמקביל ירידה ב-SHBG, ירידה שמגדילה את הפרקציה הלא קשורה של האסטרוגן כלומר את זו הזמינה ביולוגית. האסטרוגן, לכן, אינו פעיל רק כהורמון בציקולציה אלא גם כהורמון פרא-קריני שפועל באתר היצירה שלו.

לב וכלי דם

ידוע, כי המנופאזה היא גורם סיכון לארטירוסקלרוזיס ומחלות קרדיו-וסקולריות. המנגנון לא לגמרי ברור. כבר במחקר פרמינגהם שפורסם ב-1976 דווח כי נשים במנופאזה בכל קבוצת גיל היו חשופות למחלות לב יותר מנשים באותה קבוצת גיל שנמצאות לפני המנופאזה. השכיחות הנמוכה של מחלות לב אצל נשים לעומת גברים בגיל שלפני המנופאזה והתאזנות היחס כ-10 שנים לאחריה ללא קשר לגיל הכרונולוגי, מדגימה את הקשר ההורמונלי למחלות לב אצל נשים¹. מנופאזה מוקדמת או כירורגית מגדילה את הסיכון ל-CVD עוד יותר².

בבדיקת עובי האינטימה-מדיה בקרוטיד אצל נשים במנופאזה נמצאה התעבות משמעותית (>0.75) ב-45 אחוז לעומת 16 אחוז בנשים באותו גיל פרה-מנופאזיות³. פרמטר זה נמצא כסמן משמעותי למחלות CV.

כנראה שהתוספת של המנופאזה על עלייה במחלה קרדיו-וסקולרית היא בחלקה מהשינויים המטבוליים שתוארו וחלקה בשינוי התפקוד הווסקולרי בלב. פעילות האנדותרל משתנה ויש ירידה באלמנטים שאחראיים על הרחבת כלי הדם כמו NO ועלייה במכווצים כמו טרומבוסין. פעילות מולקולות הדבקה שמשותפות ביצירת הפלג מדוכאת בטוחות אסטרוגן ומגדילה פעילות בחסרונן.

שינויים נוספים רלוונטים הם הפעלה של מנגנון הקואגולציה עם עלייה בפיברינוגן וה-PAI-1. במספר מחקרים (שהאחרון ביניהם פורסם השנה) נמצא, שבחסר אסטרוגן גדלה משמעותית שקיעת הסידן ברופנות כלי הדם הקורונריים. כנראה שאסטרוגן מווסת את תכולת הסידן בתוך הפלג הארטרי-סקלרוטי, את גודלו ואת קצב גדילתו. נמצא, שחסר אסטרוגן מגדיל את קשיחות עורקי הלב שמתבטאת בעלייה ב-Pulse wave velocity, עלייה שנחשבת כגורם סיכון.

העצם

להורמוני המין תפקיד משמעותי במטבוליזם העצם ורקמת החיבור. כבר ב-1941 הניח Albright,

שלחסר אסטרוגן תפקיד מפתח בהתפתחות אוסטיאופורוזיס. מאז נחקר הנושא לעומק ותפקיד הורמוני המין במטבוליזם העצם הוכח כמרכזי. המשמעות של הפגיעה בעצם היא הופעת אוסטיאופניה או אוסטיאופורוזיס, שמתבטאים בירידה בצפיפות או, ליתר דיוק, באיכות העצם. מצבים אלה "שקטים" קלינית, אין בדרך כלל תלונות של כאבים או אי נוחות, מלבד במצבים הקיצוניים. המשמעות של ירידה באיכות העצם היא הגדלת הסיכון לשברים ספונטניים או כתוצאה מטראומה קלה.

קרוב למנופאזה מתחילה הירידה באיכות העצם, כאשר ב-5 השנים הראשונות קצב האובדן הוא כ-2-3 אחוז לשנה, ו-1-2 אחוז בשנים הבאות.

אובדן משמעותי של עצם קיים בכ-4 אחוז מהנשים בגיל 50-60 ומגיע למעל 50 אחוז בגיל 80. המשמעות הקלינית היא שלאיש מעל גיל 50 סיכוי של 40 אחוז בערך לפתח שבר אוסטיאופורוטי בהמשך חייה. זו שתכולת משבר בצוואר הירך תיחשף לסיכון לתמותה של עד 30 אחוז בשנה הראשונה ונכות קבועה בדרגות שונות של עד 50 אחוז.

מצבים שמתאפיינים בחסר כרוני או חריף של אסטרוגן כמו אנורקסיה, אמנוראה של אתלטיקה, טיפול במעכבי ארומטז, מנופאזה מוקדמת או כריתת שחלות בגיל צעיר, מלווים בירידה מהירה באיכות העצם ובסיכון גבוה לשברים.

בעצם מתקיימים תהליכי הרס ותיקון במהלך החיים. האסטרוגן הוא כנראה גורם מווסת מרכזי בתהליך זה (Remodeling) של העצם. רצפטורים לאסטרוגן נמצאו בריכוז גבוה באוסטאובלסטים שבונים ומעט יותר באוסטאוקלסטים שהורסים את העצם. מנגנון הפעולה עדיין לא ברור ויש מספר השערות ואתרי פעולה של אסטרוגן על העצם:

- חסר אסטרוגן מפעיל את תהליך הספיגה/יצירה לכוון הארכת זמן הספיגה וקיצור הבניה.
- יתכן ואסטרוגן מקטין את האפופטוזיס של האוסטאובלסטים ומגדיל אותו באוסטאוקלסטים.
- משפיע על פקטורים נוספים לכוון בנית עצם כמו IL-6 או TGF- β . משפיע על ציטוקינים שמקטנים פעילות אוסטאוקלסטית.
- ע"י דיכוי ה-Remodeling יש לאסטרוגן השפעה על מטבוליזם הסידן ודרכו על הפרשת הורמון הפרתירואיד. התוצאה היא הקטנת ספיגת העצם.
- לאסטרוגן תפקיד בספיגת הסידן בכליות ובמע.

המוח

החל מהחיים העובריים, לאסטרוגן תפקיד מפתח במערכת העצבים דרך מנגנון גנמי-השפעה על סיתתה ושחרור ניר-טרנסמיטורים, ניר-פפטידים וניר-סטרואידים דרך מנגנון לא-גנמי-פעילות חשמלית של

המוח, תפקיד סינפטי ומודולוגיה של רקמת המוח. הפעילות על המוח מתבטאת גם ביכולת ההגנתית של האסטרוגן על רקמת המוח (neuroprotection) מפני מגוון רב של השפעות טוכסיות. קימות הוכחות קליניות שחסר אסטרוגן במעבר למנופאזה במערכת הלימבית למשל, מביא לשינויים במצב הרוח, בהתנהגות ובפרמטרים קוגניטיביים.

סקירה מפורטת על האטיולוגיה והיכולת להשפיע על שינויים אלה נמצאת במקור זה¹².

כמות רבה של נתונים קיימת לגבי הקשר בין הורמוני המין והמוח. חומר רב קיים במחקרים במודע בסיסי ובמחקרים בבני אדם ופחות במחקרים קליניים. אפשר להתייחס לתוצאות המוח למצב החרס בנישים ארפטציה או קומפנסציה למצב החדש. התנהגות שונה לפי מידת הפתאומיות של היעלמות האסטרוגן ולפי משך הזמן שחלף מאז. למשל, מספר ועוצמת גלי החום שונה באם האישה עברה כריתת שחלות עם נפילה פתאומית של רמת האסטרוגן, או אם נכנסה לגיל המעבר באופן פיזיולוגי.

הכניסה למנופאזה מלווה בפגיעה במספר מישורים. רוב הסימפטומים מקורם במוח - ירידה בסוגי זיכרון, שינויים במצב הרוח עד דיכאון, ירידה קוגניטיבית, הפרעות שינה, מיגרנות, הזעות ליליות, ורטיגו, שינויים בתפקוד המיני ועוד.

מצאת שני רצפטורים לאסטרוגן ומיפויים הדגים את האזורים במוח שמושפעים מאסטרוגן. הסתבר, שפעילות אורגנים כמו האונה האולפקטורית, היפוקמפוס, קורטקס, גזע המוח והצירבלום קשורה לנכחות אסטרוגן.

ממצא של רמה גבוהה של ארומטז ואנזימים נוספים שמסוגלים להפוך כולסטרול או אנדרוגנים לאסטרוגן הדגים את חשיבות האינטרא-קרינולוגיה (יצור מקומי) באספקת אסטרוגן למוח.

בבדיקה מעבדתית נמצא שאסטרוגן משתתף בתהליך התארכות אקסונים, מזרז צמיחת דנדריטים ויצור סינפסות בתרבות רקמה. לאסטרוגן פעילות ניר-פרוטקטיבית נגד בטא אמילואיד ופראאכוסידים. פעילות הגנתית זו היא כנראה נרחבת יותר בשל התכונות האנטי-אוקסידנטיות שלו.

הקשר של תכונות אלה לקליניקה מודגם במעורבות אסטרוגן בהתפתחות דמנציה. הוצע, שחסר אסטרוגן מגדיל את פגיעות תאי המוח לנוזק וניוון, מה שיכול להוביל ליצירת מחלת האלצהיימר. מחקרים אפידמיולוגיים רבים הראו ששמירה על רמת אסטרוגן טיפולית הקטינה משמעותית את הופעת המחלה. הקשר לאלצהיימר הוא גם דרך הבנת הפתוגנזה. אסטרוגן in vitro מזרז את פרוק הפרקורסורים לבטא-אמילואיד ומקטין את פעילותו ויחד עם הפעילות האנטי-אוקסידנטית יכול להתערב בשקיעתו ויצירת המחלה.

בניסוח להסביר את שכיחות היתר של המחלות הניר-דגנרטיביות אצל נשים לעומת גברים ולעומת נשים פרה-מנופאזיות, הודגמו מספר שינויים ביולוגיים

ההורמונליים המתרחשים במנופאזה שמוכילים לסיסן גבה למחלות אלה¹¹. המחברים מסכמים את ממצאיהם באמירה שהמנופאזה היא פאזה קריטית בחיי האישה שבה מתרחשים שינויים ביולוגיים שיכולים להגדיל את הסיכון למחלות ניר-דגנרטיביות. אומנם הבסיס הקליני להשפעה השלילית של חסר אסטרוגן אינו נרחב מספיק, אולם בשל החשיבות העצומה של הזדקנות המוח לגבי ההזדקנות, יחד עם המהפכה בהרמיית פעילות המוח, יש לצפות להבהרת הנושא בקרוב. להתערבות כלשהי שתשנה את הזדקנות המוח תהיה חשיבות משמעותית באוכלוסיית הנשים המתבגרות.

עור

הדוגמא הטובה ביותר להשפעת החסר האסטרוגני על תפקוד רקמה היא, ככל הנראה, מצב העור במנופאזה.

בניגוד לרוב האיברים האחרים, ניתן לבצע ביופסיות ללא טראומה משמעותית ולקבל מושג מדויק יותר על השינויים שחלים.

במחקרים רבים נמצא שאיכות העור יורדת עם הגיל בשל הצירוף של הזדקנות רגילה, הזדקנות כתוצאה מהשפעת הקרינה במהלך החיים, גורמים סביבתיים וסיבות הורמונליות.

החלק ההורמונלי של הזדקנות העור קשור לידידה בתכולת הקולגן בעור (עד 30 אחוז), לידידה בתכולת המים ובאלסטיות שלו ועלייה ביצור החלב (sebaceous). גם מדידות אוביקטיביות לקמטים הראו את העלייה בקמטים בחסר ההורמונלי (עיקר הפגיעה המובילה להופעת קמטים היא עישון וגורמים סביבתיים, שעליהם אין לאסטרוגן כל השפעה).

העור המנופאזלי ובעיקר עור הנרתיק הופך דק יותר יבש ורגיש לפגיעה. האפקט העיקרי של המנופאזה על העור ועור הנרתיק במיוחד, הוא הידידה המשמעותית בקולגן, ברקמת השומן התת עורי וביכולת לאגור מים. האפיתל מאבד את השכבה החיצונית שלו ומתכווץ למספר קטן של שכבות. גלד היחס של תאים בוליים (basal) לעומת שטחיים (superficial). מופיעה היצרות בכלי הדם המקומיים וידידה בהפרשה השומנית שמקטינה את השימון בזמן יחסי מין. עור הנרתיק הופך לחשוף יותר לטראומה קלה. pH הנרתיק הופך יותר בסיסי ולכן יותר חשוף לזיהומים. כל אלה מובילים לדיספראוניה בלתי נמנעת, שמתרחשת אפילו אם קיימת פעילות מינית קבועה. יש לציין, שהידידה באיכות הקולגן, באלסטיות שלו ובעובי העור ניתנת להיפוך ע"י מתן אסטרוגן.

נשא השינויים בנרתיק ידון גם בפרק על השינויים בתפקוד המיני, אולם צריך לזכור שהשפעת החסר

ההורמונלי על הנרתיק משמעותה קושי, כאבים וצריכה בקיום יחסי מין. התלונות מופיעות מוקדם ואין קשורות לליבידו. היובש הנרתיקי מתבטא גם בסימפטומים אורייניים כמו צריכה וכאבים במותן שותן.

בנוסף, כל השינויים בעור מביאים לידידה ביכולת של העור להחלים מטראומה כמו פצע ניתוחי. הוכחת הקשר ההורמונלי נובעת גם מהתגובה המשמעותית של העור המנופאזלי למתן אסטרוגן מבחון, הן כתכשיר מקומי והן כסיסטמי. ביופסיות לפני הטיפול ולאחריו הדגימו חזרה כמעט מלאה של העור למצב שלפני המנופאזה.

לידידה במצב הקולגן בגוף השפעה מטרדה נוספת. עם המנופאזה מתחילה ידידה קבועה בחוץ ובמסת השריר. למשתנים כמו גובה, משקל ופעילות גופנית השפעה על קצב הידידה. לידידה זו השפעה על היכולת לבצע פעילות גופנית רגילה או מאומצת ועל הסיכון לשברים אוסטאופורוזיים.

האגן ומערכת השתן

רצפטורים לאסטרוגן נמצאים בכל שרירי האגן והליגננטים של האגן, מלבד בלוטור אני, (Levator ani) באורטרה הפרוקסימלית והדיסטלית ובשלפוחית השתן, מלבד בכיפת השלפוחית (dome). לכן, חשוף כל האזור למצב החסר האסטרוגני. התוצאה היא דרגות שונות של ידידה בקצב וזימת השתן, הגדלת שארית השתן, לחץ מילי גבוה יותר, ידידה בנפח השלפוחית וידידה בלחץ ההשתנה. כדאי לציין, כי בגניטליה קיים אפקט ה-"Counter transfer" שמשמעותו מעבר של חום וחומרים כמו גזים, הורמונים ונוזל לימפטי מהמערכת הוורידית המסועפת שקיימת באזור הגניטליה אל הדם העורקי. אפקט כזה קיים בין שחלה לשחלה, וגינה לרחם ואפילו במוח. האפקט מגדיל היותו חוזר מקומי. מעבר אסטרוגן אחרי מתן מקומי מאפשר שימוש במינן נמוך אפקטיבי ללא מעורבות האנדומטריום¹³.

ריאות ומערכת הנשימה

אין עדיין מספיק אינפורמציה לגבי השפעת המנופאזה על מערכת הנשימה והתפקוד הריאתי, אך קיימים מספר דיווחים בנושא. ממחקר שפורסם לאחרונה, עולה שיתכן וקיים קשר בין המנופאזה להופעת אסתמה, בעיקר בנשים רוות⁷. נמצאה ידידה בתפקודי ריאות ועליה בסימפטומים נשימתיים בנשים אלה.

הסתבר בנוסף, שנשים שחלו באסתמה בגיל קרוב למנופאזה הגיבו פחות טוב לטיפול המקובל, ודרגת הסימפטומים האסטמטיים שלהן הייתה גבוהה יחסית⁸.

ראיה

בשל המצאות רצפטורים לאסטרוגן באזורים שונים של העין כמו ברטינה ובכורואיד, וההשפעה הזו מוטורית של אסטרוגן בכלי דם בגוף, ניתן לצפות להשפעת המנופאזה על תפקודי הראיה. נמצאה עליה בלחץ התוך עיני וידידה במספר פרמטרים של תפקוד הראיה⁹.

קיימים דיווחים על עלייה בשכיחות קטרקט אצל נשים עם הגיל כאשר קיימת האצה במנופאזה¹⁰.

תפקוד מיני

השינויים בתפקוד המיני כתוצאה מהכניסה למנופאזה מתחלקים לשני שטחים: החלק הגופני של השינויים בתפקוד איברי המין כתוצאה מהידידה ברמת האסטרוגן והחלק הנפשי שעיקרו השינויים בליבידו ובמרכיבים הנפשיים של התפקוד המיני.

השינויים מדגשים במצב של כריתת השחלות מסיבות שונות. לנשא חשוב זה הוקדש פרק נפרד.

סיכום

אומנם מנופאזה איננה מחלה אנדוקרינית, אבל הידידה ברמת הורמוני המין גורמת לא רק להופעת הסימפטומים הטיפוסיים (גלי חום, הפרעות שינה וכו') אלא גם משפיעה בצורה משמעותית על תפקוד רוב רקמות הגוף.

במהלך החיים, החל מהחיים העובריים, להורמוני המין תפקיד מרכזי בתפקוד מערכות הגוף ולא רק למערכת הרבייה. יתכן, לכן, שלחזרה למצב החסר ההורמונלי השפעה על תפקוד מערכות הגוף השונות. בניגוד לנכות בעלי חיים, אין אצל האישה "התפוררות" הגוף עם הידידה בתפקוד השחלות, כנראה בשל נוכחות מנגנוני קומפנסציה למצב ההורמונלי החדש.

צריך לזכור שאין לתלות את כל השינויים שמתרחשים בחיי האישה בשינויים ההורמונליים. מאורעות גופניים, נפשיים וחברתיים משמעותיים קובעים את איכות המשך מהלך החיים.

עם זאת, כדאי להכיר את השינויים הביולוגיים המתרחשים, כדי לפתח את ההתייחסות האישית והפילוסופית של כל אחת ואחת לגבי תקופת החיים הזאת.

ד"ר גרעון קופרניק, מרפאת גיל המעבר, בית החולים קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא, "אסותא השלום". סגן יו"ר האגודה לגיל המעבר

1. American Heart Association 2001http://216.185.102.50/statistics/
2. Gohlke-Barwolf C 2000; Basic Res Cardiol 95 (suppl 1):177-183
3. Sutton-Tyrrell K 1998 Stroke 29:1116-1121

4. Park TW 2003 ; Arch Inter Med 163:427-436
5. Kannel WB 1991 J Clin Epidemiol;44:183-190
6. Poehlman ET 1997 Ann of Intern Med 123:673-675
7. J Allergy Clin Immunol. 2008 Jan;121(1):72-80
8. Monaldi Arch Chest Dis. 2007 Sep;67(3):135-41.

9. Eur J Ophthalmol. 2008 Mar-Apr;18(2):320-3
10. Med Hypotheses. 2004;63(3):494-7
11. Neurobiol Aging. 2007 Jun 29.
12. Genazzani AR. Human Reprod Update 2007 ;13 (2):175-187

הפיזיולוגיה של גיל המעבר

תסמיני גיל המעבר והתופעות החלות בתקופה זו

פרופ' דבורית הוכנר-צלניקר

חלופי. האדם הוא היונק היחיד החי תקופת חיים משמעותית מעבר לסיום שנות הפוריות שלו. ישנם מספר מחקרים אנתרופולוגיים, המבוססים על אוכלוסיות הנזנות מציד כגון טנוניה ועל ארצות מפותחות כמו קנדה, בהן מייחסים לעזרה הניתנת מהסבתות חשיבות רבה בעלייה בפוריות של בנותיהן ("תיאורית הסבתות").

בתקופת המעבר, חלה ירידה הדרגתית בייצור והפרשת האסטרוגן והפרוגסטרון. זיקי השחלה הופכים פחות ופחות רגישים לגונדוטרופינים, הביוץ הופך לבלתי סדיר ובעקבותיו מחזור הווסת בלתי סדיר, אורך מחזור הווסת משתנה, עקב הירידה ברגישות השחלות להורמוני ההיפופיזה

ששינויים מטבוליים ותחלואים שונים - בעיקר דלדול העצב ותחלואות לב אשר שכיחותם עולה בתקופת הבלות - קשורים בשינויים הורמונליים אשר חלים בתקופת המעבר. ממצאים אלו מביאים אותנו ל"שאלת השאלות" הבלתי פטורה עדיין והיא: האם תקופת גיל המעבר ותקופת הבלות המגיעה לאחר מכן, מהוות מחלה המחייבת טיפול או שמא תקופות אלו מבטאות שינויים פיזיולוגיים שאותם צריך לעבור?

שלא בדומה להפרעה בתפקוד בלוטת המגן או הלבלב המוגדרות כמחלות המחייבות מתן חלופי של ההורמון החסר, יש אחוז לא מבוטל של נשים בגיל המעבר או הבלות שאינן נזקקות למתן הורמון

גיל המעבר הינה תקופת המעבר שבין תקופת הפוריות לתקופת הבלות, תקופה האורכת בין שנתיים לעשר שנים וחלה בסביבות העשור החמישי לחיים. בתקופה זו, מפסיקות השחלות לייצר ולהפריש את ההורמוני המין הנשיים. בתחילת המאה ה-20, היה אורך החיים הממוצע כ-50 שנה. כלומר, אישה שהגיעה לגיל זה, תחילת גיל המעבר סיימה למעשה את חייה. לפיכך, נשים רבות לא הגיעו לתקופת הבלות. בתקופתנו, לעומת זאת, אורך החיים הממוצע עלה בכ-30 שנה, כך שמרבית הנשים יעברו את תקופת המעבר ויחיו עוד כשליש מחייהן בתקופת הבלות. בד בבד, הצטבר בשנים האחרונות מידע רפואי שלפיו עולה

(FSH ו-LH) עולה רמתם, ובמקביל מופיעות התופעות הקלימקטוריות הכוללות את גלי החום ושינויים במצב הרוח.

רמת ה-FSH עולה פי 10-20 עד לערכים מעל ל-35-40. ואילו רמת ה-LH עולה במנופאוזה המוקדמת רק פי 3. למעשה, במנגנון ההיוון החוזר (Feedback System) שבין השחלה להיפופיזה משתתף האינהיבין B. פפטיד מופרש מתאי הגרנולוזה בשחלה בתגובה לגירוי ע"י FSH מההיפופיזה, והוא מדכא את הפרשת ה-FSH כחלק ממנגנון ההיוון החוזר. מסיכות טכניות לא נעשה שימוש במדידת האינהיבין לשם אבחון המעבר למנופאוזה והמדד המקובל הוא ממצא של FSH גבוה מ-35-40 כמצב של אי ספיקה שחלתית או מנופאוזה. מיד לאחר המנופאוזה השחלה ממשיכה לייצר ולהפריש בעיקר טסטוסטרון ואנדרוסטנדיין. גם רמת האנדרוסטנדיין יורדת עם המנופאוזה לכמצצית מרמתו לפני המנופאוזה. רמת הטסטוסטרון יורדת גם היא לאחר המנופאוזה אבל בקצב קבוע, ולמעשה השחלה מפרישה יותר טסטוסטרון אחרי המנופאוזה מאשר לפני. כלומר, גם לאחר המנופאוזה, השחלה היא עדיין איבר אנדוקריני פעיל.

לסיכום: בתום תקופת גלי המעבר, חל אובדן מוחלט של כל הזיקים אשר בשחלה והיא אינה מסוגלת להגיב עוד להורמונים המופרשים מיותרת המוח – אין ביוץ, אין היווצרות של הגופיף הצהוב, חלה ירידה ברמת הורמוני המין הנשיים (אסטרוגן ופרוגסטרוגן) עד להפסקה מוחלטת בייצור ההורמונים ובהפרשתם מהשחלות. בניסיון לפצות על החסר ההורמונלי, בלוטות יתרת הכליה, מפרישות את הורמון המין הזכרי אנדרוסטנדיין, העובר ארומטיזציה פריפרית לאסטרוגן (E₂). עם הגיל והעלייה בכמות רקמת השומן, גובר ייצור האסטרוגן המשמש כפיצוי חלקי לחסר ההורמונלי הנטבע מהפסקת פעילות השחלה. רמת האסטרוגן בגוף משתנה מאישה לאישה ומכיוון שישנו קשר הפוך בין רמת האסטרוגן, תופעות גיל המעבר ושינויים מטבוליים אחרים, עוצמתם שונה מאישה לרעותה.

תופעות הקשורות בגיל המעבר

בתקופת גיל המעבר חלים שינויים הורמונליים הנובעים מירידה ביכולת השחלות ליצור ולהפריש את הורמוני המין הנקבים (האסטרוגן והפרוגסטרוגן). בהיעדר הורמונים אלו, חלים שינויים במערכות רבות בגוף האישה. יש נשים הסובלות בתקופת המעבר מתסמינים קשים ביותר ויש נשים העוברות את תקופת המעבר בלא כל תסמינים או בלוויית תסמינים קלים ביותר. תסמיני גיל המעבר נחלקים לשלוש קבוצות עיקריות:

1. תסמינים וואוזומטוריים – גלי חום, הזעה והאצה בדופק הלב.
2. תסמינים נייורופסיכיאטריים – עצבנות, דיכאון,

נרדדי שינה, הפרעות בזיכרון, ירידה בחשק המיני וירידה בחיוניות.

3. תסמינים אורוגינטיילים – יובש בנרתיק, אי נוחות בעת קיום יחסי מין, דימומים נרתיקיים לאחר קיום יחסי מין והפרעות במתן שתן.

התסמינים הוואוזומטוריים

כ-80 אחוז מהנשים חשות בגלי חום בתקופת המעבר והבלות, רק כמחציתן סובלות מגלי חום המופיעים בתדירות גבוהה ביותר, המשבשת את חייהן. גלי החום מופיעים בתדירות שונה בנשים שונות, ונעים מארבעה-חמישה גלי חום בשעה ועד להופעה של גל חום יחיד אחת לשישה חודשים. גל חום הינו תחושת חום המציפה באופן פתאומי את פלג הגוף העליון, הכולל את הזרועות, קידמת החזה, הצוואר והראש. לעתים מלווה גל החום בסומק באזורים אלו, הדומה לפריחה המופיעה כתגובה אלרגית למתן תרופה או לגירוי אחר. לרוב מלווה גל החום בהזעה ניכרת ולאחר היעלמותו מופיעה תחושת קור ולעתים צמרמורת. עד לפני כ-25 שנה יחסו גלי חום אלו לתגובה היסטורית של נשים בתקופה בה הווסת פוסקת, הפרויות נפסקת והקן המשפחתי הולך ומתרוקן. הסיקו מכך שלא נותר לאישה דבר חוץ מאשר להתלונן על כל מיני תחלואים שונים ומשונים כגון גלי חום. הטיפולים המקובלים אז היו טיפולים מרגיעים למיניהם באמצעות תרופות אנטי דיכאוניות ולא הייתה כל התייחסות כבדת ראש לתופעה.

ואולם בתחילת שנות ה-70 העלו מחקרים שבדדו עם הופעת גל החום, חלה עלייה בחום העור בפלג הגוף העליון, כשהוא מלווה בהאצת דופק הלב ובשינוי בתנגודת החשמלית דרך העור. מכאן הגיעו החוקרים למסקנה שגלי החום הם אכן ביטוי לשינויים גופניים אמיתיים, הניתנים למדידה, ולכן גם ההתייחסות אליהם השתנה מן הקצה אל הקצה; לא עוד אישה היסטורית, המחפשת תשומת לב בדיווח על תחושות שונות ומשונות שקיימות במחשבותיה בלבד, אלא שינויים גופניים אמיתיים ומדידים.

עדיין לא ברור לחלוטין מדוע מופיעים גלי החום, אך ברור הוא שבמקביל לירידה בכמות האסטרוגן חלים שינויים במח הכוללים העברת פקודה לירידה בחום הגוף. הגוף נערך להיפטר מעורפי החום באמצעות הרחבת כלי דם, ומכאן הסומק המלווה בהזעה ניכרת. בד בבד עם גלי החום חלה עלייה בהפרשת הגונדורופינים במוח. ההגברה בהפרשת הגונדורופינים המלווה את גל החום אמנם אינה אחראית להופעת גלי חום, אבל היא מעידה על תגובה משותפת לגירוי מוחי כלשהו ממקור בלתי ידוע, הגורם גם להפרשת הגונדורופינים וגם להופעת גל החום. גל החום נמשך לרוב כשלוש-ארבע דקות, ואולם יש גם דיווחים על גלי חום ארוכים במיוחד, האורכים עד שעה. תבנית ההופעה שלהם במשך היום ו/או הלילה היא אינדיבידואלית

- לכל אישה המהלך האופייני לה. במרבית המקרים, מופיעים גלי החום בגיל המעבר, במקביל לירידה בייצור האסטרוגנים ובהפרשתם, וחולפים שנה-שנתיים לאחר ההפסקה המוחלטת בייצור ההורמונים. התסמינים הוואוזומטוריים חולפים גם בלא טיפול, תדירותם לרוב הולכת ופוחתת בהדרגה, עד אשר הם נעלמים כליל. ואולם, באחוז קטן מהמחקרים נמשכים התסמינים שנים רבות יותר, ולעתים נדירות ביותר לעד.

הטיפול היעיל היחיד למניעת גלי החום הוא טיפול הורמונלי אסטרוגני חלופי. ההחלטה בדבר טיפול הורמונלי חלופי מבוססת על מערכת שיקולים רחבה, הכוללת הערכת יחס תועלת/סיכון פרטנית לכל אישה.

התסמינים הנורופסיכיאטריים

כאן הדברים סבוכים הרבה יותר. התסמין השכיח ביותר בתקופת גיל המעבר השייך לקבוצה זו הוא עצבנות יתר. לא מעט נשים בגיל זה נמצאות בתקופה שבה מתחוללים שינויים רבים וקשים באורח החיים – במשפחה, בבית או בעבודה. היכולת לעמוד בתסמינים הנורופסיכיאטריים המופיעים בגיל המעבר קשורה לאורח החיים בכללותו. לכן, קשה מאד להעריך בדייקנות אלו תסמינים אכן נגרמים עקב השינויים ההורמונליים ואלו מהם מיוחסים למכלול השינויים המתחוללים בחיי האישה בתקופה קשה זו.

הטיפול האסטרוגני החלופי יכול לסייע מאד בתקופה זו של אי שקט ואולם הוא בוודאי אינו הפתרון המוחלט לכל התסמינים הנורופסיכיאטריים המתעוררים בתקופה זו.

הירידה בחשק המיני יכולה להיות משנית ליובש בנרתיק ולאי נוחות בעת קיום יחסי מין. במקרים אלו ניתן להיעזר שוב באותו "טיפול הפלא" אסטרוגן. אולם, לעתים הירידה בחשק המיני קשורה בגורמים אחרים כגון מערכת יחסים עם בן הזוג, או בתחושות אישיות של האישה בנוגע לדימוי גופה, מיניותה, או שביעות הרצון הכללית שלה ואז כמובן יש לנקוט בדרכים טיפוליות אחרות.

אם הירידה בחשק המיני אינה קשורה ביובש בנרתיק ואינה נגרמת בעקבות מערכת יחסים בלתי תקינה עם בן הזוג או בעקבות תחושות אישיות בעייתיות, אלא נובעת משינויים מוחיים המתחוללים בתקופה זו, הטיפול באסטרוגן במרבית המקרים לא יועיל והניסיון מראה שטיפול בהורמון המין הזכרי, טסטוסטרון, עשוי לפתור את הבעיה, לפחות ברובה.

התסמינים האורוגינטיילים

בתקופת הפרויות, הנרתיק הוא איבר אלסטי ומצופה מספר רב של שכבות תאים. עם הירידה ברמת האסטרוגנים, הופך ציפוי הנרתיק דק יותר ויותר. הוא מתקצר, נעשה צר יותר ומאבד את הלחלוחית הטבעית שאפינה אותו בעבר. כמו כן,

מאבד הנרתיק את כושר עמידתו בפני זיהומים. גם השופכה מגיבה ליירידה ברמת האסטרוגן, והופכת פחות גמישה.

עקב היירידה בעמידות הנרתיק לזיהומים, מגיעים לנרתיק חיידקים שמקורם במערכת העיכול. הם מתיישבים בו, עלולים לגרום זיהום מקומי בנרתיק ולהוות את המקור לזיהומים המגיעים לדרכי השתן, ולכן בתקופה זו עולה שכיחות הפרעות במתן שתן וזיהומים בדרכי השתן.

בניגוד לתסמינים הוואזומטוריים והניורופסיכיאטריים החולפים מאליהם גם בלא כל התערבות הורמונלית, התסמינים האורוגניטליים הולכים ומחמירים עם השנים, בד בבד עם המשך היירידה ברמת האסטרוגנים בגוף. הדרך היחידה להקל על התסמינים הללו היא באמצעות טיפול אסטרוגני (מקומי או סיסטמי ביעילות שווה).

מלבד תסמיני גיל המעבר שהוזכרו, חלים עוד כמה שינויים בגיל המעבר, הדרושים התייחסות מיוחדת:

הפרעות במחזור הווסת

רק אחת מכל חמש נשים בגיל המעבר מדווחת על הפסקת מחזור הווסת באופן חד ונכנסת לתקופת הבלות ללא כל תקופת ביניים של הפרעות במחזור הווסת. מרבית הנשים חוות תקופה של מחזורי וסת בלתי סדירים, עד להפסקה מוחלטת של המחזור.

עם התמעטות הזיקים בשחלות, תדירות הביצנים הולכת ופוחתת, הביצנים הופכים לבלתי סדירים ובמקביל, נעשים גם מחזורי הווסת בלתי סדירים. לעתים, מתקצרים מחזורי הווסת ומופיעים אחת ל-21 יום ולעתים הם מתארכים, ומופיעים אחת ל-40-60 יום. אופי הדימום אף הוא משתנה: יש שהדמם הווסתי נעשה קל ונמשך מספר מועט של ימים ויש שהווסת הופכת לארוכה, נמשכת שבועיים ויותר ומלווה בדמם חזק.

עם זאת, ייתכנו גם סיבות אחרות להפרעות הווסת הדרושות בידור וטיפול, ולכן כאשר מופיע מחזור ווסת בתכיפות גבוהה, אחת ל-20 יום או פחות מזה, או שהוא מלווה בדמם חזק, יש לשלול גורם אחר האחראי לשינויים במחזור הווסת, הדרוש טיפול מיידי.

עור

בדומה לשינויים בעור באזור הנרתיק החלים עם הגיל ומקבילים ליירידה ברמת ההורמונים, כך משתנה העור גם באזורים אחרים בגופו. אחד השינויים הבולטים בעור הוא הופעת קמטים, תאי עור חדשים נוצרים באיטיות רבה יותר, האלסטיות של הרקמה התת-עורית פוחתת, רקמת השומן התת-עורית מתמעטת, תכולת הקולגן בעור יורדת והתוצאה הסופית היא קמטים.

הנטייה לפתח קמטים היא, בחלקה לפחות, גנטית. הדרך היעילה ביותר בטיפול בקמטים היא לנסות ולמנוע את הופעתם באמצעות טיפול בעור וטיפוחו.

חלק מהשינויים החלים עם הגיל אין דרך לעצור אך חשוב להרבות בשתיית מים ולהישמר מפני השמש. השמש מכלה את העור וגורמת לו נזקים קשים. לעיתים קרובות, חשיפה מוגזמת לשמש בילדות בלא כל הגנה גורמת להופעת קמטים ושינויים אחרים בעור, הבאים לידי ביטוי בגיל מבוגר.

תחלואת השלד

בגופנו שני סוגי עצם: עצם ספוגית רכה הבנויה ככוורת דבש, אשר בה נמצאים מוח העצם וכלי דם. עצם זו, המהווה כ-20 אחוז ממסת העצם בגופנו, עטופה בעצם קורטיקלית דחוסה, הבונה את העצמות הארוכות ומקנה לשלד את יציבותו. עצם זו מהווה כ-80 אחוז ממסת העצם בגופנו. העצם הספוגית בונה את גופי החוליות ואת פנים העצמות הארוכות. דלדול העצם, החל בתקופת הבלות, פוגע בעיקר בעצם הספוגית. לפיכך, שברים אוסטיאופורוטיים שכיחים בעיקר בעצמות הבנויות מעצם ספוגית, כגון גופי החוליות, צוואר הירך ושורש כף היד.

העצמות בטפט עוברות תהליך שיחלוף עצם תמידי (Remodeling), ובמהלך מסולקים אזווי עצם ישנים או בלתי תקינים באמצעות תאים הורסי עצם, הנקראים אוסטיאוקלסטים. באותם אזווי מופיעים בד בבד תאים בני עצם, הנקראים אוסטיאובלסטים, הם האחראים לייצור עצם חדשה ובריאה במקום זו שסולקה. תהליך זה חיוני לשמירת תקינותה של העצם בטפט.

כל עוד משתווים התהליך הורס העצם והתהליך בונה העצם, נשמרת מסת העצם. ואולם בתקופות מסוימות גובר אחד התהליכים על משנהו: בילדותו, בתקופת הגדילה, גובר תהליך בניית העצם על תהליך הורס העצם והתוצאה היא בניית העצם, המתבטאת בהגדלת מסת העצם בגופו. לעומת זאת, בגיל זקנה גובר תהליך הורס העצם על תהליך בונה העצם והתוצאה היא איבוד מוגבר של מסת העצם; עד גיל 20 נבנית כ-90 אחוז ממסת העצם הסופית שבגופנו, והיא מושלמת עד גיל 35. בגיל זה מושגת מסת העצם המרבית (Peak bone mass).

מסת העצם המרבית משתנה מאישה לאישה. יש נשים המגיעות למסת עצם מרבית גדולה, ויש המגיעות למסת עצם נמוכה. ידועים כמה גורמים המשפיעים על מסת העצם המרבית:

- נטייה גנטית
- פעילות גופנית
- דיאטה עשירה בסידן
- מאזן הורמונלי תקין

מגיל 35-50 נשמרת מסת העצם קבועה פחות או יותר, במידה ואנו שומרים על אורח חיים תקין, ולא נחשפים למחלות או לתרופות העלולות לפגוע בה. בנשים בסביבות גיל 50, עם הפסקת פעילות השחלות והפסקת ייצור האסטרוגנים והפרשתם, חל תהליך מואץ של איבוד מסת העצם, הנמשך

שנים מספר. תהליך זה חל עקב האצה בשחלוף העצם. במקביל להאצה שחלה בתהליך בניית העצם מתרחשת האצה גדולה עוד יותר בתהליך הורס העצם, וכך הולכת ופוחתת מסת העצם במהירות. בכך, למעשה, מתחיל שלב האיבוד המהיר של העצם עם תחילת תקופת הבלות.

לאחר שנים ספורות שב שיווי המשקל לתקנו, תהליכי בניית העצם והריסתה מואטים באופן ממש והתוצאה היא איבוד איטי ומתמשך של מסת העצם. תהליך זה נקרא דלדול העצם עקב זקנה (Senile Osteoporosis). בעוד שדלדול העצם בגיל הבלות הוא תהליך מהיר, דלדול העצם בזקנה הוא תהליך איטי. אוסטיאופורוזיס שלאחר המנופאוזה, הופך את העצם לפריכה במידה כזו שבעקבותיה חבלה מזערית, ולעתים אף בלא כל חבלה, היא נשברת. שברים בגופי החוליות מביאים לידי קיצור קומה, להופעת גבנון ולכאבי גב קשים. שבר בצוואר הירך עלול להביא לידי קיצור הרגל, לצליעה ולנכות לצמיתות.

גם גברים עלולים לחלות באוסטיאופורוזיס ואולם בשכיחות נמוכה הרבה יותר. יחס גברים:נשים הוא 10:1. שוני זה משני למסת העצם המרבית הגבוהה יותר מזו של נשים, אליה מגיעים גברים בגיל 35. ההבדלים בין מסת העצם המרבית בין גברים לנשים משניים ל:

- נטייה גנטית
- פעילות גופנית מואצת
- מזון עשיר בסידן בגיל הילדות
- הורמון הטסטוסטרון התורם לבניית מסת העצם ולשימורה

לפיכך, מגיעים גברים למסת עצם מרבית גבוהה מזו של נשים ואינם סובלים בדרך כלל מאיבוד עצם מואץ. מכאן, שלנשים בגיל 80 יש סבירות גבוהה יותר בהשוואה לגברים, למסת עצם הפחותה בכ-30-50 אחוז ממסת העצם המרבית שהגיעו אליה בגיל 35.

יחד עם זאת, בשנים האחרונות חלה עלייה בשכיחות האוסטיאופורוזיס אצל גברים והיא נובעת כנראה מירידה בפעילותם הגופנית של בנים בגיל הילדות, ירידה בתכולת הסידן במזון ומהארכת חיי הגברים. בממוצע, רק אחת מארבע נשים תסבול מאוסטיאופורוזיס וידועים כמה גורמי סיכון למחלה:

- נשים לבנות
- נשים רוות
- בנות לאמהות הסובלות מאוסטיאופורוזיס
- חוסר איזון הורמונלי
- דיאטה דלת סידן
- מנופאוזה מוקדמת
- עישון ושתיית אלכוהול

בשלבם הראשונים של המחלה לרוב התסמינים קלים ביותר, או שאינם מופיעים כלל. ייתכנו כאבי גב קלים וקיצור קומה קל, ויתכן הופעה הדרגתית של גבנון. התסמין הראשוני של האוסטיאופורוזיס הוא בדרך כלל היווצרות שבר, המעיד על איבוד

של מסת עצם מתחת לסף השבר ועל דרגת פריכות גבוהה של עצמות.

הבעייתיות שבטיפול באוסטיאופורוזיס נובעת ממיעוט תסמינים המעידים על המחלה בשלביה המוקדמים ועקב יכולת מוגבלת ליצירת עצם חדשה במקום זו שאבדה בשלביה המתקדמים של המחלה. לאחרונה, נכנסה לשימוש תרופה חדשה שהינה אנלוג של הורמון הפרהיטריאדי - הפורטאו - המורזת יצירת עצם חדשה. פורטאו גורם לשיפור במיקרוארכיטקטורה של העצם המתבטא בעלייה בעובי הטרבקולות (קוריות העצם), עלייה בחיבוריות שלהן, שיפור מבנה הטרבקולות ממבנה חוטי למבנה לוחי ועלייה בעובי העצם הקורטיקלי (העצם הדרחוסה - למשל ביד). בקרב נשים לאחר המנופאוזה עם שברים קודמים בעמוד השדרה, נמצא כי לאחר טיפול ממוצע של כ-21 חודשים בפורטאו, ירד הסיכון לשבר נוסף בעמוד השדרה ב-65 אחוז ואילו הסיכון לשבר שלא בעמוד השדרה ירד ב-53 אחוז. כמו כן, עלתה צפיפות העצם (BMD) בעמוד השדרה ב-9 אחוז ובירך ב-3 אחוז. נגברים עם אוסטיאופורוזיס נצפו תוצאות דומות לטיפול צפיפות העצם. האפקט של פורטאו על צפיפות העצם נשמר עד 30 חודשים מתום הטיפול ואילו האפקט על הידירה בסיכון לשבר נשמר לפחות 18 חודשים מתום הטיפול. בשלב זה, השימוש בתרופה מוגבל בעיקר בשל מחירה. אי לכך, באופן מעשי, יש להגביר את המאמצים לאתר את הנשים הנמצאות בסיכון מוגבר לחלות באוסטיאופורוזיס ולהיערך לטיפול רב-מערכתי לשמירת מסת העצם הקיימת ומניעת אובדן נוסף.

אף על פי שאנו מודעים לכל גורמי הסיכון לאוסטיאופורוזיס שהוזכרו, הדרך היחידה לאתר נשים אלו היא במדידה ישירה של צפיפות העצם עם הגינן לגיל המעבר. השיטה המקובלת כ-Gold standard היא DEXA (Dual Photon X-ray) Absorptiometry, הבודקת את צפיפות העצם בחוליות ובירך. ההגדרה של אוסטיאופורוזיס על פי ה-WHO היא: $T \text{ score} < -2.5 \text{ SD}$.

בדיקת ה-DEXA מספקת לנו הערכה בדבר הסיכון לפתח שברים אוסטיאופורוטיים, כמו גם משמשת למעקב אחר מסת העצם כדי לבדוק יעילות הטיפולים והתערבויות רפואיות, אשר נועדו לעצור את המשך הידרדרות מסת העצם.

תחלואת לב

בתקופת הפוריות, שכיחות מחלות הלב בקרב נשים נמוכה בהרבה בהשוואה לשכיחות המחלה בגברים ועומדת על יחס של 1:3 בין נשים לגברים. כעשר שנים לאחר ההפסקה בהפרשת הורמוני המין הנשיים, עולה בהדרגה שכיחות מחלות הלב אצל נשים ובסביבות גיל 65 היא משתווה לשכיחות בגברים ולעתים אף עולה על זו שאצלם. מתברר, שלאסטרוגן חשיבות רבה במניעת מחלות

לב והוא בעל השפעה ישירה, ככל הנראה, על תפקודו התקין של הלב. כמו כן, ניכרת השפעתו העקיפה בהורדת תחלואת הלב באמצעות העלאת רמת HDL האחראי לסילוק שומנים מהדם ומניעת שקיעתם בדופנות כלי בדם.

ההוכחה לחשיבות האסטרוגן במניעת מחלות לב נובעת מהעובדה שנשים אשר הגיעו לבלות מוקדמת מסיבה כל שהיא, פתחו מחלות לב בשכיחות גבוהה הרבה יותר לעומת נשים בנות אותו גיל אשר פעילות השחלות שלהן תקינה.

גורמים רבים מוכרים כגורמי סיכון למחלת לב כלילית ובהם גיל, נטייה גנטית, יתר שומנים בדם, חוסר פעילות גופנית, השמנת יתר, עלייה בלחץ הדם, עישון וחוסר הורמונלי.

סיבת המוות השכיחה ביותר בנשים בנות 65 ומעלה היא מחלות לב. שכיחות זו גבוהה בהרבה מכל המחלות המוכרות וה"מפורסמות" יותר כגון סרטן השד, סרטן השחלה ומחלות אחרות. לשם השוואה - שכיחות מחלות הלב בגיל 65 ואילך היא ביחס של 1:2, כלומר אחת מכל שתי נשים בגיל זה תחלה במחלה, מקצתן ימותו עקב אוטם בשרי הלב ובשאר הנשים המחלה תלך ותתפתח לתחלואה קשה, להגבלה קשה בתפקוד ובסופו של דבר למוות.

עד לפרסום תוצאות מחקר ה-WHI ב-2002, היה מקובל לחשוב שלטיפול הורמונלי חלופי במנופאוזה יש אפקט מגן בפני תחלואת לב. תוצאות ה-WHI הפכו את הקערה על פיה, כשהמחקר הופסק טרם זמנו בשל עלייה בתחלואת לב וסרטן השד בקרב מטופלות לעומת נשים אשר לא קיבלו טיפול הורמונלי חלופי. היום, כמעט 3 שנים לאחר פרסום התוצאות, מתברר יותר ויותר שמחקר ה-WHI לא מסוגל לענות על יעילות טיפול הורמונלי במניעה ראשונה של תחלואת לב והבלבול בהקשר של טיפול הורמונלי חלופי חוזר.

היערכות רב-מערכתית עשויה להפחית בצורה משמעותית את שכיחות מחלת הלב והיא כוללת: פעילות גופנית סדירה, הפחתת משקל, שמירה על ערכים תקינים של שומנים וסוכר בדם, הימנעות מעישון ושמירה על ערכי לחץ דם.

תפקוד קוגניטיבי

דמנציה, ירידה בתפקוד הקוגניטיבי (חשיבה, זיכרון, הנמקה והיגיון) מובילה לפגיעה בתפקוד המקצועי, החברתי, המשפחתי והסביבתי ומהווה בעיה רפואית וחברתית קשה. מתוך כלל הסיבות לדמנציה, מחלת האלצהיימר מהווה את הגורם לכשני שלישי מהמקרים, מופיעה בדרך כלל סביב הגילאים 60-65 ושכיחה פי 2-3 יותר בנשים מגברים.

התופעה השכיחה ביותר והראשונה להופיע הינה אובדן הכושר ללמוד דברים חדשים ולשחזר אותם מהזיכרון. כלומר, השכחה תוקפת את הזיכרון של אירועים עכשוויים ופחות של אירועים מהעבר

הרחוק. בשלבים הראשונים, הלוקים בה מתקשים לזכור שמות ומילים ומתקשים בפעולות חשיבה שגרתיות. בהמשך, מתחילה תופעה של אובדן התמצאות במקום ובזמן. ככל שהמחלה מתקדמת, הקושי בדיבור ובהבנת הדיבור בולט (יותר שכיח בנשים מאשר בגברים). בשלביה המתקדמים יותר מופיעים שינויים בהתנהגות ובשלבים המאוד מתקדמים יש אובדן ביכולת זיהוי קרובים ובתפקוד יומיומי לסיופוק צרכים בסיסיים. קצב התקדמות המחלה איטי ומתפרש על פני 10-15 שנים.

גורמי הסיכון למחלה כוללים גיל מתקדם, סיפור משפחתי, מוטציות גנטיות אפויינויות, פולימורפיזם של אפן-ליפו-פרוטאין E (פגם יותר שכיח בנשים), טראומה מוחית-פגיעות ראש, הפחתה באספקת דם לאזורים האמורים במוח וחוסר אסטרוגנים.

בנשים הסובלות ממחלת אלצהיימר, ניתן למצוא שכיחות גבוהה יותר של מחלות לב כליליות, שברים אוסטיאופורוטיים ומשקל ירוד. גורמים אלו ניתן לייחס לרמה נמוכה של אסטרוגנים בגיל המעבר.

מחקר ה-WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) גייס כ-4,500 נשים בגיל המעבר אשר השתתפו במחקר ה-WHI. המשתתפות נבדקו בכניסתן למחקר ולאחר שנה. לנשים אשר טופלו בהורמונים היה סיכוי גדול יותר לדמנציה מאשר אלו בקבוצת הפלצבו.

תוצאות המחקר מנוגדות למחקרים שבוצעו בחיות ומחקרים אפידמיולוגיים קודמים, אשר הראו שטיפול באסטרוגן מגן בפני תופעת הדמנציה ומשפר את הזיכרון.

גם בחיות, השפעת האסטרוגן על הזיכרון נראתה באופן ברור יותר בחיות צעירות וצעירות יחסית, אך לא בחיות המבוגרות.

אפשר להניח שלנשים אשר השתתפו במחקר ה-WHIMS אשר היו בנות 65 ומעלה, גם אם נחשבו כבריאות, הייתה ירידה בפעילות קוגניטיבית עקב תהליך אטרופקלורטי תת-קליני. בקבוצת גיל זו, לא נצפתה השפעה חיובית על התפקוד הקוגניטיבי עקב טיפול הורמונלי, אולם נצפתה עלייה בסיכון לאירוע מוחי לאחר שנה של טיפול. תוצאה זו מקבילה לעלייה אשר נצפתה בסיכון לדמנציה, לאחר שנה של טיפול הורמונלי. יתכן ומדובר בירידה קוגניטיבית על רקע של פגיעה וסקולרית.

קיימת אפשרות שהשפעת טיפול באסטרוגן על היכולת הקוגניטיבית תלויה במועד התחלת הטיפול ההורמונלי בגיל המעבר. יתכן שקיים חלון הזדמנויות צר למדי ובמידה הטיפול ההורמונלי לא הוחל מיד עם הפסקת הפעילות השחלתית, לא ניתן ליהנות מיתרונותיו.

פרופ' דרורית הוכנר-צלניקר, מחלקת נשים וילדות, ביה"ח האוניברסיטאי הדסה הר הצופים, ירושלים



רצפת האגן

במחצית השנייה של החיים

למרות שחשיבות הורמוני המין בתפקוד התקין של רצפת האגן הוכחה, עדיין לא ברור לחלוטין מה מקור ההפרעות ברצפת האגן וכיצד לטפל בהן

ד"ר שמעון גינת, ד"ר אלכסנדר קונדריאה, פרופ' אברהם גולן

תוחלת חיי האישה כמעט והוכפלה במאה ה-20. שינוי כביר זה איננו אבולוציוני, אלא תוצאה של עלייה אקספוננציאלית בידע והטמעתו בכל אורחות החיים (היגיינה, תזונה, רפואה מונעת, רפואה פעילה, וכו').

עד למאה ה-20 הייתה תוחלת חיי האישה קצרה מ-50 שנה ולכן כמעט ולא הכירה חיים ללא וסת וללא פעילות הורמונאלית שחלתית. כיום, צפויה אישה לחיות בממוצע כ-30 שנה ללא התמיכה של הורמוני המין, האסטרוגן והפרוגסטרון.

מצב חדש זה, הנובע מהכפלת תוחלת החיים, הביא למחקר נרחב ואינטנסיבי לצורך הבנת ההשלכות הקליניות על האישה ומציאת טיפולים מתאימים. בעשורים האחרונים הניב המאמץ המחקרי הגדול בתחום טיפולים רבים ויעילים בהפרעות תפקודיות של רצפת האגן. אחת השאלות שנשארו פתוחות עדיין, היא מקומם של הורמוני המין כטיפול בהפרעות הנדונות.

רצפת האגן והורמוני המין

רצפת האגן ודרכי השתן התחתונות הם אחד מאיברי המטרה של הורמוני המין. חסר באסטרוגן בעת חידלון הווסת, גורם לשינויים אטרופיים בדרכי השתן והמין, היכולים להתבטא בתכיפות, בדחיפות, בנוקטוריה, בדליפת שתן ובדלקות חוזרות בדרכי השתן מחד, בדיספראוניה, בצריבה, ביובש ובגרד בלדן ואף בצניחת איברי האגן, מאידך.

עבודות אפידמיולוגיות מרמזות על הקשר בין חסר אסטרוגן להתפתחות אי שליטה על מתן שתן והפרעות בתפקוד רצפת האגן. לדליפת שתן במאמץ יש שיא הארעות מיד לאחר גיל המעבר. שכיחותה של ה"שלפוחית הרגיזה" עולה עם הגיל ופוגע בכ-1/3 מהנשים מעל גיל 60 ובכ-50 אחוז מאלו שהן מעל גיל 65. בכ-70 אחוז מהנשים עם דליפת שתן ביטוי התופעה החל עם חידלון הווסת, ביחוד דליפת שתן מדחיפות¹. שיעור צניחת איברי

האגן עולה אף הוא עם הגיל. בעבודה אפידמיולוגית גבוהה של ה-WHI שהקיפה כ-27,350 נשים, נמצא כי שיעור צניחת איברי האגן היה גבוה ב-18-36 אחוז בקבוצת הגיל 70-79 בהשוואה לקבוצת גיל 50-59². בנוסף, בהערכת כ-11,100 נשים בגיל חידלון הווסת שנבדקו באותה עבודה של ה-WHI, נמצא כי צניחות משמעותיות של איברי רצפת האגן נמצא ביחס ישיר לירידה במסת העצם ולעלייה בשיעור השברים³.

עדויות ברמה התאית והרקמתית מעידות גם הן, כי למרכיב ההורמונלי תפקיד חשוב כאטיולוגיה האפשרית בהתפתחותן של הפרעות בתפקוד רצפת האגן ובאי שליטה על מתן שתן⁴.

למערכת הגניטאלית ולדרכי השתן התחתונות מוצא אמברינולי משותף – Urogenital sinus ולכן שתיהן מגיבות לגירוי הורמוני המין. רצפטורים לאסטרוגן ולפרוגסטרון נמצאו בלדן, ברחם, בשופכה, בשלפוחית השתן ובמרכיבי התמיכה

של רצפת האגן כדוגמת: שריר ה-Levator ani-⁵ Uterosacral ligament-1. אסטרוגן נמצא כמשפיע על תפקוד דרכי השתן התחתונות במס' אופנים:⁶

1. שליטה ובקרה עצבית במתן השתן. רצפטורים לאסטרוגן נמצאו באזורים שונים של המוח, שלהם בקרה על מתן השתן.
2. הקטנת תדירות התכווצויות שריר הטרורוסור בשלפוחית, ע"י עיכוב בתנועות יוני הסידן לתוך תאי השריר ובשינוי רצפטורים מוסקריניים.
3. שיפור יכולת השופכה בהעלאת לחץ הסגירה של צוואר השלפוחית ובכך, מניעת דליפת שתן.
4. עלייה בייצור ובמטבוליזם של קולגן בדרכי המין והשתן. צניחה של איברי האגן מיוחסת בחלקה לידידה בתכולת הקולגן ובשינוי בהרכב הקולגן בלדן ולצירי השופכה.
5. שינוי בהרכב סיבי השריר בשרירים המשוורטים התומכים ברצפת האגן.

ברקמות האגן נמצאים שני סוגים עיקריים של קולגן. קולגן מטיפוס 1 נמצא בעיקר בליגמנטים ואילו קולגן מטיפוס 3 נמצא ברקמת החיבור העוטפת את השופכה והלדן. במספר עבודות נמצא, כי חל שינוי יחסי בהרכב הקולגן בליגמנטים התומכים ברצפת האגן (עלייה בתכולת קולגן מטיפוס 3 וירידה בתכולת קולגן 1) בנשים עם צניחת איברי אגן. שינוי זה מבטא את השינויים החלים בתכונות המכאניות של הרקמה, כיוון שקולגן מטיפוס 1 יותר קשיח ואילו קולגן מטיפוס 3 יותר אלסטי. שינויים דומים נמצאו גם בליגמנטים של רצפת האגן של נשים בגיל חידולן הווסת שלא טופלו באסטרוגן בהשוואה לנשים שכן קיבלו טיפול זה. שני סוגים של סיבי שריר נמצאים בשרירים משוורטים התומכים ברצפת האגן, כדוגמת ה-Levator ani-1. סיבים מסוג 1 (איטיים) וסיבים מסוג 2 (מהירים). עלייה יחסית בשיעור סיבי שריר מטיפוס 1 בנשים לאחר כריתת שחלות בעת חידולן הווסת נמצא במתאם עם התבטאות של דליפת שתן במאמץ ובצניחת איברי האגן.⁷

מלבד אסטרוגן ופרוגסטרוגן, מעורבים הורמונים נוספים בתפקוד רקמות אלו וביניהן: אנדרוגנים, רלקסין וגורמי גרילה שונים. הורמונים אלה יכולים לעבוד באופן ישיר על מטבוליזם הקולגן, התמינויות והתרבות התאים, אפופטוזיס של התאים או באופן עקיף על תפקוד של תהליכים תאיים אחרים.

מחקרים

עבודות בבעלי חיים הראו כי לאנדרוגנים כדוגמת טסטוסטרון חשיבות רבה בשמירה על שלמות השריר Levator ani. תוספת של אנדרוגנים מעלה את מסת השריר, גורמת לחיזוק ומעלה את ייצור החלבון בשריר. מחסור באנדרוגנים מאייץ את האפופטוזיס של השריר.⁸

עבודות נוספות בבעלי חיים מצאו כי מתן של טיפול הורמונלי במצב של חידולן הווסת עם אטרופיה של רירית הלדן והשופכה, גרם לשיפור בעובי רירית הלדן, בזרימת הדם לאזור הלדן ובתפקוד השופכה.

מזה שנים רבות נהוג להמליץ על טיפול אסטרוגני מקומי או סיסטמי לצורך שיפור תפקוד רצפת האגן.

למרות העדויות המעברתיות שהוצגו, הטיפול ההורמונלי בנשים עם אי שליטה במתן שתן בגיל חידולן הווסת, הניב תוצאות סותרות.

בעבודות מוקדמות בנשים, נמצא כי טיפול הורמונלי גרם להפחתה בדליפת שתן במאמץ.⁹ בסקירת Cochrane¹⁰ משנת 2003 שבה הוכללו למטא-אנליזה 28 עבודות מחקר בהן הושוותה יעילות הטיפול ההורמונלי לעומת אינבו במצבי דליפת שתן לסוגיה (דליפה במאמץ ושלפוחית רגיזה), נמצא כי טיפול באסטרוגן בלבד גרם לשיפור סובייקטיבי בתלונות אלה בשיעור של כ-50 אחוז לעומת 25 אחוז בקבוצת האינבו. מאידך, טיפול משולב של אסטרוגן ופרוגסטרוגן גרם להחמרה של דליפת השתן.

עבודות עדכניות הראו כי הטיפול באסטרוגן לבד או בשילוב עם פרוגסטרוגן מסוג Medroxi Progesterone Acetate גרם להופעת דליפת שתן בנשים שהיו ללא תלונות, או להחמרה בנשים שהיו להן תלונות קלות.

בעבודה כפולת סמויות של WHI משנת 2005 שכללה קרוב ל-23,350 נשים, הוערכה השפעת טיפול באסטרוגן (Conjugated equine estrogen) ופרוגסטרוגן (Medroxyprogesterone acetate) ואסטרוגן בלבד (Conjugated equine estrogen) להתפתחות דליפת שתן מכל סוג בהשוואה לנשים שטופלו בפלצבו בלבד.¹¹ תוצאות העבודה זו היו מפתיעות יחסית. טיפול הורמונלי העלה את שכיחות כל סוגי דליפת שתן בנשים ללא כל תלונות, כעבור שנה של טיפול. בנשים עם דליפת שתן בתחילת הטיפול חלה החמרה הן בתדירות והן

בכמות דליפת השתן.

הביקורת העיקרית על עבודה זו היא גיל הנשים הבודקות. הגיל הממוצע היה 63. בעת הערכה של תת קבוצה צעירה יותר של נשים עד גיל 54, לא נמצאה כל החמרה בשיעור של דליפת שתן הן בעת טיפול באסטרוגן ופרוגסטרוגן והן בטיפול באסטרוגן בלבד. נראה, כי תחילת טיפול בגיל מאוחר יחסית אינה מטיבה בהפרעות בתפקוד רצפת האגן, מכיוון שככל הנראה חל שינוי בלתי הפיך הן בהרכב הקולגן ברקמות התומכות והן ברמת הקולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרוגן. מורכבות ההשפעה ההורמונאלית על תפקוד רצפת האגן מודגמת על פי השפעת Selective SERM (Estrogen Modulators). תרופות אלה פועלות ע"י קישור לרצפטור לאסטרוגן. חלקן נקשרות לרצפטור מסוג ERα וחלקן ל-ERβ. השפעת התרופה ברקמות השונות נובעת מאופי פיזור הרצפטורים ואופי השפעת התרופה (הפעלה או עיכוב) על הרצפטורים. Raloxifene, שאינו משפיע על רירית הרוחם, נמצא שאינו מחמיר גם את שיעור של צניחות הרוחם. מאידך, Levormeloxifene ו-Idoxifene, שגורמים לעיכוי של רירית הרוחם, נמצאו כמחמרים את חומרת צניחות האגן ואת דליפת השתן.¹²

סיכום

הוכח ברמה התאית והרקמתית שלהורמוני המין קיימת חשיבות בתפקוד התקין של רצפת האגן. חוסר אסטרוגן מתבטא בהפרעות קליניות בתפקוד ובתמיכה של דרכי השתן והמין. למרות עדויות אלה, טיפול הורמונלי בנשים עם אי שליטה במתן שתן בגיל חידולן הווסת איננו חד משמעי והתוצאות סותרות. תוצאות אלה נובעות, בין היתר, מהבנה לא שלמה של כל המכלול האנטומי והתפקודי של רצפת האגן. נראה, כי עדיין רב הנסתר על הגלוי בתחום ומתבצע מחקר בסיסי וקליני ענף על מנת להמשיך ולשפר את ההבנה והטיפול בהפרעות ברצפת האגן, הגורמות לירידה קשה באיכות חיי האישה במחצית השנייה של החיים.

ד"ר שמעון גינת, ד"ר אלכסנדר קונדריאה ופרופ' אברהם גולן, היחידה לאורוגניקולוגיה ורצפת האגן, אגף נשים ויולדות, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון

1. Shamllyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med* 2008;148:459-73.
2. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, Aragaki A, Barnabei V, McTiernan A. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1160-6.
3. Pal L, Hailpern SM, Santoro NF, et al. Association of pelvic organ prolapse and fractures in postmenopausal women: analysis of baseline data from the Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin trial. *Menopause* 2008;15:59-66.
4. Bhatia NN, Ho MH. Role of hormones in the pathophysiology of pelvic floor disorders in women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:525-7.

5. Chung da J, Bai SW. Roles of sex steroid receptors and cell cycle regulation in pathogenesis of pelvic organ prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:551-4.
6. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62:45-51.
7. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994;83:12-8.
8. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001405.
9. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-48.

לא רק גלי חום - הסינדרום הקלימקטרי

על חופא הנשים להיות מודע לירידה באיכות החיים של נשים בגיל המעבר ולהתעניין בתופעות אותן הן חשות, מעבר לגלי חום

ד"ר עמוס בר

מהאוכלוסייה היו מעל גיל 65, בשנת 2000 המספר עלה ל-12 אחוז ובאותה שנה לשכת הסטטיסטיקה האמריקאית מצאה ששליש מאוכלוסית הנשים בארה"ב הייתה בגיל מעבר.

המנופאוזה מהווה נושא מרכזי בחיי החברה האנושית בתקופתנו. מספר הנשים בגילאים אלה גדל והולך. תקופה זו מהווה שיא בתפקוד, בניסיון, ובקריירה של האישה המודרנית; אך זו גם תקופה שבה מתחוללים שינויים משפחתיים וחברתיים משמעותיים, כמו גם שינויים בדימוי גוף והתחלת הופעתן של מחלות כרוניות, בקרב האישה ובני משפחתה.

בניגוד לגיל הווסת הראשונה, אשר ירד באופן משמעותי במאיתיים השנה האחרונות, גיל הפסקת הווסת (מנופאוזה) לא השתנה כלל ונשאר סביב 50. תוחלת החיים, עם זאת, עלתה ואם באמצע המאה ה-19 רבות מהנשים לא זכו להגיע לגיל 50, היום תוחלת החיים מגיעה לגיל 84 בנשים בעולם המערבי - עובדה, היוצרת מצב בו אישה נמצאת כשליש מחייה במצב הורמונלי מיוחד של גיל המעבר. התזונה הטובה והרפואה המודרנית מציבים בעיה בפני מערכות הבריאות ומערכות כלכליות בעולם, בכך שאוכלוסיית העולם הולכת ומזדקנת. אם בארה"ב, בשנת 1900, רק כ-4 אחוז



הירידה בפעילות השחלות ובהפרשת האסטרוגן בגיל המעבר, מתבטאת לא רק באובדן הפוריות אלא גם בתסמינים מידיים ובהשפעות לטווח ארוך. התסמינים והתהליכים הנגרמים עקב כך, עלולים לפגוע בתוחלת החיים ובאיכותם.

גיל הפסקת הווסת נע בין 45-54 שנים ובגיל 51 בממוצע. סביב תקופה זו, חלים מספר שינויים המצטרפים לתהליך ההזדקנות הרגיל אך מופיעים בצורה מהירה וחריפה יותר וקשורים לעצם דילול מאגר הזיקים השחלתי והפסקת ייצור האסטרוגן. איור מס' 2, מתאר את העלייה והירידה של ההורמונים בתקופת הפרי-מנופאוזה. שינויים אלה יוצרים מצב של כאוס הורמונלי שמתבטא בשינויים במחזור הווסת ובהופעת תופעות אחרות הקשורות למנופאוזה. בתקופה זו, שכיח מצב בו אישה מתחילה להתלונן על גלי חום שבאים בגלים ולכן חולפים לעיתים עד שהיא מגיעה לרופא כדי להיבדק.

התסמינים

כידוע, תסמיני גיל המעבר אינם רק גלי חום והזעות לילה. הרשימה ארוכה וניתן לחלקה ל-4 קבוצות, שההתייחסות הטיפולית אליהן שונה. חלק מהתלונות יכולות להופיע ללא קשר לגיל המעבר ואינן ייחודיות לו. הרופא הוא זה שיצטרך, באנמנזה מפורטת, למצוא את הבעיות שהחלו לאחרונה ללא סיבה נראית לעין ושיכולות להיות קשורות לגיל המעבר בלבד. לעיתים, יש צורך בניסיון טיפולי על מנת לראות האם התלונות אכן קשורות לירידה ברמות האסטרוגן.

תלונות חו-מוטוריות

- גלי חום
- מיגרנות

גלי החום הם התסמין הקלאסי והמוכר ביותר של גיל המעבר. בין 75-85 אחוז מהנשים תסבלנה מגלי חום. השכיחות משתנה בין ארצות וגזעים ובארה"ב נמצא שהשכיחות גבוהה בעיקר אצל נשים ממוצא אפריקאי והיספני. השכיחות של גלי חום בסין ובארצות אסיה, נמוכה במיוחד.

בעבר חשבו שגלי חום שכיחים בנשים לבנות רוות ופחות שכיחים בנשים שמנות, הממשיכות לייצר אסטרוגן על ידי ארומטיזציה של האנדרוגנים לאסטרוגן ברקמת השומן. דבר זה התברר כלא נכון ודווקא נשים שמנות ($BMI > 27$) ממוצא אפריקני הן אלו הסובלות ביותר מגלי חום.

עישון, היסטוריה משפחתית, מעמד סוציאקונומי נמוך, רמות אסטרוגן נמוכות, חום גוף מוגבר, היסטוריה של PMS ורמות LH גבוהות לפני המנופאוזה, נמצאו קשורים לשכיחות גבוהה של גלי חום. רוב הנשים תסבלנה מגלי חום רק במשך 6-24 חודשים אך נמצא ש-26 אחוז יסבלו מכך עד 10 שנים ו-10 אחוז מהנשים דווחו על גלי

חום גם לאחר 10 שנים. מקור גלי החום אינו ברור וקשור לתגובת המוח לשינויים ההורמונליים. גם הניורטרנסמיטורים סרטונין ונוראפינפרין נמצאו קשורים לשינויים בחום הגוף. התברר בנוסף, שלא חסר האסטרוגן הוא הסיבה להופעת גלי החום אלא הירידה ברמתם. נערה עם תסמונת ע"ש טרנר (Gonadal dysgenesis- XO) לא תסבל מגלי חום למרות שרמת האסטרוגן הנמוכה שלה. אולם באם תתחיל טיפול הורמונלי ותפסיק אותו, יופיעו גלי החום המטרידיים.

גל החום הטיפוסי מתואר כהופעת אודם פתאומי על פני עור הראש, הצוואר והפנים מלווה בחום רב ולעיתים בהזעה מסיבית. הגל הטיפוסי נמשך ממספר שניות ועד למספר דקות. נדיר אבל קיים גל חום שנמשך עד שעה. שכיח בלילה, במצב לחץ ובסביבה חמה.

אם פעם חשבו שגלי חום הם בגדר מטרד בלבד, היום נראה שהם מלווים בתחלואה ופוגעים בבריאות האישה: בזמן גלי החום, נמצאה ירידה ברמות הסוכר במוח. נירוגליקופניה זו מתחילה תהליך, שסופו יכול להיות גם פגיעה בנורונים. נמצא גם קשר בין גלי החום וירידה בזרימת דם למוח ובנשים כרותות שחלה נמצא קשר בין ירידה בזרימת הדם למוח והפרעות קוגניטיביות. נראה, שגלי החום עצמם יכולים להביא לשינויים דגנרטיביים במוח ובמחקר אחר נמצא שהירידה בזרימת הדם למוח בזמן גלי חום, הייתה זהה לירידה שנראית באנשים עם אלצהיימר. מתן אסטרוגן מחזיר לנורמה את זרימת הדם למוח וכמובן מטפל בגלי החום. במחקר אחר שנערך על 154 נשים, נמצא שנשים עם גלי חום סבלו בהמשך, באופי משמעותי יותר, מיתר לחץ דם לעומת נשים שלא סבלו מגלי חום.

צריך לזכור שהזעה וגלי חום יכולים להופיע גם בפאורמוציטומה, קרצינואיד, לויקמיות, גדולי הלבבל, והפרעות בתפקוד בלוטת התריס.

תלונות גופניות

- כאבי מפרקים, גידים ושרירים
- מתח שרירים מוגבר
- רגישות, מלאות עד כאב בשדיים
- אי נוחות במערכת העיכול - גזים, כאבי בטן
- הרגשת נפחיות
- הפרעות נשימה
- הפרעות במערכת השתן כגון צריבה
- יובש בנרתיק
- החמרה של אלרגיות
- עלייה במשקל
- אובדן ודלדול שיער
- סחרחורות, חוסר שווי משקל ועילפון
- ציפורניים שבירות
- בעיות חניכיים
- הרגשת בעידה בלשון

- יובש בעור
- גרד והרגשת נימול בעור
- דפיקות לב

אחת הדוגמאות שאינה זוכה להתייחסות נאותה, היא הירידה הניכרת באיכות העור. ישנה ירידה משמעותית בתכולת הקולגן בעור ובאלסטיות שלו. כמו כן, ישנה ירידה בעובי העור ובריכוז הנוזלים שבו, הגורמים להופעת קמטים וליכולת ירודה בריפוי פצעים. נצפה שיפור משמעותי בתופעות אלה בנשים מנופאוליות שטופלו הורמונלית לעומת נשים לא מטופלות.

תלונות נפשיות

- רגישות יתר וחוסר סבלנות ("פתיל קצר")
- שינויים במצבי רוח, התקפי בכי
- הפרעות בשינה
- התקפי דאגה וחרדות
- מחשבות אובדניות
- קושי בריכוז ודיסאוריינטציה
- קשיי זיכרון
- הרגשת עצב ודיכאון
- עייפות קיצונית

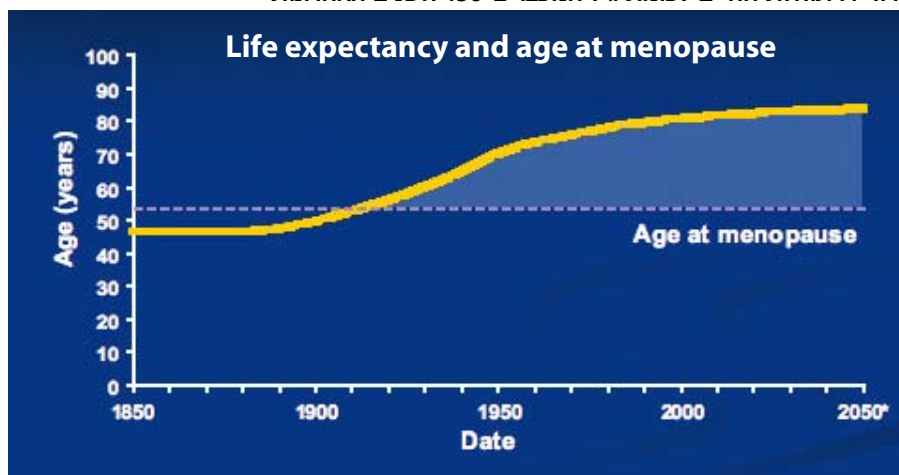
תלונות אלה אינן ייחודיות לגיל המעבר. אצל חלק מהנשים, נמצא שמתן טיפול הורמונלי הביא לשיפור ניכר בחלק או בכל התלונות. באחוז ניכר מהמטופלות, אצלן השיפור היה חלקי בלבד, יש מקום לשקול תוספת של תרופות מקבוצת ה-SSRI בנוסף לטיפול ההורמונלי. הדבר דורש ביור מעמיק ויסודי, מאחר ונשים רבות שחשות הקלת מה, נוטות לדבר על השיפור ולשכוח את שאר רשימת הבעיות מהן הן עדיין סובלות.

תלונות סקסואליות

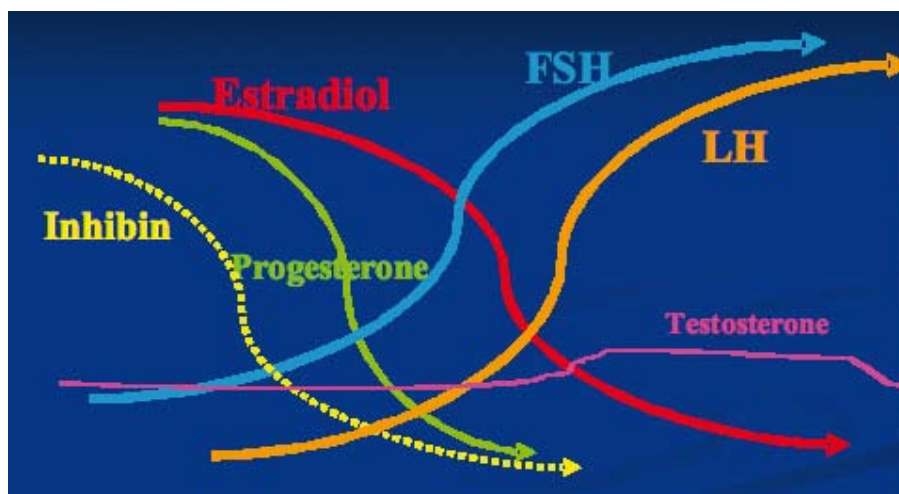
- ירידה בליבידו
- יובש, עקצוץ וכאבים בנרתיק
- דיספראוניה
- קושי בהשגת אורגזמה
- ירידה כללית בתפקוד המיני

תלונות מקבוצה זו, גם הן שכיחות מאד עם הכניסה לגיל המעבר. מאחר ונשים רבות מתביישות להודות בקיום הבעיה, או שאינן מקשרות אותה לתסמונת גיל המעבר, על הרופא לשאול שאלות מכוונות כדי לנסות ולברר האם יש מקום לטיפול. אצל חלק מהנשים לא מדובר בבעיה של ליבידו אלא פשוט בירידה בתדירות קיום יחסי המין עקב כאבים הנובעים מהירידה באלסטיות וסיכוך הנרתיק. טיפול הורמונלי מקומי או סיסטמי יכול בהחלט לשפר חלק ניכר מהסימפטומים שצוינו (בוודאי את אלה הקשורים לתלונות עקב היובש הנרתיקי) ורצוי לשקול בנשים עם תלונות אלה מתן פרוגסטרון מקבוצת ה-19 נורטסטוסטרון, המאופיין ביותר תכונות אנדרוגניות. למרות שבניגוד לאידופה, בארץ ובארה"ב אין

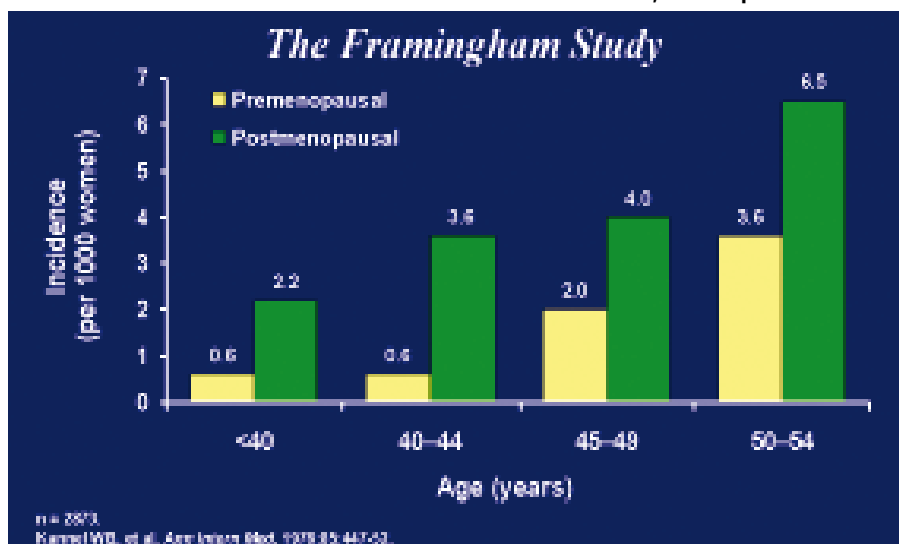
איור 1: תוחלת החיים לעומת גיל המעבר ב-150 השנים האחרונות



איור 2: השינויים ההורמונאליים שחלים סביב גיל המעבר



איור 3: התחלואה הקרדיוסקולרית בנשים בגיל המעבר, לעומת אלו שאינן בגיל זה, יחסית לגיל הכרונולוגי של האישה



Incidence of CVD: Relation of Menopause Study

עדיין תכשירי טסטוסטרון ייעודיים לנשים, יש מקום להוסיף טיפול בג'ל טסטוסטרון (תוך שימוש בטופס 29g) לנשים הסובלות מתסמונת חסר אנדרוגנים (המתבטאת בירידה בליבידו, ירידה בהרגשת "אנרגיה", עייפות לא מסבירת וירידה בהרגשה הכללית - General well being). שיפור נמצא גם בתוספת אנדרוגנים לנשים המטופלות הורמונלית והן בכאלה שלא מטופלות. כדאי לזכור, שלמרות שלא הוכח קשר ישיר בין חלק מהסימפטומים לירידה ברמת האסטרוגן, קיים מעין אפקט "דומינו". כלומר, הופעת סימפטום מרכזי אחד שיכול להיות גלי חום או הפרעות בשינה או יובש בנרתיק, מתחיל שרשרת של סימפטומים בעלי משמעות. כדי להצליח בטיפול כדאי לעשות מאמץ לברר את הסימפטום המרכזי שהתחיל את שרשרת הסימפטומים ולטפל בו. יתכן ושאר הסימפטומים ייעלמו. זו גם הסיבה לכך שיש חילוקי דעות לגבי הקשר האטיולוגי הישיר בין סימפטום כלשהוא לחסר ההורמונלי.

מנופאזה מוקדמת

נשים במנופאזה מוקדמת או כירורגית שעברו כריתת שחלות דו צדדית לפני המנופאזה (ראה כתבה נפרדת), דורשות התייחסות מיוחדת ושונה מנשים במנופאזה פיזיולוגית. הירידה החדה ברמות ההורמונים האנדרוגנים; יחד עם אובדן התרומה של השחלה המנופאזלית למערכת ההורמונלית, הינה בעלת משמעות קלינית חשובה. יש לזכור, שהשחלה המנופאזלית היא איבר אנדוקריני פעיל המייצר, בין השאר, כ-25 אחוז מהטסטוסטרון ברוב שנות המנופאזה. המשמעות הקלינית של כריתת השחלות היא תסמונת קלימקטרית קשה במיוחד, תגובה שונה לטיפול הורמונלי ועלייה יחסית למנופאזה פיזיולוגית, בסיכון למחלות כרוניות כגון מחלות לב וכלי דם, אוסטיאופורוזיס והפרעות בתפקוד המיני. קיימת, כנראה, גם עלייה בתמותה מכל הסיבות.

נשים אלה נמצאות בסיכון גבוה במיוחד לתהליכים המוקדמים והמאוחרים של גיל המעבר ולכן כדאי להמליץ להן על טיפול הורמונלי, אותו יש להמשיך לפחות עד הגיע האישה לגיל 50. בקבוצת נשים צעירה זו, ידרשו לעיתים קרובות מינונים גבוהים משמעותית מאלו שניתנים לנשים לאחר מנופאזה טבעית ויש רבים המשתמשים בגלולות למניעת הריון לטיפול בקבוצת נשים זו.

גיל המעבר אינו מחלה אבל...

הבנת התהליכים הביולוגיים של ההזדקנות, תוך התייחסות מגדרית (Gender-related), מראה שלמרות שאין תקופת גיל המעבר מוגדרת כמחלה אנדוקרינית, יש להזדקנות השחלה משמעות קלינית משמעותית. בתקופת חיים זו יש האצה בסיכון

למחלות לב וכלי דם והאצה בתהליכי הרס העצם, הגורמת לעלייה בסיכון לשברים. מצבים בריאותיים כגון דליפת שתן במאמץ, האצה בשכיחות דיכאון, שיטיון (דמנציה) ואלצהיימר, ירידה בתפקוד המיני, פגיעה במערכת גוף אחרות כמו עור, ריפוי פצע ותקינות המפרקים המתבטאת בשינויים אוסטיאוארטריטיים ופגיעה באיברי חוש כגון ראייה ושמיעה. ההאצה בתחלואה הלבבית בשנים הראשונות למנופאזה קשורה, בין השאר, לשינויים המטבוליים המתרחשים בתקופה זו ומתבטאים בהחמרה ברוב הפרמטרים של הסינדרום המטבולי, כגון עמידות לאינסולין, פרופיל השומנים, עלייה בלחץ הדם וקרישת יתר. יש לזכור שמה שמאפיין את המנופאזה הוא התוספת של תוצאות מצב החסר ההורמונלי החריף על תהליכי ההזדקנות הרגילים. משום כך, בבילוגיה של הזדקנות האישה בתקופת גיל המעבר, יש לגיל הכרונולוגי פחות משמעות מאשר לגיל המנופאזלי.

מחלות לב

בניגוד למה שחושבות רוב הנשים, מחלות כלי הדם וארוע מוחי ולא סרטן השד, מהווים את הסיבות העיקריות לתמותה בנשים. מחלות לב נובעות מטרשת של כלי הדם הראשיים והכליליים. הסיבות העיקריות לכך הן: סיפור משפחתי, עישון, יתר לחץ דם, סוכרת, רמות כולסטרול גבוהות והשמנה. כאשר משווים, תוך התחשבות בגורמים אלו, את הסיכון ללקות במחלות לב בין נשים וגברים עד גיל 50, הסיכון למחלה גבוה בגברים פי 3.5. מרגע הגיע האישה לגיל המעבר, עולה הסיכון למחלות לב עד שהוא משתווה ואפילו עולה על זה של הגברים סביב גיל 60.

הסיבות לכך מרובות אך הסיבות העיקריות נמצאות בשינויים ברמות שומני הדם. ה-HDL גבוה, LDL ו-Total Cholesterol נמוכים בנשים לעומת גברים עד גיל 50 ואז ישנה עלייה והרמה עוברת את זו של הגברים. שינויים אלה ניתנים להיפוך על ידי שימוש באסטרוגן. הסיכון להתקף לב עולה משמעותית כשרמות ה-LDL עולות, ועולה בצורה חדה עוד יותר כשה-HDL יורד מתחת ל-50mg/dl. שינויים אלה הם חלק מהסינדרום המטבולי הקשור לעלייה בתנגדות לאינסולין, המושפע בעיקר מחסר בפעילות גופנית, מהשמנה ומגנטיקה. הגישה הרווחת כיום הנה טיפול אגרסיבי בסטאטינים בשילוב עם תזונה נכונה, פעילות גופנית, הפסקת עישון, ירידה במשקל וטיפול ביתר לחץ דם, באם קיים. בנשים עם התסמונת המטבולית, ישנה גם עלייה משמעותית בטריגליצרידים שבשילוב של HDL נמוך מעלים מאד את הסיכון למחלות לב. מתן טיפול הורמונלי משפר את כל מרכיבי התסמונת המטבולית.

גיל המעבר אינו מוגדר כמחלה, אך נראה שבכל

זאת יש לו השפעה קריטית על הסיכוי ללקות במחלת לב. בהשוואת קבוצות נשים עם פרופיל של סיכון למחלות לב זהה, נמצא שלא משנה מהו גיל האישה הכרונולוגי, עצם היותה בגיל המעבר מעלה את סיכוייה לחלות במחלת לב. לדוגמא, אישה בגיל 30 שעברה כריתת שחלות, סיכוייה ללקות במחלה גבוהים משמעותית מאישה בת גילה שלא עברה כריתה כזו (ראה איור מס' 3).

לאסטרוגן אפקט משמעותי על מערכת הלב וכלי הדם. חסר אסטרוגן כרוך בהאצת התחלואה הלבבית.

העובדות המצטברות היום עקב הבנה עמוקה יותר של מחקרי ה-WHI ומחקרים רבים אחרים (RCTs ותצפיתיים), תומכות בהנחה שהתחלת טיפול הורמונלי בשנים הראשונות לאחר הפסקת הווסת הינה בעלת השפעה מגינה על מערכת הלב וכלי הדם. עבודות אלו הראו ירידה משמעותית במחלות לב אצל נשים שהחלו טיפול הורמונלי מיד עם המעבר למנופאזה (מניעה ראשונית). יתכן, שהסיבות קשורות לכך שהטיפול ההורמונלי מקטין משמעותית את הסיכוי לפתח סוכרת, משפר את פרופיל הליפידים ובכך מפחית את הסיכון לתסמונת מטבולית ומשפיע על גורמי סיכון נוספים למחלות לב.

דיכול עצם (אוסטיאופורוזיס)

מדובר במחלת עצם מטבולית, המתאפיינת על ידי מסת עצם נמוכה עם שינויים ברקמת העצם, המעטה של המבנים הארכיטקטוניים המזעריים בעצם, הגברת שבריריות העצמות, שינויים הגורמים לעלייה בסיכון להופעת שברים. אוסטיאופורוזיס פוגעת בכ-30-40 אחוז מהנשים בגיל המעבר ומתבטאת בשברים בחוליות עמוד השדרה ובפרק היד והמסוכן מכולם: שבר בצוואר היד.

בעצמות מתנהל במשך כל החיים תהליך שחלוף המורכב מפרוק העצם ובנייתה. אולם מאזן פעילות זו משתנה עם הגעתה של האישה לגיל המעבר. בעקבות הירידה בפעילות השחלתית חשופה האישה, עם חלוף הזמן, לסכנת התפתחות של אוסטיאופורוזיס והבעיות הכרוכות בו.

הירידות העצם - אוסטיאופורוזיס - שכיחה יותר בנשים לאחר תקופת המעבר (מנופאזה) מאשר בגברים, בעיקר עקב הירידה החדה בצפיפות העצם שחלה אצל נשים בשנים הראשונות שלאחר תחילת גיל המעבר. אין ספק, שעצם כניסת האישה לגיל מעבר מהווה גורם סיכון למחלה וירדע לכולנו שטיפול הורמונלי עוזר לעצירת התופעה כל זמן שהוא נלקח.

רקמת סחוס

הורמוני המין משתתפים באופן משמעותי במטבוליזם הקולגן. לכן, רקמת הסחוס רגישה

ביותר לאסטרוגן וחסר שלו גורם לתלונות ממערכת זו. לטיפול הורמונלי השפעה חיובית על הסחוס והמפרקים המתבטאת, בין השאר, בהקטנת הסיכון לפתח אוסטיאוארטריטיס.

סיכום

רוב האיברים בגוף האישה מכילים קולטנים לאסטרוגן ומושפעים ממנו, חלקם יותר וחלקם פחות. למרות שגיל המעבר אינו מוגדר כמחלה, אין ספק שהחסר ההורמונלי מביא, בסופו של דבר, לעלייה בתחלואה כפי שצויין לעיל, עלייה שהיא מעבר לסיכון הצפוי עקב הגיל בלבד וניתנת להורדה על ידי מתן טיפול הורמונלי.

למרות שזוהי התלונה השכיחה ביותר, תופעות גיל המעבר אינן רק גלי חום. במחקר שנערך על ידי ISDC ב-1998 בארץ, נמצא ש-75 אחוז מהנשים התלוננו על תלונות מנופאזליות. 59 אחוז התלוננו על גלי חום, 36 אחוז על הפרעות שינה, 25 אחוז על הפרעות במתן שתן ו-25 אחוז על הזעות לילה. ואכן, אלה הן התלונות השכיחות, אולם הן רק חלק קטן מהרשימה הארוכה שצוינה לעיל. הבעיה היא שרוב הנשים אינן מודעות לכך שתלונות אלה קשורות בירידה של ייצור האסטרוגן. אנו הרופאים, מאידך, חוטאים בכך שבמסגרת הזמן המצומצם שיש לנו לכל מטופלת, נשאל רק על קיום או קיום התסמינים השכיחים ונשכח לשאול שאלות המכוונות לתסמינים הפחות שכיחים כמו כאבי מפרקים למשל, או לתסמינים הרגישים יותר כגון תלונות סקסואליות, עליהם מתביישות הנשים לדווח. בודדות תקשורה את דפיקות הלב המואצות שלהן לבעיה הורמונלית ותורוצנה לקרדיולוגים ולרופאי משפחה. אין ספק, שהבירור הקרדיולוגי צריך להיעשות אולם תפקיד רופא הנשים, למרות הזמן המוגבל שיש לו, הנו להיות מודע לתלונות ולהציע פתרונות בצורת טיפול הורמונלי לנשים שלהן לא נמצאה בעיה.

גיל המעבר היא תקופה שנשים, ללא הצדקה, מפחדות ממנה מחד, ומאידך אינן מכירות את כל התסמינים הקשורים לתסמונת שחלה בגיל זה ולכן לא מדרווחות עליהם מתוך מחשבה שאין זה עניינו של רופא הנשים.

יש להקדיש יותר זמן לביקור של נשים אלה, לשאול שאלות מכוונות ולנסות לשפר את איכות החיים של הנשים, שעתידות לבלות יותר משליש מחייהן במצב הורמונלי מיוחד זה הנקרא "גיל מעבר".

ד"ר עמוס בר, חבר וועד החברה הישראלית לגיל המעבר



מנופאוזה יאטרופגנית

יצירת הורמונים אחרי המנופאוזה

מנופאוזה היא טרופוגנית מתרחשת בעקבות כריתת שחלות אצל נשים אשר עדיין לא נמצאות בשלב המנופאוזה הטבעית. נושא כריתת שחלות בהתוויה רפואית הינו ברור ומוסכם. קיימות גישות שונות לגבי נשים אשר עוברות ניתוח גינקולוגי מסיבה שפירה וכריתת השחלות אצלן הינה לצורך מניעה עתידית של פתולוגיה שחלתית. כריתת שחלות פרופילקטית מהווה את הניתוח השכיח ביותר של כריתת רקמה בריאה, על מנת למנוע אפשרות של גידול סרטני בעתיד². הנושאים אשר עשויים להשפיע על ההחלטה הינם:

- האם יש לשחלה מנופאוזלית תפקיד הורמונלי כלשהו, ואם כן עד מתי?
- מיהן הנשים בקבוצות הסיכון לגידול שחלתי ממאיר, אשר עשויות ליהנות מכריתת שחלות פרופילקטית?
- מהו הסיכון בהשאת השחלות?
- מה הסיכון בכריתת השחלות?
- מהן ההשלכות הקליניות, כולל איכות ותוחלת החיים, של מנופאוזה יאטרופית?
- כיצד משפיעה הזמירות של טיפול הורמונלי חליפי באסטרוגן על ההחלטה?

טרמינולוגיה

מנופאוזה – חדלון ווסת, הינה שלב משמעותי בחיי כל אישה. ההגדרה הרפואית של מנופאוזה הינה שנה שלמה ללא מחזורי וסת.

שלב זה מתאפיין בתופעות נפשיות וגופניות בדרגות חומרה המשתנות בהיקפן ובחומרתן בנשים שונות. התופעה נובעת מירידה משמעותית עד להיעלמות הפרשת אסטרוגן ממקור שחלתי.

תקופת גיל המעבר או הפרי-מנופאוזה, מוגדרת כיחידת הזמן אשר יכולה להימשך על פני שנים ומאופיינת במעבר מתקופת הפוריות לתקופת אי הפוריות. הסמן הקליני הבולט ביותר בשנים אלו הינו אי סדירות במחזור החודשי, כאשר בדרך כלל נצפית התארכות של המחזור. מבחינה אנדוקרינית, מתחילה עלייה ברמת ה-FSH וירידה ברמת האינהיבין, אך כל זמן שעדיין יש מחזוריים, אין שינויים משמעותיים ברמות האסטרוגן וה-LH. תקופה זו מתחילה כשנתיים עד 8 שנים

לפני המנופאוזה ומתאפיינת עם השנים בשכיחות גדלה של מחזוריים לא ביוציים. לעיתים, ניתן להבחין בעלייה קלה של האסטרוגן המבטא תגובה של הזקיקים שנתרו בשחלה לרמות עולות של FSH.

הירידה המשמעותית ברמת האסטרוגן מתחילה כשנה לפני המנופאוזה.

קלימקסטריום – מקור המילה מיוונית ומשמעותה סולם. זוהי הגדרה ישנה יותר, הכוללת את תקופת גיל המעבר הפרימנופאוזלית ותקופת המנופאוזה.

פעילות השחלה המנופאוזלית

המשמעות הפיזיולוגית של מנופאוזה הינה הפסקת הפרשת האסטרוגן מהשחלה. כתגובה לירידה באסטרוגן, יש עלייה בגונדוטרופינים LH-1 ו-FSH. לאחר המנופאוזה, השחלה הינה איבר אנדוקריני פעיל המפרישה בעיקר סטרואידים אנדרוגנים כמו testosterone-1 androstenedione. להורמונים אלו תפקיד מרכזי בחיי האישה המבוגרת. ברקמות שונות בגוף כמו רקמת השומן, השריר ואפילו המוח מתקיימת מערכת אנזימטית שמסוגלת לבצע ארומטיזציה של אנדרוגנים אלה לאסטרוגנים.

רמת האנדרוסטנדרין הינה כמחצית מאשר לפני המנופאוזה ונובעת ברובה מבלוטת האדרנל.

השחלה הפוסטמנופאוזלית, מפרישה אצל רוב הנשים יותר טסטוסטרון מאשר השחלה הפרימנופאוזלית, בעיקר בשנים בראשונות. יצירת הטסטוסטרון במנופאוזה נמוכה כ-25 אחוז, אולם רמת הטסטוסטרון יורדת רק במעט, אם בכלל, בגלל רמות נמוכות של sex hormone binding globulin¹.

לא ברור מה מקור התאים המפרישים טסטוסטרון, כנראה שמדובר בתאי זקיקים אטרופיים, המסוגלים לבצע סטרואידוגנים כתגובה לרמות גבוהות של גונדוטרופינים ולא בתאי סטרומה, שמקורם ברקמה מזנכימלית אשר אינה מייצרת סטרואידוגנים.

לאחר כ-10-12 שנים מהמנופאוזה, כמעט כל ההורמונים האנדרוגנים מקורם ביותרת הכליה¹.

עבודה נוספת אשר נעשתה ב-2007 על ידי Robin H. Fogle וחב' "מקליפורניה, ארה"ב, בדקה רמות הורמונים בווריד השחלתי ובדם פריפרי אצל נשים עם אי ספיקה אדרנלית, שעברו ניתוח לכריתת רחם ושחלות ומצאו שאצל נשים אלו,

עדיין הייתה הפרשת טסטוסטרון מהשחלה עד 10 שנים מהמנופאוזה.

גם בעבודתה של Gail A. Laughlin⁴ ב-Rancho Bernardo study נמצא שלשחלה המנופאוזלית יש תפקיד גם בקביעת רמת הטסטוסטרון וגם ב-bioactivity שלו. בנוסף להיותו חומר גלם לייצור אסטרוגן, לטסטוסטרון חשיבות בנושא מערכת השלד, התפקוד המיני ואיכות החיים.

מעבודות אלו ואחרות, ניתן להסיק שהשחלה המנופאוזלית מהווה מקור לטסטוסטרון כ-10 שנים לאחר המנופאוזה.

בנוסף לאנדרוגנים, מפרישה השחלה המנופאוזלית חומרים, נוספים בעלי פעילות ביולוגית חשובה.

כריתת שחלות פרופילקטית או מנופאוזה כירורגית. מדוע?

ההיגיון מאחרי כריתת שחלות מניעתית עיקרו טיפול מניעתי לסרטן השחלה. בהמשך נדון במחיר שכרוך בכך ונשאל האם כריתת השחלות בנשים שנמצאות בסיכון נמוך לסרטן השחלה מועיל לבריאותן? האם הניתוח מקטין את התחלואה והתמותה הכללית או מגדיל?

לגבי נשים שנמצאות בסיכון גבוה לפתח סרטן השחלה, אין כמעט ויכוח על נחיצות הכריתה. נשים שסבלו ממחלה אונקולוגית קודמת או נוכחית של איברי הרבייה ואו השד.

אלו עם סיפור משפחתי של מחלה אונקולוגית שחלתית או בשד.

אלו שעברו אירוע קורם של סרטן הרחם או המעי הגס¹⁰.

נשאות של BRCA1 ו-BRCA2

מצבים נוספים שבהם האינדיקציה היא לא חר משמעות כגון:

אנדומטריוזיס אסימפטומטית.

תסמונת טרום וסתית קשה.

כאבי אגן כרוניים.

נשים שסבלו מאי פוריות, בשל העובדה שחוסר הריונות ולידות מגדיל את הסיכון לסרטן השד ויתכן שגם לסרטן השחלה¹⁰.

נשים עם מחזוריים ביוציים מרובים ללא הפסקות בשל נטילת גלולות, הריונות והנקה נמצאות בקבוצת סיכון לסרטן השחלה.

בהחלטה כדאי לקחת בחשבון נשים שלאחר נטילת גלולות ממושכת, עובדה המקטינה את הסיכון

לסרטן השחלה עם השפעה שנמשכת שנים רבות לאחר הפסקת הגלולות. רוב הנשים אינן שייכות לקבוצות אלה. האם יש יתרון בכריתת מונעת אצלן?

היתרונות של כריתת מונעת של השחלות

מניעת סרטן שחלה

סרטן השחלה הינו מחלה מורכבת ללא אתילוגיה ברורה ידועה. סרטן על רקע תורשתי מהווה רק 10-5 אחוז מבעיות של סרטן השחלה.

אחת הבעיות של סרטן השחלה היא העובדה שהוא מתגלה לרוב בשלבים מתקדמים של המחלה, הן בשל העובדה שנשים רבות אינן נבדקות בדיקה שגרתית, בעיקר לאחר המנופאזה והן בשל העובדה, שלמרות ההתקדמות שחלה בטכנולוגיית הדימות והסמנים בדיקות מעבדה, עדיין לא ניתן לגלות מצבים של טרם מחלה או מחלה מוקדמת. סרטן השחלה מהווה את סיבת המוות החמישית אצל נשים וסיבת המוות הראשונה מסרטן גינקולוגי.

קיימת הערכה, כי הסיכון לחלות בסרטן השחלה במהלך החיים הינו 1 ל-55 נשים, כאשר בסדרות שונות הסיכון נע בין 1.4 ל-1.8 אחוז.

M. Steven Piver¹⁴ ערך ב-1996 סקירה מקיפה בנושא שכיחות הופעת סרטן שחלה אצל נשים מעל גיל 40, אשר עברו כריתת רחם ללא כריתת שחלות. בעבודתו הוא מדווח על שכיחות של 4.5 עד 14 אחוז.

בסקר נוסף שנערך באותה שנה, דווח על ידי ה-American College of Surgeons כי מתוך 12,316 מקרים של סרטן שחלה, 18.2 אחוז מהנשים עברו כריתת רחם מסיבה שפירה ללא כריתת שחלות.

כריתת השחלות לא מונעת לחלוטין את המחלה. קיים סיכוי לפתח מחלה מטסטית גם לאחר כריתת השחלות - Primary peritoneal.

בנשים בסיכון נמוך יש לכרות 300,000 שחלות, כדי למנוע 1000 מקרי סרטן שחלה.

Residual Ovary Syndrom

תסמונת קלינית אצל נשים שעברו כריתת רחם ללא כריתת שחלות. התופעות הקליניות באות לביטוי כממצא בודד, או שילוב של כאבים כרוניים באגן, גוש באגן וכאבים ביחסי מין⁸. כ-5 אחוז מהנשים (1 מ-20) תזדקקנה לניתוח נוסף בעקבות השארת השחלות. מחקר מישראל שנערך על ידי Dekel A. וחב'¹⁷, ברק 2,561 נשים שעברו כריתת רחם במשך 20 שנים, שבהן הושארה לפחות שחלה אחת. במחקר זה נמצא כי 2.85 אחוז (82 נשים) מהנשים יפתחו את תסמונת ה-Residual Ovary Syndrom.

מבין 82 הנשים שנזקקו לניתוח נוסף, ב-12.3

אחוז שהן 9 נשים נמצא סרטן השחלה, כלומר שכיחות של 3 ל-1,000. לדעת החוקרים, בשל הצורך בניתוח חוזר אצל 1 מתוך 35 נשים ולמרות האפשרות המאד נמוכה של התפתחות סרטן השחלה, יש לשקול בחיוב את האפשרות של כריתת שחלות פרופילקטית אצל נשים העוברות כריתת רחם מעל גיל 45. בעבודה נוספת מישראל משנת 1997 אשר נעשתה על ידי Zalel Y. וחב'¹⁵ אשר בצעו מחקר פרוספקטיבי של הערכה סטטיסטית של האגן אצל נשים שעברו כריתת רחם עם וללא כריתת שחלות - משך הזמן הממוצע בין הניתוח למעקב היה 4.3 שנים. ל-37 (50 אחוז) מבין 73 הנשים שאצלו הושארו שחלות, היה ממצא באגן כגון ציסטה שחלתית שפירה, ציסטה פרה שחלתית, הידרוסלפינגס והרבקות. 4 נשים עברו ניתוח נוסף בשל הממצא, לעומת 5 מתוך 91 הנשים אשר עברו כריתת רחם ושחלות ואצלו נמצא ממצא אגני. אף אחת מנשים אלו לא עברה ניתוח נוסף. מסקנת המחקר הן שגם אם יש החלטה להשאיר את השחלות, יש ליידיע את הנשים בצורך של מעקב תקופתי לשלילת ממצאים באגן, אפילו שנים לאחר הניתוח.

יש לזכור, שעצם כריתת הרחם גם תוך השארת השחלות מקטינה את הסיכון משמעותית (JAMA 1993;270:2813-2818).

החסרונות בכריתת מונעת בנשים בסיכון נמוך לסרטן השחלה

כריתת שחלות מתפקדות מביאה לידידה מיידית בכל הורמוני השחלה: אסטרוגן, פרוגסטרון וטסטוסטרון, לעומת אישה שעוברת מנופאזה פיזיולוגית וממשיכה ליהנות מהפרשת אנדרוגנים שחלתיים. הידידה המשמעותית ברמת אנדרוגנים מביאה למצב חסר יחסי בטסטוסטרון שמשמעותו הקלינית היא ירידה בהרגשת ה"אנרגיה", ירידה ב-General well-being, עייפות קיצונית וירידה עד היעלמות הליבידו.

בנוסף, כל התופעות המיידיות של מנופאזה יאטרוגנית, מופיעות בצורה הרבה יותר חריפה מאשר במנופאזה פיזיולוגית. ככל שגיל האישה בזמן הניתוח צעיר יותר, התופעות קשות יותר.

תופעות מוקדמות

- גלי חום, הזעות, פלפיטציות.
- בעיות שינה.
- בעיות אורוגניטיות.
- ירידה בחשק המיני³.
- ירידה באיכות ותדירות יחסי המין³.
- בעיות ריכוז, זיכרון ובעיות קוגניטיביות^{18,3}.
- סיכון מוגבר לתופעות פרקינסוניות¹⁶.
- עלייה בשכיחות סינדרום מטבולי וסוכרת¹⁷.
- שינויים במצב הרוח.
- פגיעה בכוונויות.

• ירידה באיכות החיים.

יש לציין, שעוצמת הסימפטומים והמגוון שונה ממנופאזה "פיזיולוגית". בנוסף, התגובה לטיפול אסטרוגני פחות טובה מאשר במנופאזה פיזיולוגית. כנראה, משום שמצב החסר שנוצר הוא לא של אסטרוגן בלבד אלא של חומרים אחרים כגון אנדרוגנים. אפשר לסכם בכך שכריתת מונעת גורמת לירידה משמעותית ומהירה יותר באיכות החיים, לעומת מנופאזה "פיזיולוגית".

תופעות מאוחרות

• עלייה בשכיחות מחלות לב. קיימים מספר דיווחים על השכיחות הגבוהה יותר של מחלות לב במנופאזה כירורגית, הסיכון היחסי לעומת מנופאזה פיזיולוגית נע בין 2.6 ל-4.55 עם משמעות סטטיסטית (Menopause 2006;13:265-279). מחקר פני הראה שכריתת שחלות מתפקדות לפני גיל 45 כרוך בעלייה פי 7 בשכיחות מחלות לב וכלי דם.

בנוסף, נמצאה עלייה משמעותית בשכיחות אוסטיאופורוזיס ושרירים בירך, לעומת מנופאזה פיזיולוגית.

• ירידה באיכות רקמת החיבור: עור, מפרקים, עמוד השדרה, שיניים וחניכיים.

• ירידה בראייה.

• עלייה בשכיחות דמנציה ובעיות קוגניטיביות.

התופעות שהוזכרו מופיעות בשילובים שונים גם אצל חלק מהנשים העוברות תהליך של מנופאזה טבעית, אולם במנופאזה יאטרוגנית שכיחותן וחומרתן גדולה יותר, בשל הידידה הפתאומית והלא הדרגתית ברמות האסטרוגן.

בארה"ב, מתבצעים כ-600,000 ניתוחי כריתת רחם בשנה, 90 אחוז מהם בשל סיבה שפירה. שכיחות המקרים שבהם מתלווית גם כריתת שחלות עלתה מ-25 אחוז ב-1965, ל-55 אחוז ב-1999.

דיווח של Center for Disease Control and Prevention מצביע על העובדה ש-38 אחוז מהנשים עד גיל 44 עוברות כריתת שחלות במהלך הניתוח לכריתת הרחם. בקבוצת הגיל מעל 45 השכיחות עולה ל-78 אחוז.

המחקר של Parker¹³ מתמודד עם השאלה של חשיבות גיל האישה בזמן הניתוח ותוחלת החיים בקבוצות הנשים עם וללא כריתת שחלות ועם או ללא טיפול חליפי באסטרוגן.

בעבודתו, מצביע Parker על כך שהסיכוי של נשים ללא כריתת שחלות לחיות עד גיל 80 הינו 62.46 אחוז, לעומת 53.88 אחוז בנשים שעברו כריתת שחלות ללא תחליף אסטרוגני. ההבדל העיקרי נובע מהקטנת תמותה בעקבות מחלת לב, שהינה סיבת המוות הראשונה אצל נשים מנופאזיות וירידה בתמותה בעקבות שבר בירך. כאשר נעשה החישוב לגבי נשים שעברו כריתת שחלות וקיבלו אסטרוגן, אחוז הנשים שיחיו עד גיל 80 דומה לאלו

ללא כריתת שחלות ועומד על 62.15 אחוז. מדרים נוספים במחקר היו: שכיחות תמותה ממחלות לב, שבר בירך, סרטן שד, סרטן שחלה ושכיב.

בניתוח התוצאות נמצאה שכיחות דומה בקבוצה שבה לא בוצעה כריתת שחלות לקבוצה שבה בוצעה כריתת שחלות אך קיבלה טיפול חליפי באסטרוגן. בקבוצה השנייה נמנעו 47 מקרים של סרטן שחלה על כל 10,000 נשים. בעבודה זו, המשמעות החיובית של שימור השחלות נצפתה אצל נשים שנותרו עד גיל 65. מעבר לגיל זה, שימור השחלות לא שינה את הנתונים הסטטיסטיים. צריך לזכור, שבהשוואה בין תוחלת ואיכות החיים בקבוצת הנשים ללא כריתת שחלות ובקבוצת הנשים עם כריתת שחלות ונטילת אסטרוגן, יש לקחת בחשבון את נושא ה-compliance. לפי הערכה זהירה, רק כרבע עד שליש מהנשים ממשיכות לטול טיפול הורמונלי בצורה סדירה.

במאמר המערכת של ה-Obstetrics and Gynecology אשר נכתב על ידי העורך David L. Olive⁵, נטען, שלמרות שיש להתייחס בפרופורציה הנכונה לנתונים של Parker, אשר נובעים מספקולציות, אקסטרפולציות, חישובים סטטיסטיים תיאורטיים ונתונים חלקיים ממקורות ומחקרים אחרים – הרי שעצם הדיון בנושא מוכיח שעדיין לא נאמרה המילה האחרונה ואין להתייחס לאפקט הגיל בלבד, כסיבה לכריתת שחלות במהלך ניתוח לכריתת רחם מסיבה שפירה, בנשים ללא סיכון מוגבר לסרטן השחלה. ביקורת נוספת על מבנה העבודה ומסקנותיה נעשתה על ידי Robert W. Rebar¹¹ אשר למרות ביקורתו טוען שאין לבצע כריתת שחלות גורפת, אלא יש לשקול את הסיכון הנמוך לעומת היתרונות בהשגת השחלות, בעיקר ככל שהנשים צעירות יותר.

במהלך שנת 2007 פורסמה עבודה על ידי Vanessa Tepline¹² וחב' אשר בדקה את המרכיבים של איכות החיים והתפקוד המיני אצל נשים פרהמנופאוזליות עם וללא כריתת שחלות. בעבודה

זו, נבדקו פרמטרים כגון: דימוי הגוף אחרי הניתוח, בעיות שינה ומבחן ספציפי למרכיב המנטלי. בניתוח התוצאות נמצא שנשים שלא עברו כריתת שחלות הציגו שיפור קל בפרמטרים של מבחן איכות החיים בעיקר בששת החודשים הראשונים לאחר הניתוח. כעבור שנתיים לא נצפה הבדל בין שתי הקבוצות. כלומר, מעבר למדרים קליניים ומעבדתיים, נמצא לפחות במחקר זה שאצל הנשים עצמן התפיסה העצמית של איכות החיים אינה שונה כעבור שנתיים מהניתוח. הפרמטר השני שנבדק הוא איכות התפקוד המיני. בעבודה הנוכחית, בניגוד לעבודות קודמות, לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות. היתרון של עבודה זו, בניגוד לעבודות אחרות, הינו שכאן בוצע שאלון ההערכה העצמית של איכות החיים והתפקוד המיני כ-4 שבועות לפני הניתוח. שאלון זה, אשר לא בוצע בעבודות אחרות, היווה את הבסיס ההשוואתי לתוצאות השאלון שלאחר הניתוח.

סיכום

- קרוב לוודאי שעדיין לא נאמרה המילה האחרונה בנושא כריתת שחלות פרופילקטית אצל נשים עם סיכון נמוך לסרטן השחלה.
- לשחלה המנופאוזלית יש תפקיד בהמשך יצירת סטוסטרון במשך 10 השנים הראשונות לאחר המנופאוז. לסטוסטרון תפקיד מפתח בחיי האישה המתבגרת.
- הסיכון לפתח סרטן שחלה הינו נמוך, יחד עם זאת יש לזכור שכ-20 אחוז מהנשים שעברו כריתת רחם ללא כריתת שחלות תזדקקנה לניתוח חוזר בשל ממצא אגני.
- כריתת שחלות אצל נשים בסיכון נמוך לסרטן השד מלווה בעלייה משמעותית בסיכון למחלות לב וכלי דם, אוסטיאופורוזיס וכנראה גם לירידה במספר פרמטרים קוגניטיביים. HRT יכול במידה מסוימת למנוע שינויים אלה. אולם ההיסוס לגבי שימוש ב-HRT עם או בלי תוספת סטוסטרון שקיים היום, הופך את השינויים

האלה למשמעותיים לגבי בריאות הנשים המנופאוזליות. יש לקחת בחשבון את השכיחות הגבוהה של אי ההתמדה בלקיחת ההורמונים החליפיים, אשר משאירה אוכלוסיית נשים גדולה במצב של חוסר הורמונלי.

- תופעות גיל המעבר מופיעות בעוצמה גדולה יותר, במגוון שונה, ומגיבות פחות טוב לטיפול אסטרוגני סטנדרטי. הפגיעה באיכות החיים קשה יותר מאשר במנופאוז פזיולוגית.
- כנראה שהשיקול רוח/הפסד לגבי תמותה מכל הסיבות בנשים בסיכון נמוך לפתח סרטן השחלה שעברו כריתת שחלות מונעת לפני המנופאוז ואולי אפילו מספר שנים לאחר המנופאוז, הוא לכוון הפסד.
- יש ליידע את הנשים העומדות לפני ניתוח גינקולוגי על היתרונות והחסרונות של כריתת שחלות פרופילקטית. כמו כן, יש לדון עם האישה על האפשרות של טיפול אסטרוגני חליפי אשר מצטייר כיום כאלטרנטיבה בטוחה, אשר אינה מעלה את הסיכון לסרטן השד.
- בנשים הסובלות מתסמונת של חוסר אנדרוגני, ניתן לשלב סטוסטרון כטיפול תומך.
- נשים אשר בחרו לא לבצע כריתת שחלות חייבות להיות במעקב סטנדרטי וגינקולוגי תקופתי.
- ישנן עבודות הטוענות שעצם כריתת השחלות ואפילו עיקור חצוצרתי, גם אצל נשים בסיכון נמוך, עשויה להקטין את הסיכוי להתפתחות סרטן שד¹⁰.
- יש לזכור, שהוויכוח אינו תיאורטי או סטטיסטי ברגע נתון, אלא מעשי. בסופו של דבר, עולה השאלה איזה מחיר יהיה גבוה יותר למקרה הבודד: האם סיבוכים ותופעות לוואי בעקבות כריתת שחלות ללא אינדיקציה חד משמעית, סיכון של חשיפה עתידית למחלה אוינקולוגית, או סיכון שיחייב ניתוח חוזר.

ד"ר אריק כהנא, מנהל המערך הגינקולוגי, אסותא מרכזים רפואיים

.....[רשימת מקורות].....

1. Clinic Gynecologic Endocrinology and Infertility. Leon Speroff and Marc A. Fritz. (Seventh Edition).
2. Prophylactic Oophorectomy: A Historical Prospective. Ornella Moscucci, Aileen Clarke. Journal of Epidemiology and Community Health 2007; 61:182-184.
3. Elective Oophorectomy for Benign Gynecological Disorders. Shoupe D. et al. Menopause; 14(3 pt 2):580-5.
4. Hysterectomy, Oophorectomy, and Endogenous Sex Hormone Levels in Older Women: The Rancho Bernardo Study. Gail A. Lughlin et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, vol 86, No 2.
5. The role of Prophylactic Oophorectomy at the Time of Hysterectomy. David L. Oliver. Editorial. Obstetrics and Gynecology, vol 106, no.2 august 2005.
6. Ovarian Androgen Production in Postmenopausal Women. Robin H. et al, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007. Vol. 92, No. 8, 3040-3043.
7. The Residual Ovary syndrome: a 20 Year Experience. Dekel Arie et al, European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology. September, 1996, 68 (1-2) : 159-64.
8. Acute Residual Ovary Syndrome Rane A. Ohizua O Aust N Z Journal Obstetric & Gynecology. November, 1998; 38(4):447-8.
9. Issues Surrounding Surgical menopause. Indications and Procedures. Reich H. J Reprod Med. 2001;46(3 suppl):297-306.

10. Incidental Prophylactic Oophorectomy During Abdominal Surgery. P.E. Schwartz and M. Chu. COGI Paris 2007.
11. Should Prophylactic Oophorectomy Be Performed During Hysterectomy. Robert W. Rebar. Journal Watch General Medicine, Sept 2.2005.
12. Oophorectomy in Premenopausal Women. Vanessa Teplin et al. Obstetrics & Gynecology 2007;109:347-354
13. Ovarian Conservation at The Time of Hysterectomy for Benign Disease. William Parker et al. Obstetrics and Gynecology, vol 106, no.2 august 2005.
14. Prophylactic Oophorectomy: Reducing The U.S. Death Rate from Epithelial Ovarian Cancer. A continuing Debate. M. Steven Piver. The Oncologist, Vol 1, No.5, 326-330, October 1966.
15. Is It Necessary to Perform Prophylactic Oophorectomy During Hysterectomy? Zalel Y. et al. European Journal of Obstetrics and Gynecology. 1997, vol.73, pp.67-70.
16. Increased Risk of Parkinsonism in Women Who Underwent Oophorectomy Before Menopause. W.A Rocca et al. Neurology 2008;70:200-209
17. Bilateral Oophorectomy Before 50 Years of Age is Significantly Associated With the Metabolic Syndrome and Framingham Risk Score: A Controlled, Population-Based Study (HUNT 18. Dorum A et al. Gynecology Oncology April.2008.
19. Increased Risk of Cognitive Impairment or Dementia in Women Who Underwent Oophorectomy Before Menopause. W.A Rocca et al. Neurology 2007; 69: 1074-1083

הטיפול ההורמונלי החליפי: המשבר וההתאוששות

ד"ר יאיר פרנקל

אקראי רב מרכזי כפול סמויות שנועד לבדוק את השפעת הטיפול ההורמונלי החליפי, יתרונותיו וסיכונים בנשים בגיל המעבר. זרוע אחת של המחקר בדקה 8,506 נשים שטופלו באסטרוגן ופרוגסטרון, לעומת 8,102 נשים שטופלו באינבול¹. המחקר שתוכנן למשך 8.5 שנים הופסק לאחר 5.2 שנים, לאחר שוועדת ביקורת הבטיחות של המחקר קבעה שיש בטיפול סיכון מוגבר לסרטן שד ושהסיכונים שבטיפול עולים על התועלת. המדובר בעיקר בסיכון יתר לאירוע מוחי², למחלת לב קורונרית³ ולסרטן שד⁴ ללא השפעה על התמותה. הזרוע השנייה של המחקר שבדקה את היתרונות והסיכונים במתן אסטרוגן בלבד, לנשים

בשנים האחרונות צפינו בשינויים דרמטיים בהתייחסות לתועלת שבטיפול ההורמונלי החליפי לנשים בגיל המעבר ואחרי. עד לפני 8 שנים, על סמך מחקרי עוקבה ותצפית, הראו מחקרים רבים שמעבר לטיפול בתסמיני גיל המעבר, יש אף ירידה בשיעור השברים האוסטיאופורוטיים, ירידה בתחלואה לבבית וירידה בתמותה. הגישה השלטת הייתה שהטיפול ההורמונלי החליפי מומלץ ומועדף בגיל המעבר.

מחקר Women's Health Initiatives - WHI תוכנן לבדיקת השפעת מתן אסטרוגן ופרוגסטרון ואסטרוגן לבדו בנשים בגיל המעבר. המחקר כלל 16,608 נשים ב-40 מרכזים. המחקר היה מחקר



שרחמן נברת, כללה 5,310 מטופלות לעומת 5,429 שטופלו באינבו. זרוע מחקר זו הופסקה אף היא 8 חודשים לפני הזמן המתוכנן עקב סיכון יתר.⁵ גם פה נמצא סיכון יתר לאירועים מוחיים וסיכון לטרומבוזיס וירידי, ללא השפעה על מחלה קורונית והפחתה בסיכון לסרטן שד. ההמלצה להפסקת זרוע מחקר זו לא ניתנה ע"י ועדת הבטיחות המחקרית אלא ע"י ה-NIH.

מסקנות המחקר שפורסמו ביולי 2002 גרמו לסערה תקשורתית ולזעזוע בכל העולם. הן בכלי התקשורת ההמוניים והן בעולם הרפואי. ההיסטוריה הציפה את העולם. גם הקהילה הרפואית וגם קהל המטופלות לא ידעו כיצד להגיב. התגובה המיידית הייתה בריחה מהטיפול. מכירות התכשירים ההורמונליים ירדו ב-50 אחוז בכל העולם. האפקט הגדול ביותר היה בארה"ב, שם נרשמה ירידה של 70 אחוז. הדבר גרם לאי אמון או לבטחון מופחת בהמלצות הרופאים. נשים נמנעו מקבלת טיפול. רופאים חששו לרשום תרופות אלו. גורמים רגולטוריים עסקו בכך בכל מקום. המסקנה שהוסקה הייתה שהטיפול ההורמונלי התליפי מסוכן לכל הנשים שלאחר הבלות ואין להשתמש בו, אלא בנשים עם תסמינים חמורים במינימום נמוך ולפרק זמן קצר ככל האפשר.

מאז פורסם מחקר זה פורסמו מאמרים רבים נוספים על סמן מסד הנתונים של מחקר זה. במקביל, החלו להתפרסם מאמרי ביקורת על המתודולוגיה של המחקר ועל ניתוח תוצאותיו ופירושים. לא רק זאת, אלא שהמעורבים במחקר עצמם החלו לפרסם שינויים בגישתם הקודמת. כתוצאה מתהליכים אלו החלה אט אט חזרה לטיפול עם התייחסות שונה למטופלות. לא רק זאת, אלא שמטופלות רבות שהפסיקו את הטיפול מחשש לסיכונים, חזרו לטיפול עקב סבלן הרב מתסמיני גיל המעבר ופגיעה קשה באיכות חייהן.

ניתוחים ופרשנות

אחת המכשלות של הפרשנות לנתוני המחקר היא השימוש בסיכון יחסי לעומת סיכון אבסולוטי (ראה טבלה 1).

תוספת הסיכון שנמצאה במחקר ה-WHI היא קטנה וניחה. אם במקום להתייחס לסיכון יחסי של 29 אחוז תוספת סיכון למחלת לב, נתייחס למספרים הספציפיים לגבי הסיכון האמיתי-האבסולוטי, שבמקרה של מחלות לב היה תוספת סיכון של 7 מקרים ל-10,000 נשים לשנה, כלומר 0.07 אחוז, הרי שתוספת הסיכון מקבלת גוון אחר, וזיח ולא מפחיד. יתר על כן, יש הקובעים ש-Hazard Ratio הופך לבעל משמעות אך ורק מ 3.0 ומעלה.⁶ כלומר, כל סיכוי הטיפול שבמחקר זה נעדי משמעות סטטיסטית.⁷ במאמר על מחלת הלב הקורונית במחקר ה-WHI שפורסם כעבור שנה, הגיעו מנסון וחב³ למסקנה שדרגת הסיכון היא 1.24, עם סיכון אבסולוטי של 0.06 אחוז. מסקנתם

הייתה שאין תוספת סיכון משמעותית ללב. לגבי הסיכון לסרטן השד, נאמר במחקר המקורי ע"י המחקרים כי נמצאה עלייה של 26 אחוז במקרי הסרטן בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת הביקורת. נתון של 26 אחוז נשמע סיכון גבוה אולם למעשה מדובר בעלייה מ-30 מקרים ל-10,000 מטופלות בקבוצת הביקורת, ל-38 מקרים ל-10,000 מטופלות בקבוצת הטיפול. כלומר, לתוספת של 8 מקרים ל-10,000 מטופלות, שהינו סיכון זניח. בנוסף, המספרים כמעט מגיעים למשמעות סטטיסטית. כלומר, לא נמצאה משמעות סטטיסטית אמיתית.

קיימות הסתייגויות רבות אחרות ונוספות לתוצאות מחקר זה, שלא כאן המקום להיכנס אליהן. אולם הנקודה החשובה ביותר בביקורת על מחקר ה-WHI היא גיל הנשים שנכללו במחקר. כאשר מנתחים את תוצאות המחקר לא על פי סך המשתתפות עד גיל 79, אלא על ידי פילוח לפי קבוצות הגיל, התוצאות מקבלות משמעות שונה לחלוטין. עובדה זו משנה את התייחסותנו לתוצאות המחקר ומאפשרת לטפל בנשים הסובלות ללא חשש לנוזקים.

בחיי היום יום, הנשים הפונות לטיפול בתופעות גיל המעבר הן נשים בשנות ה-50. כאשר אנו מתמקדים בקבוצת גיל זו, מסתבר שהטיפול מביא לירידה בתחלואה הלבבית, ב-Global Index ובתמותה. עתה, אנו מתחילים להבין שהתועלת והסכנה שבטיפול ההורמונלי שונות בתלות בנתוני המטופלות ובעיקר בגילן. בנשים צעירות ובריאות בקבוצת הגיל 50-60 המתחילות את הטיפול זמן קצר לאחר הפסקת המחזור, יתרונות הטיפול עולים על סכנותיו. בניגוד למה שנאמר קודם לכן על ידי חוקרי ה-WHI, שהטיפול ההורמונלי מגדיל את הסיכון למחלת לב, הם אומרים עתה שהטיפול בגילאי 50-59 מוריד את הסיכון למחלת לב⁸ (ראה טבלה 2).

הטיפול באסטרוגן בלבד בגילאי 50-59 מוריד את שיעור הסיכון לסיבוכים לבביים: אוטם או מוות קורוני 0.63, CABG או 0.55 PCI, אנגינה 0.59, צירוף אירועים 0.66.¹⁰ כאשר מדובר בתחילת טיפול בפרק זמן קטן מ-10 שנים מאז התחלת המנופאוזה, הסיכון ל-100 שנות אישה יורד⁸ (ראה טבלה 3).

הסיכון לאירוע מוחי (Stroke) מושפע מיתר לחץ דם ו-BMI. על פי ערכוני WHI הטיפול המשולב ב-CEE/MPA גורם לתוספת סיכון של +5 ל-10,000 נשים לשנה ואילו הטיפול באסטרוגן בלבד CEE מפחית את הסיכון ב-2 ל-10,000. נתונים אלה אינם בעלי משמעות סטטיסטית.⁸ כלומר, עתה כבר לא ברור האם אכן יש סיכון בעל משמעות לאירוע מוחי איסכמי במטופלות בקבוצת הגיל 50-59. יתר על כן, גם אם אכן יש סיכון מוגבר כפי שנמצא במחקר האחרון, שיעור

ההיארעות הנמוך של סיבוכ זה בקבוצת גיל זו, גורם לתוספת סיכון קטנה מאד¹¹⁻¹².

הסיכון לתופעות תרומבואמבוליות וירידות כפול בעת השימוש ב-HRT בטיפול פומי במנות סטנדרטיות. אולם תופעה זו נדירה בנשים בריאות מתחת לגיל 60. סיכון זה אף מתבטל כאשר מטפלים בתכשיר אסטרוגני טרנסדרמלי¹³⁻¹⁴.

לאחר 5 שנות טיפול ב-HRT נמצאה עלייה קטנה בסרטן השד: תוספת סיכון של 8 מקרים ל-10,000 נשים לשנה. אולם הסיכון לא עלה בנשים שטופלו לראשונה ללא טיפול קודם ב-HRT (15.4). לאחר Adjustment של התוצאות, הסיכון הוא (1.53 - 0.94) 1.20, ללא משמעות סטטיסטית. לגבי נשים בתחילת המנופאוזה הסיכון הוא (1.36 - 0.77) 1.02, למשך 5.6 השנים הראשונות לטיפול. לאחר מכן דרגת הסיכון עולה¹⁶.

לא נמצא סיכון לסרטן שד במטופלות באסטרוגן בלבד במשך 7 שנות המחקר. יתרה מזאת, בנשים שטופלו לראשונה באסטרוגן הסיכון לסרטן שד אף פחת^{17,15}. הסיכון לסרטן שד ER+/PR+ בנשים המטופלות באסטרוגן בלבד, עולה רק לאחר שימוש ממושך של מעל 20 שנות טיפול¹⁸ (ראה טבלה 4).

השימוש ב-HRT יעיל במניעת כל השברים האוסטיאופורוטיים, גם במטופלות עם סיכון נמוך לשבר^{19,20}. יש לזכור, כי שיעור השברים האוסטיאופורוטיים בנשים עולה על הצירוף של שיעור התקפי הלב, אירועים מוחיים וסרטן השד. שיעור השברים גבוה פי 3 מאשר אוטם שריר הלב, פי 6 מאשר אירוע מוחי ופי 8 מסרטן שד. התמותה ב-6 החודשים הראשונים לאחר שבר בצוואר היד, גדולה מהתמותה ב-10 שנים בשלב 1 של סרטן השד.

כאשר נבדקו נשים שהחלו טיפול מעל גיל 65, לא נמצא שיפור קוגניטיבי. אולם מחקרי ההתבוננות הראו ירידה בסיכון לאלצהיימר במשתמשות שהחלו טיפול בגיל מוקדם. כלומר, היתרונות הקוגניטיביים של הטיפול תלויים בגיל התחלת הטיפול²¹⁻²³.

בעיה נוספת במחקר ה-WHI היא ההנחה שכל התכשירים ההורמונליים זהים. שמה שנכון לגבי צורך התרופות הספציפיות שניתן ב-WHI נכון לגבי כל התכשירים ההורמונליים. התכשיר שניתן במחקר היה צרוף של פרמורין 0.625 עם אורגסט 2.5 מ"ג ליום ברציפות, צרוף בעל סיכוי נמוך לדמם. קבוצת האסטרוגן בלבד השתמשה בפרמורין 0.625 בלבד. מסתבר במחקרים רבים כי קיימים הבדלים עקרוניים בין התכשירים השונים, בין צורת המתן - דרך הפה או העור או הנרות, המיני והצורפים השונים בין התכשירים האסטרוגנים והפרוגסטטיביים.

לסיכום: המסקנה ממכלול הנתונים האלה היא שהמסר השלילי שהתפשט לאחר פרסום

טבלה 1: דרגת הסיכון בטיפול ההורמונלי משולב, תוצאות ה-WHI

סיכון אבסולוטי	סיכון יחסי	דרגת סיכון H.R C.I. % 95	תוצאה
0.07	29%	0.85 - 1.97 1.29	מחלת לב קורונית
0.08	26%	0.83 - 1.92 1.26	סרטן שד
0.18	111%	1.26 - 3.55 2.11	תרומבואמבוליות ורידי
0.08	41%	0.86 - 2.31 1.41	אירוע מוחי

טבלה 2: תמותה לפי הטיפול בקבוצות הגיל השונות⁹

O.R. 95% C.I.	HRT vs. Control
0.87 - 1.18	All ages
0.91 - 1.16	> 60 years. Mean age 66
0.39 - 0.95	< 60 years. Mean age 54

טבלה 3: הסיכון בנשים המתחילות טיפול תוך 10 שנים מהמנופאזה.

Placebo	HT
0.24	C.H.D
0.11	Stroke
0.31	Total mortality

טבלה 4: הסיכון לסרטן שד בתלות במשך הטיפול באסטרון בלבד P<0.001

דרגת סיכון	משך טיפול
0.96	<5
0.9	5 - 9.9
1.06	10- 14.9
1.18	15 - 19.9
1.42	>20

ה-WHI אינו מוצדק. טיפול ההורמונלי חליפי בטוח ויעיל באוכלוסייה סימפטומטית צעירה ובריאה עם יחס עלות תועלת. כאשר אנו מטפלים בנשים צעירות בריאות בקבוצת הגיל 50-60 שנמצאות תקופה קצרה מוזמן הפסקת המחזור, יתרונות הטיפול עולים על חסרונותיו. נתון זה נקרא בשנים האחרונות "חלון ההזדמנויות". היתרונות כוללים שחרור מהסימפטומים, הפחתת שיעור השברים, העלאת איכות החיים והורדת התחלואה הקרדיאלית (אולם זו אינה הוריה לטיפול).

מחקר ה-WHI לימד אותנו מספר עקרונות: יש להיזהר עם התחלת טיפול בנשים מבוגרות. יש להמעיט ככל האפשר בתוספת פרוגסטרון. כמו כן, הוא "נתן דחיפה" למחקר מבוקר בנושא הטיפול ההורמונלי.

ניתן לסכם ולומר כי בנשים בריאות בתחילת המנופאזה הטיפול ההורמונלי החליפי יעיל ובטוח.

ד"ר יאיר פרנקל, מנהל מרפאת גיל המעבר, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

1. Rossouw JE et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA:288;321-333
2. Wassertheil-Smoller S et al. (2003). Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA: 289;523-534 2673-2684
3. Manson JE et al. (2003). Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. New Engl J Med :349;523-534
4. Chlebowski TR et al. (2003). Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA:289;3243-3253
5. Anderson GL et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA:291;1701-1712
6. Taubes G (1995). Epidemiology faces its limits. Science:269;164-169
7. Clark JH (2006). A critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006). Nuclear Receptor Signaling:4;D23;1-10
8. Rossouw JE et al. (2007). Hormone Therapy and Cardiovascular risk. JAMA:297;1465-1477
9. Salpeter S et al. (2004). Mortality Associated with Hormone Replacement Therapy in Younger and Older Women. J Gen Intern Med:19 ; 791-804
10. Hsia J et al. (2006). Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative. Arch Intern Med:166;357-365
11. Hendrix SL et al. (2006). Effects of Conjugated Equine Estrogen on Stroke in the Women's Health Initiative. Circulation:113;2425-2434
12. Grodstein F et al. (2008). Postmenopausal Hormone Therapy and Stroke: Role of Time Since Menopause and Age at Initiation of Hormone Therapy. Arch Intern Med : 168; 861-866
13. Cushman M et al. (2004). Estrogen plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. JAMA:292;1573-1580
14. Cononico M et al. (2007). Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women. Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: the ESTHER Study. Circulation:115;840-845
15. Stefanic ML et al. (2006). Effects of conjugated equine estrogen on breast cancer and mammography in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA: 1647; 1657-1657
16. Anderson G et al. (2006). Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. Maturitas:55;103-115
17. Anderson GL et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291; 1701-1712
18. Chen WY et al. (2006). Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. Arch Intern Med:166; 1027-1032
19. Cauley JA et al. (2003). Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA:290;1729-1738
20. Jackson RD et al. (2006). Effects of Conjugated Equine Estrogen on Risk of Fractures and BMD in Postmenopausal Women With Hysterectomy: Results From the Women's Health Initiative Trial. J Bone Min Res:21;817-828
21. Tang MX et al. (1996). Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet:348; 429- 432.
22. Espeland MA et al. (2004). Conjugated Equine Estrogens and Global Cognitive Function in Postmenopausal Women. Women's Health Initiative Memory Study. JAMA:291;2959-2968
23. Bagger YZ et al. (2005). Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. Menopause:12;12-17

טיפול הורמונלי חליפי ומחלת לב טרשתית -

עידכון 2008

מתן הורמונים בשנים הראשונות של תקופת גיל המעבר אינו מגביר את הסיכון לתחלואת לב. נמצא, כי הטיפול באסטרוגן בלבד מגן על העורקים הכליליים מפני טרשת העורקים ומפחית תחלואה קרדיאלית

פרופ' עמוס פינס

סובלות הרבה יותר ממחלות לב מנשים לפני המנופאוזה באותו גיל כרונולוגי. עבודות אפידמיולוגיות ומעבדתיות מראות שהירידה ברמת הורמוני המין עם המנופאוזה מגדילה את התחלואה הלבבית. אפשר לומר שהמנופאוזה היא לכשעצמה גורם סיכון למחלות לב. החסר ההורמונלי גורם לשינויים מטבוליים ופיזיולוגיים שגורמים לשכיחות גדולה יותר של יתר לחץ דם, סוכרת, היפרליפידמיה ושאר המרכיבים של הסינדרום המטבולי.

תוצאות חיוביות

להנחת עבודה זו היה גם בסיס נתונים רחב אודות ההשפעות המיטביות של אסטרוגן על גורמי הסיכון לטרשת העורקים. מחקרים רבים, הן בבעלי חיים והן בבני אדם הדגימו את השינויים החיוביים בפרמטרים הבאים בזמן נטילת הורמונים:

- ירידה ברמת הכולסטרול LDL ועלייה בכולסטרול HDL; עם זאת, יש לציין כי אסטרוגנים מסוימים הניתנים דרך הפה עלולים להעלות את רמת ה-TG, כלומר יתכן במקביל אפקט בלתי רצוי על פרופיל שומני הדם. בנוסף, לאסטרוגן יכולת למנוע את חמצון חלקיקי ה-LDL. תכונה זו חשובה אולי יותר מהאפקט על המינן בשל מרכזיותו של חמצון ה-LDL בתהליך האטרוגנטי.

- ישיפור בעמידות לאינסולין. זוהי השפעה חשובה הואיל וסביב הכניסה לגיל המעבר מתגברת העמידות לאינסולין, ולכן יש גם עלייה בהאירעות של תסמונת מטבולית בנשים בגיל מעבר. מחקר

המכלול המכונה "טיפול הורמונלי בנשים בגיל מעבר" חווה בחמישים השנים האחרונות זעזועים רבים, שהיו קשורים בידע הרפואי אשר היה קיים בכל תקופה. המטרה הבסיסית במתן טיפול הורמונלי הייתה תמיד למנוע, או לפחות להקל, על התופעות הקלאסיות של גיל המעבר כגון גלי חום, הזעה, דפיקות לב, עצבנות, יובש בנתיק וכד'. אבל מחקרי התצפית הראו, נוסף על כך, שנשים הנוטלות הורמונים במשך שנים רבות נוטות להיות בריאות יותר מאלה שאינן נוטלות הורמונים. אמנם, לא היה ברור האם ממצאים אלה קשורים בהטיה כלשהי הקשורה במאפיינים של נשים הבחרות לקבל הורמונים (The healthy women bias), אך מכאן נבטת התקווה שהורמונים יכולים להקטין את הסיכון למחלות זיקנה כמו מחלת לב, שבץ מוח, דמנציה, אוסטיאופורוזיס וכד'. הנושא המרכזי ברפואת גיל המעבר, אשר תמיד ריכוז עניין רב, היה לחפש דרכים למניעת מחלת לב וטרשת עורקים. משאבים רבים הוקדשו לבדיקת קשר אפשרי בין טיפול הורמונלי להפחתת תחלואת לב, הן משום שמדובר בבעיית הבריאות החשובה ביותר בנשים, והן מכיוון שמחקרי התצפית אשר נערכו בעבר הראו, כאמור, הפחתה של 30-50 אחוז בסיכון למחלת לב בנשים הנוטלות הורמונים, לעומת אלה ללא טיפול.

מזה שנים רבות, ידוע על הקשר בין הורמוני המין למחלות קרדי-וסקולריות. ידוע, ששכיחות מחלות לב גדלה לאחר המנופאוזה. נשים מנופאוזליות

WHI הוכיח כי בנשים הנוטלות הורמונים יש ירידה בסיכון להופעת סוכרת, מחלה עם פרוגנוזה רעה יותר בנשים מאשר בגברים.

• קיים ויכוח בספרות האם, ובאיוז מידה, יש השפעה של אסטרוגן על לחץ הדם. חלק מהמחקרים הראו שינוי קטן ואחרים לא הדגימו זאת. לחץ הדם עולה עם הגיל ועם המשקל, ויש לנטרל גורמים אלה כאשר בוחנים את השפעת ההורמונים. דווקא המרכיב הפרוגסטיני שבטיפול ההורמונלי משולב יכול להיות חשוב בהקשר זה, כיון שסוגים מסוימים של פרוגסטין מורידים בוודאות את לחץ הדם.

• בניגוד לאמונה הרווחת כי טיפול ההורמונלי גורם לעלייה במשקל, לא אישור רוב המחקרים טענה זו. עם הפסקת הפרשת האסטרוגן האנדוגני על ידי השחלות, חל גם שינוי בפזיור ואופי השומן בגוף האישה, תוך הצטברותו בדופן הבטן. השמנה מסוג זה (שומן אנדרואידי) ניתנת למדידה פשוטה באמצעות היקף המתניים ונמצאת בקורלציה מצוינת עם טרשת העורקים. מתן אסטרוגן בגיל מעבר מונע את התהליך של הפיכת השומן הגינאידי לשומן אנדרואידי.

• לאסטרוגן גם מכלול השפעות חיוביות על האנדוטל ותפקודו. הפרשת ופעילות NO, פרוסטציקלין ואנדוטלין משתנים ע"י אסטרוגן. השפעה זו מסתכמת באפקט וודילטורי על כלי הדם. הדבר נכון כאשר האנדוטל עדיין בריא, האפקט הוודילטורי לא קיים בכלי דם טרשתי. מתן אסטרוגן בסך הכל משמר את התפקוד התקין שלו ומונע הצטברות של הרוברד הטרשתי.

לאחרונה מתברר, שמנגנון יצירת הרוברד הטרשתי אינו תלוי רק א בעיקר בשינויים בליפידים. תפקיד מפתח יש למערכת האימונית שכוללת מולקולות הדבקה וגרימת תהליך דלקתי. לאסטרוגן יכולת לעצירת התהליך על ידי down-regulation של התהליך הדלקתי והאטת תהליך ההדבקה.

הבנת הקשר המסובך של אסטרוגן, פרוגסטרון ואנדרוגנים על הבריאות הקרדיו-וסקולרית נמצאת בשלבים מוקדמים. נוכחות שני סוגים של רצפטורים לאסטרוגן הפועלים באופן שונה ואפילו הפוך במערכת, יכולה להסביר תהליכים ולהציע דרכי טיפול. בנוסף, הורמוני המין נמצאים באינטראקציה עם פקטורים רבים אחרים.

מחקרים

כל הממצאים שלעיל מצביעים על כך שלאסטרוגן פוטנציאל מצוין במניעת מחלת לב טרשתית. על מנת להוכיח זאת, היה צורך במחקרים מתוכננים ומבוקרים היטב.

המחקרים הראשונים עסקו במניעה שניונית, כלומר בחנו את השפעת ההורמונים בנשים עם מחלת לב ידועה בעת התחלת המחקר. למרבה ההפתעה, מחקרים אלה לא הראו שיש תועלת כלשהי בטיפול

ההורמונלי למניעת אירועי לב חוזרים ואף הצביעו על הסיכון הקטן העודף, שהיה ידוע משנים רבות להופעת סרטן שד ואירועים של קרישיות דם ותסחיפים. בעקבות מידע זה, מקובל כיום שאין להציע טיפול ההורמונלי למטרה של מניעה שניונית של מחלת לב. כעת נותר לבדוק נושא בעל חשיבות רפואית עליונה - מניעה ראשונית של מחלת לב, כלומר האם מתן הורמונים לנשים בריאות יקטין בצורה משמעותית את הסיכון לאירועי לב בעתיד, כפי שהראו בעבר מחקרי התצפית. זו בדיוק הייתה מטרת מחקר WHI האמריקני שתוצאותיו הראשוניות פורסמו ב-2002 וגרמו לתגובת שרשרת קשה המתמשכת עד עצם היום הזה. המדובר במחקר אקראי ומבוקר בעל שתי זרועות - זרוע טיפול משולב אסטרוגן ופרוגסטין וזרוע טיפול באסטרוגן בלבד (לנשים ללא רחם). בכל אחת מהזרועות קיבלו מחצית מהנשים טבליות "דמה" ומסיבה זו תוכנן המחקר להיערך בקבוצת נשים מבוגרות יחסית וללא סימפטומים של גיל המעבר. אלמלא היה כך, עלול היה המחקר לאבד מאמינותו המדעית, שכן בנשים סימפטומטיות לא קשה לדעת האם ניתן הורמון או "דמה" וזאת לפי החלשות או הימשכות של הסימפטומים תוך כדי הטיפול. זרוע הטיפול המשולב הופסקה לפני המועד המתוכנן מכיוון שלא נמצאה תועלת כללית במתן ההורמונים. למעשה, הייתה אפילו עלייה מינימלית במספר אירועי הלב, שבין מוח, סרטן שד ואירועים קרישתיים, אבל מנגד נרשמה ירידה במספר השברים ובסיכון לסרטן המעי הגס. המסר הראשוני מממצאי מחקר זה הפך להיות שלילי מאוד, בעיקר בשל האופן שבו הוצג באמצעי התקשורת.

אנליזה מדוקדקת יותר של ממצאי מחקר WHI ומחקרים נוספים שפורסמו בינתיים, הצביעו על כך שיש חשיבות רבה מאוד לגיל בו הוחל בנטילת הטיפול. כיון שרק כשליש מהנשים במחקר WHI היו מתחת לגיל 60, ניתן להניח כי מרבית הנשים במחקר אשר נחשבו ל"בריאות" היו למעשה עם פרופיל סיכון בעל משמעות למחלת לב, ולכן גם עם מידה מסוימת של טרשת בעורקים הכליליים. כידוע, ההשפעה המיטבית של אסטרוגן בהאטת קצב ההתפתחות של טרשת העורקים מותנית באנדוטל תקין (תיאורית "חלון ההזדמנויות"), ולכן הייתה חשיבות לבחון באופן ספציפי את הנתונים האפידמיולוגיים בקבוצת הגיל הצעירה יותר. רק בשנתיים האחרונות החלו חוקרי WHI לשחרר מידע אודות הסיכונים לפי קבוצות גיל. הובהר מעל לכל ספק כי בנשים הנמצאות בשנים הראשונות של תקופת גיל המעבר (גילאי 50-59) אין עלייה משמעותית סטטיסטית בסיכון לאירועי מוחי ולסרטן השד תחת טיפול ההורמונלי. כאשר לאירועי לב, לא הייתה עלייה בנשים בורע המחקר של מתן אסטרוגן-פרוגסטין ונצפתה ירידה במספר

האירועים בנשים בורע המחקר של אסטרוגן בלבד. כאשר פורסמו נתונים אלה, מיהרו החוקרים ממחקר האחרות לבדוק האם גם במחקר התצפיתי הענק הזה ניתן לראות את השפעת הגיל. אכן, גם הם מצאו שטיפול ההורמונלי הוריד את הסיכון לאירועי לב רק בנשים שהחלו הטיפול מוקדם (עד 4 שנים לאחר הכניסה לגיל המעבר), אך לא בנשים שהחלו להשתמש בהורמונים בגיל מאוחר יותר (10 שנים ויותר לאחר הכניסה לגיל המעבר).

מחקר נוסף שחיקו את הממצאים שלעיל התבסס על הנשים בקבוצת הגיל 50-59 שנכללו בזרוע האסטרוגן בלבד של מחקר WHI. החוקרים ערכו בדיקת טומוגרפיה ממוחשבת של העורקים הכליליים הנתנת אומדן של כמות הסידן ברפנות, מדד המקובל כיום להערכת חומרת טרשת העורקים. שוב התברר, כי בנשים שנטלו אסטרוגן היה פחות סידן בעורקים הכליליים בהשוואה לנשים בקבוצת האינר. המחקר האחרון מבית היוצר של WHI בחן מה קרה בשנתיים-שלוש שלאחר הפסקת הזרוע אסטרוגן-פרוגסטין. נמצא, שהשינויות של אירועי הלב בתקופה זו הייתה דומה בקבוצת האינר לקבוצת הטיפול ההורמונלי.

במטא-אנליזה שסיכמה 23 עבודות שבדקו 39,049 נשים (וכללה גם את שני מחקרי WHI) נמצא שהתחלת טיפול לפני גיל 60 הורידה באופן משמעותי את המאורעות הקרדיאליים ב-32 אחוז. התחלת טיפול אחרי גיל 60 לא הביאה לשינוי בשכיחות המחלות.

לסיכום: בהיבט הקרדיאלי הוכח, שאין כלל בעיות בטיחות במתן הורמונים בשנים הראשונות של תקופת גיל המעבר. יתרה מכך, הטיפול באסטרוגן בלבד מגן על העורקים הכליליים מפני טרשת העורקים ומפחית את מספר אירועי הלב ואת הצורך בהתערבות פולשנית (PTCA או CABG). יש לזכור, כי בקבוצת גיל זו רבות הנשים עם סימפטומים מנופאוזליים אשר ניתנים לטיפול בטיפול ההורמונלי. נושא איכות החיים חייב להילקח בחשבון כאשר דנים במתן טיפול ההורמונלי. לכן, מאז תועלת-סיכון של טיפול ההורמונלי עד גיל 60, ובוודאי עד גיל 55, הינו חיובי ביותר. הרופאים, כמו גם המטופלות בטיפול ההורמונלי, אינם צריכים לחשוש מהסיכון הכרוך בכיכול בנטילתו, לפחות בחמש עד שבע השנים הראשונות.

פרופ' עמוס פינס, נשיא האגודה הבינלאומית לגיל המעבר

.....(חשיבות מקורות).....

1. Rossouw J. JAMA 2007;297:1465-77
2. Manson JE. N Engl J Med 2007;356:2591-602
3. Lobo R. Arch Intern Med 2004;164:482
4. Grodstein F. J Women's Health 2006;15:35
5. Hendrix SL. Circulation 2006;113:2425
6. Grodstein F. Arch Intern Med 2008; 168: 861
7. Cushman M. JAMA 2004;292:1573
8. Canonico M. Circulation 2007;115:840-5
9. Salpeter SR J Gen Inter med 2006;21:363-366



בריאות העצם

מנופאוזה כסיבה לאוסטיאופורוזיס: אבחנה, מניעה וטיפול

פרופ' ברי קפלן



אוסטיאופורוזיס הינו מצב של חוסר מינרלים בעצמות הנקרא לעיתים "המחלה השקטה", "מחלת העצמות השבירות" או "עצמות דקות" ומופיע לרוב ללא סימפטומים, עד להופעת שבר בעצמות. העניין במחלה גובר והולך.

במחלה זו, מסת העצם קטנה, המבנה המיקרוסקופי של העצם נפגע ונחלש ועל כן הוא חשוף לשברים כתוצאה מחבלות קלות.

המצב המקדים מצב של אוסטיאופורוזיס והקרוי אוסטיאופניה, הינו מצב דומה בעל חומרה פחותה. מהלידה ולאורך שנות הילדות והבגרות של האישה, נצברת מסת עצם ומגיעה לערכה המרבית בסביבות גיל 27-28. מסת עצם מרבית כזו, אליה הגיעה האישה במהלך שנות ילדותה והתבגרותה, תשפיע על מצב העצמות עם הגעת האישה לגיל המעבר.

להורמוני המין תפקיד מרכזי בהומיאוסטזיס של העצם במשך כל החיים. רצפטורים לאסטרונגן נמצאו בהן באוסטאוקלסטים האחראים על בניית העצם והן על פני האוסטאובלסטים האחראיים על הרס העצם במעגל התפתחות העצם. מאזן התהליך של הרס ובניה (Remodeling) הוא לכוון בנייה, כל עוד הורמוני המין קיימים בכמות הפרה-מנופאוזה. הכניסה למנופאוזה עם הידרה ברמתם מלווה בשינוי המגמה והאצת תהליך הרס העצם על חשבון הבנייה, פרקצית הבנייה מתקצרת ופרקצית ההרס מתארכת - תהליך, שבסופו של דבר יוביל לאוסטאופניה או אוסטיאופורוזיס.

התהליך שונה פיזיולוגית בין עצם קורטיקלית (cortical) לבין עצם ספוגית (cancellous) ולכן הסיכון לאוסטיאופורוזיס שונה בשני סוגי העצמות. קרוב למנופאוזה נפגעת בעיקר העצם הספוגית.

בתכנון ההתייחסות הקלינית לעובדה זו, צריך לזכור שמגמה זו בולטת בעיקר ב-5 השנים הראשונות למנופאוזה ומואטת לאחר מכן, כך שהשנים הראשונות לאחר המנופאוזה הן השנים החשובות בהתערבות המניעתית.

לרוב, ההתייחסות לשברים אוסטיאופורוטיים היא לשני אזורים עיקריים שבהם נעשית מדידת צפיפות העצם: הפמור ועמוד השדרה. צריך גם לזכור את השפעת המחלה על עצמות הלסת. מחקרים רבים הראו שאוסטיאופורוזיס של המנדבולה קשורה לאבחון שיניים בגיל המבוגר. מניעת המחלה תמנע את הסבל הרב שכרוך בכך.

אוסטיאופורוזיס של גיל המעבר מתאפיינת בירידה במסת העצם ובפגיעה בחוזק העצם, המובילה לשברים. כתוצאה משברים אלו, יש עלייה בתחלואה ובתמותה ופגיעה באיכות החיים. המחלה

שכיחה בנשים יותר מגברים ושכיחותה בשני המינים עולה עם הגיל. הסיכון עולה באופן חד בנשים לאחר מנופאוזה עקב ירידה בהורמוני מין. יש להתייחס לגורמי סיכון נוספים הקשורים לאורח החיים, הסיפור המשפחתי ומצבה הבריאותי של האישה.

מטופלת בגיל המעבר בארץ המגיעה לרופא הינה בעלת סיכון יתר לפתח שבר של עצם הירך מאשר לחלות בסרטן שד. למעשה, הסיכון לשבר בעצם הירך גדול יותר מאבחון סרטן שד, רחם ושחלות גם יחד.

למרות שאוסטיאופורוזיס היא מחלה שבגניה נוצרים רוב שברי עצם הירך, היא "זוכה" לעיתים קרובות להתעלמות, אפילו כאשר למטופלת היו כבר שברים בשרש כף היד או בעמוד השדרה, רק או אפילו לאחר שבר בעצם הירך. בממוצע, רק כ-20 אחוז (!) מהמטופלות עם עצמות שבריריות או לאחר שבר קל, נבדקות או מטופלות נגד אוסטיאופורוזיס.

זה הזמן בו ניתן לשנות הגישה למניעה, אבחון וטיפול באוסטיאופורוזיס.

בכתבה זו, אציג גישה פרקטית לבעיה רפואית ציבורית של נשים לאחר גיל המעבר, החשופות לסיכונים הנזכרים מאוסטיאופורוזיס המלווה מצב חוסר הורמונלי, האופייני לתקופת חיים זו, תוך התרכזות באבחון, מניעה ומתן טיפול הורמונלי.

אבחון

מטרת האבחון היא איתור נשים בסיכון לשברים למניעת השבר הראשון ושברים נוספים.

קיימות בדיקות שונות לאבחון אוסטיאופורוזיס, ביניהן ביופסיות מהעצם, אולטרסאונד, צילומי רנטגן ואף CT. מתוכן, בדיקת צפיפות עצם (שאינה חודרנית) החווה כ-80 אחוז מחוזק העצם, היא הבדיקה המועדפת לאבחון אוסטיאופורוזיס. תוצאותיה מנבאות את הסיכון לשבר. על מנת ליצור מכנה משותף בין תוצאות הבדיקות במכשירי צפיפות עצם שונים, תתקבלנה תוצאות הבדיקה כסטייה מהנורמה יחסית למטופלת בריאה בת גילה - ניקוד Z, או יחסית למטופלת צעירה בריאה בשיא מסת העצם שלה - ניקוד T.

אוסטיאופניה, המקדימה את האוסטיאופורוזיס, תיחשב כירידה של 1-2.5 סטיות תקן מהנורמה. אוסטיאופורוזיס מוגדרת כירידה של יותר מ-2.5 סטיות תקן מהנורמה.

ההחלטה לטיפול תשקלל קיום גורמי סיכון ותוצאות בדיקת צפיפות העצם. ניתן להיעזר במודל ה-FRAX (המתייחס לצפיפות עצם של

צוואר הירך, BMI, גיל, גיל מנופאוזה, מין שבר קודם, שימוש בקורטיקוסטרואידים, ראומואיד ארתריטיס, עישון, צריכת אלכוהול וסיפור משפחתי).

כל אישה עם כניסתה לגיל המעבר תבצע הערכה רפואית לאיתור הסיכון האישי שלה לשברים.

מניעה וטיפול באוסטיאופורוזיס

כמו בשטחים אחרים ברפואה, דרך הטיפול הטובה ביותר הינה המניעה ועל כן השיטה הטובה ביותר למנוע ולטפל באוסטיאופורוזיס הינה שינוי אורח החיים:

פעילות גופנית - תוך התמקדות בהתעמלות תחת משא. פעילות זו מעוררת את האוסטאובלסטים (התאים הבונים את העצם) וגם עוזרת בהגדלת מסת השרירים, אשר מביאים לגידול במסת העצם.

מניעת נפילות - דבר זה חשוב ביותר באוכלוסיה המתבגרת. יש להסיר מכשולים מהדרך בעיקר בלילות.

עישון ושתיית אלכוהול - הימנעות מעישון ומכמות מופרזת של שתיית משקאות חריפים.

צריכת סידן - הצריכה בתקופה זו של חיי האישה צריכה לעמוד על כ-1,000-1,500 מ"ג סידן ליום. לא ניתן להשיג רמה זו במזון רגיל ולכן, בנוסף להקפדה על צריכת סידן במזון, יש ליטול תוספת סידן בכדורים במינון של לא פחות מ-500 מ"ג סידן ליום.

ויטמין D - חשיפה לשמש מהווה מקור חשוב לוויטמין D, בכך שהיא מעוררת את הגוף ליצירה עצמית של ויטמין זה. בארץ שטופת שמש כארצנו ניתן היה לחשוב שאין צורך בתוספת ויטמין D למזון אולם, עם היכרותנו גם את התחלואות הנגרמות כתוצאה מהחשיפה לשמש ועם ההימנעות ההולכת וגדלה מחשיפה זו בעיקר באוכלוסיה הקשישה וכמו כן באוכלוסיות דתיות אשר נמנעות מחשיפה, קיים הצורך בתוספת ויטמין D למזון. הגדרת החוסר בוויטמין D השתנתה במהלך השנים האחרונות והיא עדיין לא חד משמעית. אולם קיימת הסכמה על ריכוז בסרום של ויטמין D:

Deficiency: <10 ng/ml .1

Inadequacy: >10- < 30 ng/ml .2

Normal: >30 ng/ml .3

רמות הבסיס המומלצות לאוכלוסיה של חולי אוסטיאופורוזיס ללא צורך בבדיקות מקדימות הן 800 IU-1000 IU. חולים עם חסר זקוקים לרמות גבוהות בהרבה. על פי נתונים הקיימים בספרות, אין מידע ודאי מהי הרמה הנכונה. מכאן, שמומלץ

הראשונות של תקופת המעבר. מומלץ לתת את המינון המינימלי המתאים היעיל ולמשך תקופה שתשיקל באופן אישי עם כל מטופלת, בהתאם לצרכיה.

טיפול הורמונלי אינו חלופה טיפולית מומלצת למניעת אוסטיאופורוזיס כהתוויה יחידה. ניתן לראות בו חלופה טיפולית לאוסטיאופורוזיס בנשים המטופלות בהן לתסמיני גיל המעבר. קיימים תכשירים במינונים שונים ובדרכי מתן שונות.

במידה ושוקלים טיפול אך ורק למניעה וטיפול באוסטיאופורוזיס, עדיין רוב ההמלצות תומכות בבחירת טיפול אחר מתוך רשימת הטיפולים המאושרים:

רלוקסיפן (אויסטה) – יעילה במניעה ולטיפול באוסטיאופורוזיס. נמצאה יעילה בהפחתת שברים בעמוד שדרה בלבד. מקטינה סיכון לסרטן שד פולשני עם רצפטורים חיוביים לאסטרואגן בנשים בסיכון גבוה. אינה מתאימה לנשים עם תסמיני גל המעבר עקב תופעת לוואי של החמרת גלי חום. ניתנת במינון יומי.

ביפוספונאטים – הוכחו כיעילים בהפחתת סיכון לשברים אוסטיאופורוטיים בעמוד השדרה, הירך ומחוץ לעמוד השדרה. נמצאו יעילים גם במניעת שברים במטופלות בקורטיקוסטרואידים. קיימים בתכשירים פומיים במינון יומי, חד שבועי (אלנדרונאט וריזדרונאט) ובמתן תוך ורידי חד שנתי (ח. זולנדרונאט).

קלצייטונין – נמצא יעיל בהפחתת שברי עמוד שדרה בלבד ובהפחתת כאב משברים. מהווה חלופה טיפולית בהיעדר אפשרות לטיפול בטיפולים שתוארו לעיל.

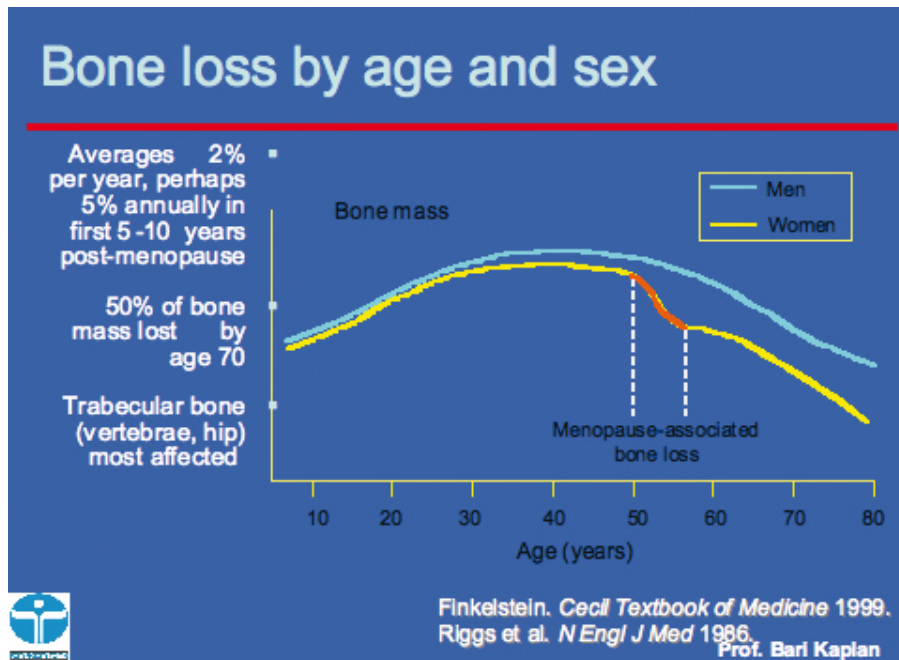
טיפול בונה עצם

הורמון הפאראתירואיד (פורטיאו) – הוכח יעיל במניעה והפחתת שברים בעמוד השדרה ומחוץ לעמוד השדרה. הטיפול ניתן בזריקה תת עורית חד יומי. מתווה לנשים עם אוסטיאופורוזיס קשה. הטיפולים הללו, כמו גם ההמלצות שניתנו על ידי ה-FDA, מבוססים על מחקרים בנשים הסובלות מאוסטיאופורוזיס שלאחר גיל המעבר, אשר קיבלו בעברן ביספוספונטים בטיפול יומי אשר לא מנעו שברים.

התאמת הטיפול התרופתי לאישה תשקלל את מצבה הבריאותי, תופעות הלוואי של הטיפול והעדפותיה.

יש לבצע מעקב תקופתי אחר המטופלת בהתאם למצבה הבריאותי וסוג הטיפול אותו היא נוטלת.

פרופ' ברי קפלן, סגן מנהל ביה"ח לנשים ע"ש הלן שניידר, המרכז הרפואי רבין, פתח תקווה. נשיא האגודה הישראלית לגיל המעבר וחבר הוועד המנהל של העמותה הישראלית לאוסטיאופורוזיס



אסטרואגן ופרוגסטרון (Prempro) הקטין את הסיכון לשברים בעמוד השדרה וכירך ב-34 אחוז ושברים אוסטיאופורוטיים אחרים ב-20 אחוז.

במחקר ה-WHI נצפתה עליה בסיכון ל-CVA, MI וסרטן שד עקב השימוש בפרמדין ומדורקסיפוגסטרון אצטט (Prempro). אולם בבדיקה נוספת של תוצאות המחקר נמצא שלא הייתה עלייה באירועים קרדיוסקולריים בנשים אשר החלו טיפול בהיותן פחות מעשר שנים מתחילת תקופת המעבר.

גם בקבוצה אשר נטלה טיפול באסטרואגן בלבד לא נצפתה עלייה בסרטן השד, אף לאחר 7 שנות טיפול ויותר.

בבחירת סוג הטיפול והמניעה לאוסטיאופורוזיס עצם צריך לזכור כי:

- הטיפול ההורמונלי יעיל לפחות כמו התכשירים האחרים במניעת שברים.
- טיפול הורמונלי הוא היחיד שנבדק על נשים שהיו בסיכון נמוך לפתח את המחלה.
- הטיפול מכון ישירות לאטיולוגיה של המחלה – חסר אסטרואגן.
- הטיפול ההורמונלי הוא היחיד שמשפיע גם על איכות הסחוס והמפרקים.
- טיפול הורמונלי משפיע על הגורמים ה"לא סקלטיים" שצוינו קודם בסיכון לשברים (שווי משקל ואחרים).
- יש הסכמה שהטיפול ההורמונלי שניתן בשנים הראשונות לאחר המנופאזה חופשי כמעט לגמרי מסיכונים.

מכאן, שההמלצות הנהוגות בארצות העולם הן שניתן לתת טיפול הורמונלי לנשים בשנים

תוסף של ויטמין D 800-1,000 יח' ליום. לגבי חולים להם חשוב לקחת רמת בסיס של ויטמין D על מנת לעקוב אחרי השיפור במצבם, ניתן לקחת בדיקה מקדימה ולעקוב שוב אחרי 3 חודשים.

מי צריך טיפול תרופתי?

נשים בגיל המעבר המציגות את הבעיות הבאות בהמשך, זקוקות לטיפול תרופתי:

- נשים לאחר שבר בעמוד השדרה או בעצם הירך
- נשים ששברו עצמות אחרות ולהן צפיפות עצם נמוכה: 1-2.5
- נשים עם צפיפות עצם נמוכה מ-2.5
- נשים עם צפיפות עצם נמוכה 1-2.5 וסיכונים אחרים לאוסטיאופורוזיס

תרופות המומלצות לטיפול באוסטיאופורוזיס

טיפול מעב פירוק עצם

טיפול הורמונלי כמניעה וטיפול באוסטיאופורוזיס של גיל המעבר בנשים.

אסטרואגן כטיפול למניעת אוסטיאופורוזיס אושר על ידי ה-FDA כחלק מאישורו כטיפול להקלה בסימפטומים וזומוטורים ושינויים אטרופיים של הנרתיק והפות הקשורים לירידה ההורמונלית של אסטרואגן בגיל המעבר.

נשים ללא כריתת רחם זקוקות לתוספת פרוגסטרון כחלק מהטיפול ההורמונלי של גיל המעבר.

טיפול הורמונלי נמצא יעיל בהפחתת שכיחות שברי ירך, עמוד השדרה ומחוץ לעמוד השדרה. במחקר WHI נמצא, שמתן של 5 שנים של

דיכאון בנשים בגיל המעבר

נשים בגיל המעבר נמצאות בסיכון מוגבר
לפיתוח דיכאון מגיורי. הסיבה לכך, קרוב
לוודאי, היא השינויים ההורמונליים החלים
בתקופה זו. הטיפול אינו שונה מכל טיפול
אנטי-דיכאוני אחר

ד"ר בוריס נמץ

מנופאוזה מוגדרת כהפסקת וסת הנובעת
מירידה בתפקוד השחלתי. הזיקים בשחלה
אינם מגיבים יותר להורמוני יתרת המוח
וכתוצאה מכך אין ביוץ, לא נוצר הגופיף הצהוב
ודמות האסטרוגן הפרוגסטרון יורדות באופן דרמטי,
והשחלה ממשיכה ליצר טסטוסטרון אנדרוגנים
אחרים. ארגון הבריאות העולמי מגדיר מנופאוזה
כהפסקת וסת לשנה לפחות לאחר המחזור האחרון,
המופיעה בממוצע סביב גיל 51. תקופת המעבר
מוגדרת כתקופה בין הפוריות לבלות, בה המחזור
הופך ללא סדיר. תהליך, אשר מתרחש בדרך כלל
בין גילאים 45-49. חשוב לציין, שעלייה משמעותית
בתוחלת החיים המלווה בשיפור מעמד האישה ובהבנה
שהשינויים הגופניים והנפשיים המופיעים בתקופת
הבלות קשורים לשינויים הורמונאליים בתקופת גיל
המעבר, מביאה בסופו של דבר לפולמוס לוהט לגבי
התועלת-סיכון בטיפול ההורמונלי בגיל המעבר.
בדומה לתסמונת טרום וסתית, תסמינים קלים
בתקופת גיל המעבר אופייניים כמעט לכל אישה
ותפסים כפיזיולוגיים אשר לא דורשים התערבות
רפואית. לעומתם, ישנם מצבים קשים יותר אשר
מתבטאים, בין השאר, בדיכאוניות קליניים המחייבים
התערבות מיידי.

**אפידמיולוגיה וקשר בין דיכאון
לשינויים ההורמונליים בגיל
המעבר**

ממצאי המחקרים האפידמיולוגיים המודרניים
מצביעים על עלייה בהיארעות של מצבי דיכאון



בגילאי המעבר (45-49) ותואמים ממציא מחקרים המקשרים בין השינויים ההורמונליים לבין הופעת תסמונת דיכאוןית בנשים בגילאים הנ"ל.

למרות שיש קשר בין העלייה ברמות FSH לכניסה למנופאזה, הקביעה כי מדובר במנופאזה של ממש, נעשית בעיקר על פי ההיסטוריה הקלינית ולא רק על פי בדיקות המעבדה.

ברוב המחקרים נמצא כי ההבדל בין הנשים שפיתחו דיכאון בגיל המעבר לבין אלו שנשארו ללא סימני דיכאון מכל הבחינות ובכל הפרמטרים, היה העלייה ברמות FSH. לכן, אפשר להסיק שהידידה ברמת אסטרוידיל מעורבת במנגנון גרימת הדיכאון בגיל המעבר. שמידט וחב' מצאו שלנשים בתקופת המעבר הסיכון לפתח דיכאון היה פי 14 גבוה יותר לעומת 31 שנות חייהן הקודמות¹. פרימן וחב' עקבו, במחקר שנמשך 8 שנים, אחרי 231 נשים ללא כל היסטוריה של דיכאון בעברן או סימני דיכאון עכשוויים, טרם כניסתן למנופאזה. הם מצאו סיכון פי 4 יותר גבוה לפתח תסמינים דיכאוניים בתקופת המעבר, מאשר בתקופה הפרא-מנופאזלית. לפי ממצאי המחקר, כניסתן למנופאזה של אותן נשים מסכנת אותן פי 2 בפיתוח דיכאון מסוג Major depression תוך עלייה משמעותית ב-FSH ו-LH². כהן וחב' שבדקו 460 נשים בגילאים 36-45 מצאו שכוחות דיכאון של 9.5 אחוז בתקופה הטרנס מנופאזלית, לעומת 16.6 אחוז במנופאזה³. בהתבסס על המחקרים הקליניים, שינוי מצב רוח הם הסימנים השכיחים ביותר בנשים שמחפשות עזרה רפואית בתקופת המעבר. כמעט חצי מהן לוקות בדיכאון קליני⁴. מספרן אף גבוה יותר במחקרים אחרים ונע בין שני-שליש לבין שלושה רבעים בקרב המבוקרות בקליניקות לגיל המעבר באנגליה ובארצות הברית⁵.

תסמינים קליניים וגורמי סיכון

נשים רבות בגילאי המעבר מדווחות על מגוון תסמינים, ביניהם פייזים, כגון גלי חום, הזעת לילה, דופק מואץ, הפרעות שינה ויובש בנרתיק, ונפשיים - המתבטאים בהפרעות הקוגניטיביות, בעצבנות יתר, בתנודות במצב הרוח, בחרדה ובירידה בחשק המיני. בין כל אלה, הדיכאון המג'ורי הוא החמור

ביותר ודורש התייחסות וטיפול פסיכיאטרים. הניקוד בסולמי דיכאון בנשים אשר נמצאות בגיל המעבר גבוה יותר מאשר בנשים צעירות יותר ובאלה שכבר נכנסו למנופאזה.

יש לציין, שבתקופת המנופאזה גובר הן הסיכון לדיכאון במסגרת מחלה דו-קוטבית והן הסיכון האובדני. הפרעות שינה כמו תסמונת Restless legs syndrome או Sleep apnea מחמירות במקביל לידידת רמת אסטרוידיל עם כניסת הנשים לתקופת גיל המעבר. כמו כן, נמצא קשר בין נדודי שינה ממושכים טרם גיל המעבר לבין התפתחות דיכאון קליני במהלכו. לפי רוב המחקרים, היסטוריה של הפרעות נפשיות ובעיקר הפרעות דיכאוניות ותסמונת טרום וסתית בעבר, מהוות את גורם הסיכון המשמעותי ביותר להתפתחות דיכאון בגילאי המעבר. כמו כן, היסטוריה של דיכאון במשפחה, מגבירה את הסיכון לחלות בדיכאון קליני בתקופת גיל המעבר. יותר ממוחצית הנשים עם דיכאון בגיל המעבר, לקו בדיכאון בעברן ולא רק זאת, אלא שקיומו של דיכאון בעבר מהווה את הניבוי המשמעותי להתפתחות הדיכאון בגיל המעבר⁶. לגורמי הסיכון הנוספים שייכים: תקופת מעבר ממושכת (לפחות 27 חודשים), כריתת רחם והפרעות בתפקודי בלוטת התריס⁷.

טיפול

הטיפול העיקרי בדיכאון בגיל המעבר אינו שונה מכל טיפול אנטי-דיכאוני אחר וכולל מגוון תכשירים כגון SSRIs, SNRIs, TCAs. במקרים בהם בולטים סימני חרדה יש להוסיף לפרקי זמן קצובים בנוודיאופנים, במידה ומדובר בדיכאונית פסיכוטית - נידולפטית, בדיכאונית דו-קוטבית - מייצב מצב רוח. יחד עם זאת, תמיד צריך לזכור שמדובר בדיכאון המלווה בשינויים ההורמונליים. לכן, ההתייחסות לחליפי הורמונים כמותרתפיה או אוגמנטציה נשארת חשובה. תוצאות המחקרים בהם נבדקה יעילותו של טיפול בתחליף הורמונלי בדיכאון גיל המעבר (תוספות אסטרוידיל ו/או פרוגסטרון) תלויות באבחנה (האם מדובר בדיכאון מג'ורי), במינונים של האסטרוגן או הפרוגסטרון שניתנו ובמשך הטיפול. הממצאים נותרים סותרים:

בחלקם, אסטרוגן נמצא יעיל בשילוב עם תכשירים נוגדי דיכאון טריציקליים ו-SSRIs, אך לרוב, בעיקר במקרים של דיכאון קליני קשה, לא התגלה הבדל בין הטיפול האנטי-דיכאוני לבדו לבין שילוב עם חליפים ההורמונליים^{8,9,10}. לעומת זאת, ברוב המחקרים שבדקו נשים שלקו בדיכאון עמיד, או שינויים במצב הרוח שאינם עונים על ההגדרות של דיכאון קליני, אסטרוגן נמצא יעיל כטיפול יחיד או כתוספת לטיפול בתכשירים נוגדי הדיכאון^{11,12}.

סיכום והמלצות

נשים בגיל המעבר הן בסיכון מוגבר לפיתוח ולהתפרצות מחודשת של דיכאון מג'ורי. כמו כן, הסיכון הוא גדול יותר בנשים שהן בעלות היסטוריה של תסמונת קדם וסתית ובנשים אשר לקו בדיכאון שלאחר הלידה. התסמינים שעלולים להופיע הם מלנכוליה, אי שקט, תסמינים סומאטיים והפרעות שינה. קרוב לוודאי, כי ההיארעות המוגברת של דיכאון מג'ורי בזמן גיל המעבר בנשים המועדות לפיתוח קשורה לשינויים ההורמונליים ובעיקר לעלייה ברמות ה-FSH, יותר מאשר לכל גורם אחר כגון אמהות, פוריות, כושר פסי, הזדקנות או שינויים משפחתיים.

אסטרוגן לבדו אינו מהווה טיפול יעיל לדיכאון מג'ורי למרות יכולתו לעזור במידה מסוימת במניעת הופעת גלי חום והפרעות שינה. בנשים עם דיכאון עמיד, אסטרוגן מהווה תוספת יעילה ביותר שעשויה הן להאץ תגובה אנטי-דיכאונית, בעיקר בשילוב עם SSRIs, והן למנוע עליית מינון מיותרת אשר תוביל לתופעות לוואי. לעומתו, פרוגסטרון עלול להחמיר תסמיני דיכאון בנשים עם היסטוריה דיכאונית בעברן. בכל מקרה, מתן חליפים ההורמונליים צריך להיות מלווה במעקב צמוד הן של רופא נשים והן של רופא המשפחה, על מנת למנוע את התפתחותן של תופעות לוואי חמורות כגון סרטן השד והרחם או הפרעות קרדי-ווסקולאריות¹³.

ד"ר בוריס נמץ, מנהל המחלקה הפסיכיאטרית ומרפאת הדיכאון, המרכז לבריאות הנפש, באר שבע

- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR: A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. Am J Psychiatry 2004; 161:2238-2244
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB: Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:375-382
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL: Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. Arch Gen Psychiatry 2006; 63:385-390
- Ayubi-Moak I, Parry BL: Psychiatric aspects of menopause, in Women's Mental Health: A Comprehensive Textbook. Edited by Kornstein SG, Clayton AH. New York, Guilford, 2002, pp 132-143
- Tam LW, Stucky V, Hanson RE, Parry BL: Prevalence of depression in menopause: a pilot study. Arch Womens Ment Health 1999; 2:175-181
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K: A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: results from the Massachusetts Women's Health Study. Ann Epidemiol 1994; 4:214-220

- Hargrove JT, Eisenberg E. Menopause. Med Clin North Am. 1995;79:1337-1356.
- Parry BL, Meliska CJ, Martinez LF, Basavaraj N, Zirpoli GG, Sorenson D, Maurer EL, Lopez A, Markova K, Gamst A, Wolfson T, Hauger R, Kripke DF: Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. J Am Med Womens Assoc 2004; 59:135-145
- Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS: Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial: Fluoxetine Collaborative Study Group. Am J Geriatr Psychiatry 1997; 5:97-106
- Tam LW, Parry BL: Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? J Affect Disord 2003; 77:87-92
- Stahl SM: Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1998; 59(suppl 4):15-24
- Zohar J, Shapira B, Oppenheim G, Ayd FJ, Belmaker RH: Addition of estrogen to imipramine in female-resistant depressives. Psychopharmacol Bull 1985; 21:705-706
- Barbara L Parry: Perimenopausal Depression. Am J Psychiatry 2008; 165(1):23-7

.....(רשימת מקורות).....



בריאות הנרתיק

נשים רבות סובלות מאטרופיה נרתיקית. מטרת הטיפול הינה להקל על התסמינים ולשפר את האטרופיה האנטומית

ד"ר רות נחום

ועוד. לאחר המנופאוזה, רמת האסטרוגן (במיוחד אסטרדיל בדם) יורדת, דבר המלווה בשינויים בקיר הנרתיק אשר הופך דק יותר, חיזור ויבש עקב עלייה ברקמת החיבור, ירידה באלסטין והיאלינזציה של קולגן, אובדן רקמת שומן והיכולת לאגוד נוזלים, היצרות כלי הדם הנרתיקיים וכתוצאה מכך ירידה בורידת הדם לנרתיק. מספר שכבות האפיתל קטן בצורה משמעותית והיכולת לשימון הנרתיק בזמן יחסי מין יורדת. כל השינויים הללו גורמים לדיספראוניה בלתי נמנעת, מעלים את הסיכון לטראומה, לזיהומים, לכאב, לפיסורות, לאקמחוזות ולאולצרציות בנרתיק. הנרתיק הופך צר ומקוצר וחשוף מאוד לטראומה, אף טראומה קלה כמו בדיקה בספקולום ו/או בעת קיום יחסי מין.

גורמי סיכון למצב של חסר אסטרוגני ולהתפתחות של אטרופיה נרתיקית הינם: מנופאוזה (הסיבה השכיחה ביותר), ירידה בתפקוד השחלות (לאחר הקרנות לאזור, מתן כימוטרפיה וכריתת שחלות מוקדמת). סיבות נוספות הן הנקה, עישון ותרופות אנטי אסטרוגניות כמו פרוברה, טמוקסיפן, דנוול ודקהפפטיל.

תסמינים המלווים אטרופיה נרתיקית

הסימן הראשון לאטרופיה נרתיקית הינו ירידה בהפרשות ובסיכוך המלווה ביובש, בתחושת בעירה, בתחושת כאב בעת קיום יחסי מין, בירידה נוספת בהפרשות, בעקצוץ, בגרד ולעיתים גם בהפרשה צהובה בעלת ריח רע, ובתחושת לחץ ועלייה בשכיחות זיהומים וגניליים. תופעות אורניריות נלוות כלולות תכיפות במתן שתן, המטוריה, דיסאוריה, אי נוחות ולעיתים זיהומים בדרכי השתן.

תסמינים של אטרופיה נרתיקית שכיחות בנשים בגיל המעבר. שכיחות התסמינים עולה עם הגיל ככל שמתרחקים מגיל הפסקת הווסת (כ-25 אחוז יחוו תסמינים אלו בשנה הראשונה וכ-45 אחוז לאחר 3 שנים מרגע הפסקת הווסת). בממוצע, מעל 40 אחוז מהנשים הפוסט מנופאוזיות חוות תסמינים של אטרופיה נרתיקית, מצב הנוצר עקב חסר באסטרוגן בנרתיק וכן יכול להופיע גם בנשים פרה מנופאוזיות הנוטלות תרופות אנטי אסטרוגניות או שעברו כריתת שחלות לפני גיל המעבר.

בעוד שתסמינים חומטוריים נעלמים בהדרגה עם השנים, ללא קשר אם האשה נטלה טיפול הורמונלי חלופי או לא, התסמינים האורו גניטליים, בניגוד לכך, רק מחמירים עם השנים ללא טיפול מתאים. למרות שכיחות התופעה, רק 20-25 אחוז מהנשים יפנו לקבלת סיוע וטיפול רפואי. מסתבר גם שבכ-25 אחוז מהנשים הנוטלות טיפול הורמונלי חלופי סיסטמי עדיין קיימים תסמינים נרתיקיים, לכן על הרופא לטפל יוזמה ולשאול באופן ישיר את המטופלת שאלות בנושא על מנת לשפר את התסמינים האורוגניטלים שלה ואת איכות חייה. שינויים פוסט מנופאוזליים עקב חסר אסטרוגן משפיעים גם על המערכת האורוגניטלית. במהלך חייה של האשה, אפיתל הנרתיק עובר שינויים בתגובה לרמות אסטרוגן בדם. בתגובה לגירוי אסטרוגני אפיתל הנרתיק עבה ועשיר בקפלים, בלוטות עשירות בגליקוגן, ריבוי של חיידקי לקטובצילוס אשר הופכות את הגלוקוז לחומצה לקטית השומרת על חומציות הנרתיק ברמה של 3.5-4.5. ההכרחית כמנגנון הגנה של הנרתיק מזיהומים, עלייה בחומציות הנרתיק חושפת אותו לזיהומים כעל ידי סטאפילוקוקים, סטרפטוקוקים, קוליפורמים

אבחנה - הערכת המטופלת

אנמנזה ובדיקה פיזיקאלית

בבדיקה יש להתרשם מכך שאפיתל הנרתיק הינו חיזיר, חלק ומבריק, לעיתים נמצא אודם, פטכיות, ונטייה לשבירות הרקמה, גניטליה חיצונית חסרת אלסטיות, מיעוט בשיעור ערווה ככל שהאטרופיה מתקדמת, הקטנה בגודל הדגדגן, יובש והקטנה של השפתיים עם היצרות וחיבור של השפתיים הקטנות והיצרות של הכניסה לנרתיק. אפיתל הנרתיק הופך עם הזמן להיות פריך למגע, חסר קפלים ונטה מזהר לסימני טראומה, אכימוזות ולצרציות קלות בפורשט האחורי, לרוב לאחר קיום יחסי מין או בהכנסת הספקולום. לעיתים, קיום יחסי מין או בדיקה גניקולוגית עלולים להיות מלווים בדימום נרתיקי, ציסטוצלה וצניחה מטרימת של איברי האגן יכולים להתלוות לאטרופיה הנרתיקית.

ה-pH הווגינלי הוא בד"כ מעל 4.5-5.0. ניתן להשתמש בבדיקה זו כדי להעריך את מצב האטרופיה והתגובה לטיפול. גם תפקוד שלפוחית השתן משתנה עם הכניסה למנופאווה. הירידה ברמת האסטרוגן יכולה לגרום לירידה בזרימת השתן, הגדלת שארית השתן, ירידה בתכולת השלפוחית וירידה בלחץ ההשתנה המקסימלי. במצבי אטרופיה קשה שכיחה נוכחות קרונקל אורטלי.

חשוב לזכור, שקיימת אבחנה מבודלת לתלונות שהוזכרו. לא כל אישה פוסט מנופאוזלית המגיעה עם תלונות אורוגניטליות סובלת מאטרופיה נרתיקית. יש לשלול מחלות עור כגון ליכן סקלרוזיס, שימוש במשחות מסוימות, תחתוניות לחות, בושם, אבקת כביסה, סבונים מסוימים, ספרמצידים ולובריקנטים, ועוד.

ממצאי מעבדה

רמות הורמונים בדם אמורות להראות שהאישה הינה פוסט מנופאוזלית. בציטולוגיה של הנרתיק נמצא עלייה במספר התאים הפאראבוליים וירידה במספר התאים השטחיים, מלווה בירידה עד חסר בנזכחות לקטוציטליים. הממצא במשטח זהה לזה שנמצא בממצב דלקתי מסוג *Desquamative inflammatory vaginitis* ודורש טיפול אסטרוגני מקומי לשם אבחנה. מכאן ניתן למדוד ולראות עלייה בחומציות הנרתיק ל-5. בסוגר נראה אנדומטריום בעובי הקטן מ-4 מ"מ. חשוב לשלול זיהום נרתיקי אשר יכול לגרום לעלייה בחומציות הנרתיק ולתסמינים דומים לאלו של אטרופיה.

טיפול

סיכום סקירת ספרות שבוצעה בין השנים 1996-2006, כלל כ-20 מאמרים שהינם אקראיים מבוקרים שבוצעו בכ-4,162 נשים בהם נבדקו יעילות ובטיחות מתן טיפול אסטרוגנים מקומי לנשים הסובלות מאטרופיה נרתיקית. הטיפול

הראשוני המומלץ ביותר לנשים סימפטומטיות הוא טיפול מקומי באסטרוגן, מכיוון שאטרופיה נרתיקית מתלווה לירידה ברמות אסטרוגן בדם הבחירה האופטימאלית לטיפול הינה בטיפול הורמונלי חליפי, שנמצא יעיל בשמירה על בריאות הנרתיק. הטיפול משפר את כל המדדים הציטומורפולוגיים של הנרתיק, בהיותו מוריד את חומציות הנרתיק, מעבה ומעלה את וסקולריזציה אפיתל הנרתיק, מעלה את מספר התאים השטחיים בנרתיק (הסופרפיציאליים המפרישים גליקוגן) ומשפר באופן מלא את כל הסימפטומים של אטרופיה נרתיקית אם מתחילים בו מיד עם הכניסה למנופאווה. השפעת הטיפול על התלונות האורוגניות כגון תכיפות ודחיפות במתן שתן וזיהומים פחות ברורה, יותר מורכבת ואינה נגרמת על ידי חסר אסטרוגן בלבד.

סוגי אסטרוגן נרתיקי

ישנם מספר סוגי אסטרוגן ואופן מתן שונה אשר מאושרים לשימוש באטרופיה נרתיקית. לדוגמא קרם נרתיקי (פרמארין) אשר מכיל מנה של 0.5-2.0 גרם% תלוי בכמות המוחדרת על ידי האישה, טבעת נרתיקית (אסטרינג 2 מג') - טרם נמצאת בארץ) המכילה שחרור מושהה של אסטרוגן במשך 90 ימים, וטבליות (ואגיפס) הניתנות פעמיים בשבוע ומכילות כל טבליה כמות מדויקת של 25 מיקרוגרם של אסטרוגן. המשוות הנרתיקיות הקיימות בארץ (אורטוגינסט, אובסטין) מכילות אסטרוגן (E3). מחקרים אקראיים הראו שהמינון המומלץ להקלה על הסימפטומים הוא מנת העמסה שהיא טיפול יומי בכמות שמספיקה לכסות את האזור למשך כ-3-4 שבועות ואחר כך פעמיים בשבוע או לפי התגובה לטיפול. מכיוון שדווחו מקרים של פרוליפרציה של אנדומטריום יש להבטיח שהמטופלת מחזירה את המינון הנמוך הנכון מכיוון שהקדם הינו בשפופרת ולא ארוך ביחידות מדיות זהות. כמו כן, יש לשמור שהמרחק בין זמן השמת הקרם לקיום יחסי מין יהיה מעל 12 שעות. לגבי הטבליות הנרתיקיות (ואגיפס) אשר מכילות, כל אחת, כמות מדויקת של 25 מיקרוגרם של אסטרוגן, הראו מחקרים מבוקרים אקראיים יעילות גבוהה לטיפול בהחדרת טבליה אחת פעמיים בשבוע לנרתיק לשיפור כל התסמינים המלווים אטרופיה נרתיקית. מכאן, שכל הטיפולים מקלים על הסימפטומים האורוגניטליים, משפרים את מראה הנרתיק ומחדשים את פרוליפרציה הנרתיק ומשפרים את בריאותו. רמת החומציות של הנרתיק יורדת וכן הנטייה לפתח זיהומים. במחקרים על ואגיפס נצפתה עלייה במספר הלקטוציטליים, עלייה ביחס בין התאים השטחיים בנרתיק וירידה במספר התאים הפאראבוליים. בשבועיים הראשונים לשימוש תתכן ספיגה מעטה של האסטרוגן לדם שתתבטא בעלייה זמנית ברמת

אסטרוגן בסירום. הספיגה נעלמת עם החזרה של האפיתל הנרתיקי למצב פרה-מנופאוזלי עקב ריכוז האסטרוגן הנמוך בתכשירים והספיגה הנמוכה, אין לסוג טיפול זה השפעה על האנדרוטרים. לכן, אין צורך ואין המלצה למתן פרוגסטרון באם המטופלת משתמשת בטיפול נרתיקי בלבד, אלא אם מופיעה באולטרסאונד רירית מעובה, או שהאישה מדווחת על הקלה בגלי החום. אז, יש לדגום את הרירית ולשקול תוספת פרוגסטרון (לציין כמות האסטרוגן קבוע יותר בטבליות מאשר בקרמים, שם הנשים יכולות לשנות את המינון). חסרונות הטיפול כוללים אי נוחות מקומית מהמשחה, ירידה בשליטה של הרופא על המינון אותו נוטלת האישה במיוחד בשימוש בקרמים ועוד.

בסקירת הספרות רק 4 מחקרים היו עם כפל סמויות אקראי ומבוקר עם קבוצת פלסבו. במחקרים אלו חל שיפור בסימפטומים כבר לאחר שבועיים של שימוש בטבליות ושיפור משמעותי יותר הופיע לאחר 12 שבועות, כולל שיפור ביובש, בגודל ובדיספראנויה מול קבוצת הפלסבו. רק 10 אחוז מהמטופלות עדיין התלוננו על תסמינים לאחר 12 שבועות של טיפול באסטרוגן מקומי. כל תכשירי האסטרוגן הווגינאליים גרמו לשיפור בסימפטומים ולשיפור בחומציות הנרתיק (הקרמים יותר מהטבליות).

מבחינה ציטולוגית, גרמו כל התכשירים באופן זהה למטורציה של המוקוזה, לעלייה באחוז התאים הסופרפיציאליים ביחס לפאראבוליים. יש לציין, כי רוב המחקרים היו קצרי טווח, עשו שימוש במינים שונים והראו הטרוגניות בתוצאות. חלקם היו ללא כפל סמויות. כמו כן, לא נבדקה יעילות לטווח ארוך (מחקרים בוצעו לרוב בפרמארין קרם עד שנה ובואגיפס עד שנתיים).

יש מקום לשקול מתן טיפול מקומי באסטרוגן במצבים כמו שימוש בתרופות הגורמות לאטרופיה נרתיקית כגון דקהפפטיל, דנוול, מעכבי אורמאטאז ודלקסופן, לדוגמא. נשים שחלו בעבר בסרטן שד המשתמשות במעכבי אורמאטאז ואו טמוקסיפן עלולות לסבול מתסמינים של יובש נרתיקי. יש מקום לשקול מתן טיפול מקומי באסטרוגן וגינאלי בנשים סימפטומטיות אלו לאחר התייעצות עם האונקולוג המטפל.

מבחינת תופעות לוואי של התרופות לטבליות הנרתיקיות יש יתרון בהיותן לא דולפות, לא מלכלכות ובעלות מינון מדויק של תרופה, אך כאשר האישה סובלת מצניחת איברי האגן או מסטנזיס נרתיקי, יש מקום לשקול שימוש דווקא בקרם נרתיקי על פני טבליות. חלק מהנשים דיווחו על תופעות לוואי כמו גודש בשדיים ודימום נרתיקי יותר בשימוש בקרם מאשר בטבליות. במצבים אלה מומלץ בירור כולל סוגר אגן ולשקול לדגום את הרירית ובהתאם לשקול מתן טיפול פרוגסטייבי בהתאם.

קונגרסים חסביב לעולם

29-22 באוגוסט, סוורד, אלסקה, ארה"ב
Urology Update for the Non-Urologist
etener@CruisersParadise.com

28-24 באוגוסט, שיקגו, אילינוי, ארה"ב
18th World Congress on Ultrasound in
Obstetrics and Gynecology
congress@isuog.org

28 באוגוסט, לונדון, אנגליה
Breast Cancer CME
amy.t@markallengroup.com

13-11 בספטמבר, אתונה, יוון
7th Athens Congress on Women's Health
& Disease
info@erasmus.gr

14-11 בספטמבר, דיסלדורף, גרמניה
European Congress on Anti-Aging &
Aesthetic Medicine
mthompson@tarsus.co.uk

14-12 בספטמבר, שיקגו, אילינוי, ארה"ב
New Trends in Office-Based Gynecology
info@iame.com

24 בספטמבר, סייסיטי, אוהיו, ארה"ב
Vaginitis
uccme@uc.edu

27-25 בספטמבר, גרץ, אוסטריה
Tao of Lifebalance
tcmkongress@ogka.at

30-27 בספטמבר, קוויבק, קנדה
13th International Congress on Hormonal
Steroids and Hormones & Cancer
info@ichshc2008.com

מסקנות והמלצות

מטרת הטיפול לאטרופיה נרתיקית הינה לצורך הקלה על תסמינים ולצורך שיפור האטרופיה האנטומית, כקו ראשון לטיפול עבור נשים סימפטומטיות, ויש לשקול גם טיפול מניעתי בנשים פוסט מנפאוזליות, מתן טיפול באסטרוגן נרתיקי.

כל התכשירים האסטרוגנים הינם במינון נמוך ומאושרים לשימוש באטרופיה נרתיקית וכולם יעילים באותה מידה בהקלה על התסמינים. הבחירה באיזה תכשיר להשתמש תלויה בניסיונו האישי של הרופא ובהעדפת המטופלת.

מתן פרוגסטרון לא מומלץ לרוב בנוסף למתן אסטרוגן נרתיקי.

באישה בסיכון מוגבר לסרטן אנדומטריום או בנשים בעלות תסמינים של דימום נרתיקי, נדרש מעקב צמוד יותר אחר רירית הרחם. אין המלצה למעקב זה בנשים אסימפטומטיות. בנשים שטופלו בסרטנים שאינם תלויים בהורמונים הטיפול באטרופיה נרתיקית זהה לנשים ללא היסטוריה של סרטן. בנשים שחלו בסרטנים התלויים בהורמונים יש להיוועץ באונקולוג ולהתחשב בהעדפות האישה.

ד"ר רות נחום, מרפאת גיל מעבר, מרכז בריאות האישה שירותי בריאות כללית, שילה, רמת גן

הנקודות החשובות ביותר בטיפול בנשים

בחירת המטופלות המתאימות לטיפול – לנשים פוסט מנפאוזליות עם תסמינים של אטרופיה נרתיקית שלא הגיבו לטיפול אחר בתכשירים לא הורמונליים, ניתן לתת טיפול באסטרוגן מקומי גם לנשים הנטולות טיפול הורמונלי חליפי סיסטמי וגם לאלו שלא נטולות טיפול זה. בנשים שחלו בסרטן שאינו תלוי בהורמונים הגישה זהה לנשים בריאות אחרות.

בחירת הטיפול האסטרוגני המקומי המתאים – בהתאמה לכל אישה לפי צרכיה.

הצורך בתוספת פרוגסטרון – אין המלצה למתן פרוגסטרון, כאשר אסטרוגן במינון נמוך ניתן נרתיקית בלבד. אין מקום להמליץ על מעקב קפדני אחר עובי האנדומטריום ואין מקום לביצוע MAP TEST בנשים אלו הנטולות טיפול אסטרוגני מקומי בלבד.

משך הטיפול ומעקב אחר הנשים המטופלות – שיפור בתסמינים קורה לרוב לאחר 2-6 שבועות. כ-80-90 אחוז מהנשים מדווחות על שיפור סובייקטיבי. אין מספיק נתונים מבחינת בטיחות לגבי מתן מעבר ל-12 חודשי שימוש, למרות שאין הגבלת זמן לגבי משך הטיפול.

.....(רשימת מקורות).....

1. Bachmann GL, Nevadsky NS. Diagnosis and Treatment of Atrophic Vaginitis. Am Fam Physician 2000;61:3090-6.
2. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause; the journal of the north American menopause society, 14(3), 357-369, 2007
3. Jackson R, Feder G. Guidelines for clinical guidelines [editorial]. BMJ. 1998;317:427-428.
4. Boggs P, Utian W. The North American Menopause Society develops consensus opinions [editorial]. Menopause 1998;5:67-68.
5. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006;295:2742-2751.
6. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2003/2005 (4): CD001500.
7. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. Fertil Steril 1994;61:178-180.
8. Ayton RA, Darling GM, Murkies AL, et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous low dose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. BJOG 1996; 103:351-358.
9. Nachtigall L. Clinical trial of the estradiol vaginal ring in the U.S. Maturitas 1995;22(Suppl):S43-S47.
10. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udom-subpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. J Obstet Gynaecol Res 2001;27:255-260.
11. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17Aestradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. Menopause 2000;7: 156-161.
12. Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. Obstet Gynecol 1994;84:215-218.
13. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. Climacteric 2005;8:83-92.
14. Eriksen PS, Rasmussen H. Low-dose 17A-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double-blind placebo controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;44:137-144.
15. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. J Women's Health 2002;11:857-877.
16. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. Maturitas 1995;22(Suppl):S1-S5.
17. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas 1996;23:259-263.
18. Nodelovitz M. Estrogen therapy in the management of problems associated with urogenital ageing: a simple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. Maturitas 1995(Suppl 22): S31-S33.
19. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. Int J Gynaecol Obstet 2005;88:222-228.
20. Rigg LA, Hermann H, Yen SSC. Absorption of estrogens from vaginal creams. N Engl J Med 1978;298:195-197.
21. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. Ann Oncol 2006;17:584-587.
22. Zielinski SL. Hormone replacement therapy for breast cancer survivors: an unanswered question? J Natl Cancer Inst 2005;97:955.

טיפול הורמונלי חליפי וסרטן - עדכון 2008

סקירת פרסומים אודות הקשר בין
סתן הורמונים והתפתחות סרטן

פרופ' אמנון בוז'ניסקי

את הסיבות העיקריות לרתיעת נשים (ואף רופאים) מטיפול הורמונלי בגיל המעבר היא החשש מהופעת סרטן כתוצאה מהטיפול. אכן, הנגיף העיקרית של הטיפול היא הקשר האפשרי לעלייה בסיכון לסרטן השד. חששות אלו נובעים בחלקם מעובדות ביולוגיות ודיווחים קליניים/אפידמיולוגיים ובחלקם מדיסאינפורמציה ואמונות בלתי מבוססות מבחינה עובדתית. בפרק זה, נתאר את הרקע הביולוגי לקשר האפשרי בין הורמוני המין וגידולים ממאירים ואת הנתונים העדכניים לגבי המשמעות הקלינית של הפרסומים הרבים בנושא.

הרקע התיאורטי-ביולוגי

קיים קשר בין רמות גבוהות של הורמוני המין, בעיקר אסטרוגן ושכיחות גידולים סרטניים, בעיקר סרטן השד. ישנם מספר גידולים סרטניים בנשים שנמצאו קשורים לשינויים בהורמוני המין. העיקריים שבהם: סרטן השד, סרטן הרחם וצוואר-הרחם, סרטן השחלות וסרטן המעי הגס. הקשר המובהק ביותר הוא לסרטן רירית הרחם וסרטן השד. גורמי סיכון לסרטן השד קשורים ברובם לחשיפה מתמשכת לאסטרוגן. לדוגמא: הגידול שכיח בנשים

פי 100 מאשר בגברים, גיל וסת ראשון מוקדם וגיל מנופאוזה מאוחר כרוכים בסיכון מוגבר (סיכון יחסי 1.2-1.4), כריתת השחלות בגיל צעיר מ-40 מפחיתה הסיכון באופן משמעותי, מרבית גידולי השד מכילים רצפטורים לאסטרוגן ופרוגסטרון. מחקרים בחיות מעבדה הדגימו כי אסטרוגן או המטבוליטים הקטחולים שלו הם קרצינוגניים ברקמות שונות כגון כליות, כבד, רחם ובלוטות השד. תאורו שני מסלולים עיקריים היכולים להסביר את מנגנון הפעולה הקרצינוגני של אסטרוגן. המסלול האחד מטבולי. בחולדות, עכברים, אוגרים וגם בני-אדם באסטרוגן (אסטרוגן אסטראדיול) עובר קטליזה באמצעות ציטוכרום p-450 לשני מטבוליטים 2-hydroxycatechol estrogen ו-4-Estrogen (hydroxycatechol). שני מטבוליטים אלו הופכים ל-3-quinone, estrogen אשר יכול ליצור התקשרויות בלתי יציבות עם אדנין וגואנין במולקולת ה-DNA. התקשרויות אלו מביאות לנזק ב-DNA ולמוטציות שבחלקן סרטניות. קיימות גם עדויות לקשר בין הסיכון לסרטן השד ופולימורפיזם בקידוד הגנים האנזימטיים המשתתפים בסנתזה ובמטבוליזם של אסטרוגן. המסלול השני המסביר את קרצינוגניות האסטרוגן הוא המסלול הרצפטורי (גנטי ובלתי-גנטי). הקומפלקס אסטרוגן-רצפטור מתקשר לאלמנט התואם ב-DNA ומביא לשינוי בביטוי הגנטי הגורם לשגשוג יתר של התא (פרוליפרציה) ולדיכוי תהליך האפופטוזיס (מוות מבוקר של התא).

בעוד שקיים מידע בסיסי רב על מנגנון הפעולה של אסטרוגן בהקשר למוטציות ממאירות, הרי שהידע לגבי הפרוגסטרון מועט ואף מבלבל. כאשר לגידולי הרחם (בעיקר רירית הרחם), אין ספק כי הפרוגסטרון הוא בעל אפקט מגן. חשיפה לפרוגסטרון, אנדרוגני או אקסוגני, כרוכה בהפחתת ריכוז קולטני האסטרוגן, עצירת תהליך השגשוג והפחתת מספר המיטוזות באפיתל הבלוטי שברירית הרחם. תהליכים אלה מורידים את הסיכוי למוטציות סרטניות ואכן, כפי שצוין בהמשך, תוספת פרוגסטרון לטיפול אסטרוגני מגנה מפני התפתחות שינויים טרום-סרטניים וסרטניים ברחם. השפעת הפרוגסטרון ברקמת השד מורכבת יותר. השלב הלוטאלי של מחזור הווסת, בו רמות הפרוגסטרון גבוהות, הוא גם השלב בו מתרחשת פרוליפרציה של רקמת השד. בעוד שחשיפה לרמות אנדרוגניות ממושכות של פרוגסטרון (כמו הריון) נמצאה כרוכה בסיכון נמוך לסרטן השד, הרי שתוספת פרוגסטרון לאסטרוגן בטיפול הורמונלי כרוכה בעליית הסיכון לסרטן בשד. הנושא ידון בהמשך.

המידע הקליני

המחקר הבסיסי ברמת התא והרקמה חשוב להבנת תהליכים פיסיוולוגיים ופתולוגיים ולניבוי ההשפעה של טיפול תרופתי. למרות זאת, כמו בתחומים רבים אחרים ברפואה, קיים פעור בין המידע הבסיסי לגבי השפעת ההורמונים על גידולים סרטניים לבין המידע הקליני המתקבל ממחקרים קליניים ואפידמיולוגיים. להלן סקירה מקוצרת של המידע העדכני לגבי ההשפעה הקלינית של הטיפול ההורמונלי החליפי על התפתחות גידולים סרטניים בנשים.

סרטן רירית הרחם

האפקט המרכזי של אסטרוגן הוא פרוליפרציה (שגשוג) של תאי האפיתל הבלוטי ברירית הרחם. חשיפת רירית רחם בשגשוג לפרוגסטרון גורמת להפסקת תהליך השגשוג, לירידה בריכוז קולטני האסטרוגן ולהעברת בלוטות הרירית למצב הפרשה. חשיפה ממושכת לאסטרוגן ללא פרוגסטרון גורמת לעלייה במספר התאים במיטוזה, לעלייה בסיכוי למוטציות דה-נובו בגרעיני התאים ובכך לעלייה בסיכון לשינוי סרטני.

כבר מאמצע שנות השבעים, ידוע כי טיפול הורמונלי באסטרוגן בלבד מעלה את הסיכון לסרטן רירית הרחם. העלייה בסיכון תלויה במינון ובמשך הטיפול (הוכחה לקשר סיבתי בין הטיפול לתוצאה). בשנים שאחר כך, בעיקר בשנות השמונים, הסתבר כי תוספת פרוגסטרון (מסוגים שונים) באופן מחזורי או רציף מונעת במידה רבה את האפקט השגשוגי של אסטרוגן והטיפול המשולב אינו כרוך בעלייה בסיכון לסרטן רירית הרחם. ישנם אף דיווחים על ירידה בסיכון (עד כדי סיכון יחסי 0.8). הפרוגנוזה של סרטן רירית הרחם שמופיע במהלך טיפול אסטרוגני טובה לעין ערוך מוזה של סרטן רירית הרחם שמופיע ספונטאנית (תמותה של 1:10,000 לעומת 1:400). לאור האמור לעיל, מקובל כי אין מניעה לטיפול הורמונלי משולב לנשים אחרי טיפול בסרטן רירית הרחם בשלב I.

סרטן השד

סרטן השד הוא המחלה הממאירה השכיחה ביותר בקרב נשים בעולם המערבי. בישראל, על פי נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה לשנת 2004, אובחנו 93 חולות חדשות בסרטן השד לכל 100,000 נשים. באותה שנה נפטרו מן המחלה 28 נשים לכל 100,000 נשים. בסך הכול, מדי שנה נפטרו בישראל קרוב ל-1,000 חולות עקב המחלה.

הקשר בין הטיפול ההורמונלי לסרטן השד מורכב.

במרצת שלושים השנים האחרונות פורסמו עשרות מחקרים מבוקרים (בדרגות שונות של בקרה) אשר בדקו את ההשפעה של נטילת אסטרוגן + פרוגסטרון או אסטרוגן בלבד על הסיכון להתפתחות סרטן השד. הדיווחים אינם אחידים ולעיתים סותרים והתמונה הכללית אינה חד-משמעית (כמו לדוגמה במקרה של אסטרוגן וסרטן רירית הרחם או עישון וסרטן הריאות). טווח התוצאות נע מדיווחים על ירידה בסיכון (מעטים) דרך חוסר השפעה ועד דיווחים על עלייה בסיכון בסדר גודל של סיכון יחסי 1.3-1.5. העלייה או הירידה שמדווחת מושפעת, קרוב לוודאי, משכיחות שונה של המחלה במדינות שונות, מגורמי סיכון רבים המעורבים, ומהקשר הביולוגי - גנטי - ההורמונלי המסוכן. בהתייחסות לביולוגיה של סרטן השד יש לציין, כי המעבר מתא בריא לסרטני אורך כ-8-11 שנים. מכאן, שממצא של עלייה בשכיחות הגידול הממאיר במחקרים שנמשכו פחות מ-5 שנים הדגים, קרוב לוודאי, האצה של התהליך הממאיר (Promotion) ולא התחלתו (Initiation). תמיכה ברעיון זה מתקבלת מהעובדה שלא נמצאה עלייה בשכיחות בגידולים בשלבים מוקדמים ביותר (in situ) אלא במצב חודרני מתקדם יותר.

בנוסף, כדאי לזכור כי בתוך תא השד השפיר והממאיר, קיימת מערכת אנזימטית המסוגלת לייצר אסטרוגן מפרקורסורים שמקורם באדרנל כמו DHEA ואנדרוגנים אחרים. ריכוז האסטרוגן התוך תאי כתוצאה מכך נמצא פי 7-20 מהריכוז בדם. כנראה, שלייצור המקומי תפקיד חשוב בתהליך הממאיר והראייה לכך היא האפקט הטיפולי של מעכבי הארומטז.

כמו כן, תלונה שכיחה בקרב נשים המקבלות טיפול הורמונלי היא גודש בשד. ממצאי הבדיקות הידניות וגם ממצאי בדיקות הממוגרפיה מצביעים על שינויים בשדי נשים המטופלות בהורמונים, אשר מתבטאים בצפיפות של הרקמה הבלוטית ובהתרחבותה. במצב זה, פוחתת יעילותה של בדיקת הממוגרפיה באבחון שינויים ממאירים.

מתוך עשרות המחקרים שפורסמו בנושא, ראוי לציין שניים הנחשבים בעיני רבים כמייצגי ה"כיוון הכללי" של הקשר בין הטיפול ההורמונלי וסרטן השד. האחד, מחקר ה-WHI שנדון בהרחבה בפרקים אחרים בחוברת זו והשני, "מחקר מיליון הנשים". על פי נתוני ה-WHI, השימוש בטיפול המשולב אסטרוגן + פרוגסטרון (פרמין + MPA) כרוך בעלייה בסיכון היחסי להופעת סרטן השד ב-RR=1.26 (דהיינו עלייה של 26 אחוז בסיכון היחסי). אם נבדוק את הסיכון האמיתי, נמצא במחקר הזה כי מתוך 10,000 נשים אשר תיקנה

את הטיפול ההורמונלי המשולב במשך שנה אחת, לעומת 10,000 נשים שלא תיקחנה את הטיפול ההורמונלי, נמצא כי 8 נשים צפויות יותר לחלות בסרטן השד (38 בקבוצת הטיפול לעומת 30 בקבוצת הביקורת). סיכון מוחלט נמוך זה דומה לעלייה בסיכון הקיימת במצבי סיכון כגון מנך מוקדם (לפני גיל 12), מנופאוזה מאוחרת (מעל גיל 54), הריון ראשון מעל גיל 30 וחוסר לידות והרבה יותר נמוך מהסיכון במקרה של השמנת יתר בנשים מנופאוזליות וצריכת אכילה ביוניט, חוסר פעילות גופנית ועישון.

בזרוע המחקר של הטיפול המשולב נמצא גם קשר בין משך הטיפול ההורמונלי ותחלואת סרטן השד. בקרב קבוצת הטיפול, 26 אחוז קיבלו בעבר בתקופות שונות, לעיתים במשך יותר מ-10 שנים, טיפול הורמונלי חליפי, ו-74 אחוז קיבלו טיפול הורמונלי חליפי בפעם הראשונה בחייהן. בהשוואה בין הקבוצה שלא קיבלה טיפול הורמונלי חליפי לפני תחילת המחקר, לבין קבוצת הביקורת, אין עלייה בשכיחות סרטן השד. מסקנה זו תואמת את רוב המחקרים שנעשו עד כה שהדגימו עלייה בסיכון לסרטן השד רק לאחר טיפול ממושך. טרם נקבע מהו משך הזמן המקסימלי בו ניתן ליטול טיפול הורמונלי ללא עלייה בסיכון לסרטן השד. מעניין לציין, כי למרות העלייה במספר מקרי התחלואה בסרטן השד בקרב קבוצת הטיפול, לא נצפה הבדל בשיעורי התמותה מהמחלה בין קבוצת הטיפול והביקורת.

לעומת זאת הוורע של אסטרוגן בלבד במחקר ה-WHI שזכתה לפרסום מגביל יחסית לזרוע המשולבת, הופסקה רק לאחר 7 שנים. בזרוע זו, שכללה כ-10,000 נשים, לא נמצאה עלייה בשכיחות סרטן השד בקרב המטופלות. יתרה מזאת, נמצא כי השימוש באסטרוגן בלבד היה כרוך בירידה בסיכון לסרטן השד (סיכון יחסי 0.77). ירידה זו בסיכון הייתה על גבול המשמעות הסטטיסטית (טווח בטיחות 0.59-1.01). ממצא זה נתמך על ידי ממצאי "מחקר האחיות" בבוסטון אשר בו שימוש באסטרוגן בלבד במשך 7-15 שנים לא נמצא כרוך בעליית הסיכון לסרטן השד. לעומת זאת, מחקרים תצפיתיים מאירופה מצביעים על עלייה מסוימת בסיכון (סיכון יחסי 1.2-1.3). המחקר השני אשר מרבים לצטט את תוצאותיו

.....(רשימת מקורות).....

הוא "מחקר מיליון הנשים" אשר פורסם במגזין Lancet בשנת 2005. זהו, למעשה, סקר (ולא מחקר מבוקר) אשר בדק את שכיחות סרטן השד בהתייחס לטיפול ההורמונלי בקרב נשים הבאות לממוגרפיה בבריטניה. חוזקו של הסקר הוא במספר הנשים העצום שנכלל בו (כ-700,000) במעקב של 3.4 שנים. חולשתו בעצם היותו סקר ולא מחקר מבוקר.

ממצאי המחקר היו כי נשים שנטלו טיפול הורמונלי משולב בעת הגיוס לסקר היו בסיכון גבוה יותר באופן משמעותי ומובהק סטטיסטית (סיכון יחסי = 2.00) להתפתחות סרטן השד בהשוואה לנשים שמעולם לא נטלו טיפול כזה. הדבר התבטא במדד סיכון יחסי של 1.66 לתחלואה ו-1.22 לתמותה מהמחלה. שימוש בעבר, טרם תקופת המעקב במחקר, לא נמצא קשור בעלייה בסיכון לסרטן השד. ממצא זה מתאים לתוצאות מחקרים קודמים שהראו שהשפעת הטיפול ההורמונלי על הסיכון לסרטן השד נעלמת ברובה בתוך 5 שנים מהפסקת הטיפול. נשים שנטלו תכשירים המכילים אסטרוגן בלבד, נמצאו בסיכון מוגבר אך קטן מהטיפול המשולב (סיכון יחסי של 1.30). לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין הסוגים השונים של אסטרוגנים ופרוגסטגנים או מינונם.

סרטן השחלה

שימוש בגלולות למניעת הריון כרוך בהגנה משמעותית מפני סרטן השחלה. הסיכון הולך ויורד ככל שמשך השימוש עולה, וההגנה נשמרת שנים רבות לאחר הפסקת הגלולות. לעומת זאת, הקשר בין שימוש בטיפול הורמונלי חליפי לאחר הפסקת הווסת וסרטן השחלה אינו ברור וכנראה שההשפעה אינה בעלת משמעות קלינית. ישנם דיווחים כי נטילת טיפול הורמונלי חליפי מגבירה הסיכון לסרטן השחלה דווקא בשימוש באסטרוגן בלבד (סיכון יחסי = 1.6) והשימוש בטיפול המשולב לא נמצא בעל השפעה על הסיכון. במחקר ה-WHI נצפתה עלייה בסרטן השחלה בקרב המשתמשות אך העלייה הייתה ללא משמעות סטטיסטית.

סרטן המעי הגס

סרטן המעי הגס הוא הגידול השני בשכיחותו בקרב האוכלוסייה בישראל (אחרי סרטן השד אצל

נשים וסרטן הערמונית אצל גברים). על פי נתוני רישום הסרטן הלאומי במשרד הבריאות, אובחנו בישראל בשנה האחרונה כ-3,200 נשים וגברים כחולים בסרטן המעי הגס והחלחולת, וכ-1,900 נשים וגברים מתו ממחלה זו. מזה מספר שנים קיימים דיווחים כי השימוש בטיפול ההורמונלי בגיל המעבר כרוך בירידה בסיכון והגנה מפני גידול זה. במטה-אנליזה של מספר מחקרים בנושא זה נמצא כי הטיפול ההורמונלי מפחית הסיכון ב-27 אחוז (סיכון יחסי 0.73). במחקר ה-WHI הייתה הירידה בסיכון של 44 אחוז (סיכון יחסי 0.56). ההסבר הביולוגי לאפקט המגן של הטיפול ההורמונלי אינו ברור. יתכן, כי ההשפעה קשורה לשינוי בהרכב מלחי מרה המופרשים למעי, או בפעילות ישירה על תאי רירית המעי הגס - בהם נמצאו קולטנים מרובים לאסטרוגן.

סיכום

אסטרוגן ופרוגסטרוגן, בתנאי מעבדה ובמינונים מסוימים, יכולים להיות בעלי אפקט קרצינוגני ברקמות התלויות בהם להתפתחות ולתפקוד. מתן טיפול הורמונלי אלו, במינונים המקובלים בגיל המעבר, יכול להיות בעל אפקט על התפתחות גידולים ממאירים ברקמות אלו, אם כי בדרך כלל משמעותו הקלינית מזערית. הטיפול באסטרוגן בלבד כרוך בעלייה משמעותית בסיכון להתפתחות סרטן רירית הרוחם, אך תוספת פרוגסטרוגן מבטלת סיכון זה. טיפול ממושך, מעבר ל-5 שנים, באסטרוגן ופרוגסטרוגן מעלה את הסיכון לסרטן השד בסדר גודל של 0.08 פרומיל לשנה. אסטרוגן בלבד, קרוב לוודאי, אינו מעלה בצורה משמעותית את הסיכון לסרטן השד. קיים ספק, אם קיימת לטיפול השפעה כלשהי על הסיכון לסרטן השחלה. לעומת זאת, הטיפול המשולב כרוך בהגנה מפני סרטן המעי הגס. השפעת הטיפול ההורמונלי על הסיכון להתפתחות גידולים צריכה להילקח בחשבון במערכת השיקולים הכוללת, האם להציע טיפול הורמונלי לאישה בתקופת המעבר.

פרופ' אמנון בן-דניסקי, מנהל המרכז לקידום

בריאות האישה, מח' נשים וילדות, מרכז רפואי הדסה עין-כרם, ירושלים

- Rossouw, J. E., et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 288, 321-33.
- Chlebowski RT, et al: WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
- Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study,

- Lancet 2003; 362: 419-27
- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999 May;106(5):574-82
- James V, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer. *JAMA*. 2002;288:334-341.
- Gambacciani M, et al. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;17(1):139-47.

הגורמים שיש לקחת
בחשבון בעת התאמת
הטיפול ההורמונלי
למטופלת בתקופת
גיל המעבר

"תפירת" הטיפול ההורמונלי

ד"ר מיכאל הירש

שטופלו באסטרוגן בלבד, בהתאם למשך התקופה שחלפה מתום הווסת, נמצאה נטייה להפחתה בסיכון למחלת לב איסכמית בנשים בסמוך לגיל הפסקת הווסת (גיל 50-60 שנה) בהשוואה לקבוצת הביקורת. ממצא זה תואם את ממצאיו של החוקר קלארקסון במחקריו על קופים, שהגדיר השפעה קרדיופרוטקטיבית, כטיפול המתחיל בגיל צעיר יחסית, לפני התפתחות מחלה טרשתית משמעותית בעורקים. עבודה נוספת שפורסמה לאחרונה הראתה הפחתה בהסתידות האורטה במהלך טיפול באסטרוגן בלבד בהשוואה לאינבו. מכאן ההגדרה של "חלון הזדמנויות" לטיפול ההורמונלי בקבוצת הגיל הסמוכה לתום הווסת, גילאי 50-60 שנה. ממצא דומה תואר גם על ידי סלפטר וחב' במטאאנליזה של מחקרים שבדקו את השפעת הטיפול ההורמונלי במניעת מחלה קרדיו-וסקולרית. ממצא זה הצביע על אפקט קרדיופרוטקטיבי גם בטיפול ההורמונלי משולב הניתן בתקופה הסמוכה לתום הווסת.

בסיכון לאירוע טרומבואמבולי, הסיכון למחלות דרכי המרה (אבני מרה, דלקת בדרכי המרה), היפרטריגליצרידמיה ויתכן גם עלייה מסוימת בסיכון לסרטן שד. מאידך, טיפול באסטרוגן פאראנטרלי, למשל, במדבקה או בג'ל עורי, מונע משמעותית את תוספת הסיכון לאירוע טרומבואמבולי, מחלות דרכי המרה והיפרטריגליצרידמיה הכרוכים בטיפול הפומי במינון אסטרוגני דומה.

(2) תצפיותיו של ברגקויסט וחב' מסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת, אשר הראו עלייה בסיכון לסרטן שד כתוצאה מהמרכיב הפרוגסטיני שבטיפול ההורמונלי. מסקנה זו גובשה בהמשך לגיר עמדה אשר קבע מפורשות שאין לתת תוסף פרוגסטיני לנשים ללא רחם. מגרעות המרכיב הפרוגסטיני עלו גם במחקר WHI, אשר הצביע על עלייה בסיכון לאירוע לב איסכמי או סרטן שד פולשני רק בקבוצת הטיפול המשולב, אולם לא בטיפול באסטרוגן בלבד.

(3) כאשר פילחו את תוצאות ה-WHI בנשים

השימוש בטיפול ההורמונלי החל בשנות הארבעים של המאה הקודמת, עם רישומו של הפרמדין (אסטרוגן) לטיפול בתופעות גיל המעבר. הטיפול היה יעיל ותוך תקופה קצרה ענה על צורכיהן של נשים רבות, אשר סבלו מגלי חום והזעת לילה מטרידה. מאז, נרשמו עליות ומורדות בשיעור המטופלות בו ואף בשיעור הנכוונות להשתמש בו מצד הקהילה הרפואית. בשנים האחרונות, הודות לפרסומם של מחקרים חדשים ועיבוד נוסף שנעשה במחקרי ה-WHI, נקבעה גישה עדכנית לטיפול ההורמונלי בגיל המעבר, המבוססת על 3 מרכיבים: (1) הפחתה במינון האסטרוגן. (2) הפחתה במינון וסוג הפרוגסטיין הניתן כתוספת לאסטרוגן. (3) קביעת "חלון הזדמנויות" למתן הטיפול בנשים בתקופה הסמוכה לתום הווסת- גילאי 45-60 שנה. גישה טיפולית זו נשענת על מספר רב של תצפיות, אשר אפשר לסכמן בצורה הבאה: (1) תלות ישירה בין מינון האסטרוגן לעלייה

לאור נתונים אלו, אפשר להסיק מספר כללים מנחים למתן טיפול הורמונלי בתסמיני גיל המעבר:

1. אוכלוסית הנשים הסובלות מתסמיני גיל המעבר גדולה יחסית בתקופה הסמוכה לתום הווסת (תקופת גיל המעבר המוקדמת, גילאי 45-60 שנה). מאידך, בקבוצת גיל זו תוספת הסיכון, במספרים מוחלטים, להופעת סרטן שד או אירוע טרומבואמבולי נמוכה יחסית.
2. מחקרים הראו שבתקופת גיל המעבר המוקדמת, טיפול באסטרוגן בלבד מראה אפקט קרדיופרוטקטיבי ויתכן ואפקט זה קיים גם לגבי טיפול משולב עם סוגי פרוגסטנים מסויימים.
3. הפחתת מינון האסטרוגן מפחיתה את הסיכון לאירוע טרומבואמבולי והיפרטריגליצרידמיה.
4. טיפול באסטרוגן טרנסדרמלי מפחית משמעותית את תוספת הסיכון לאירוע טרומבואמבולי והיפרטריגליצרידמיה הנגרמת על ידי טיפול באסטרוגן פומי.
5. הפחתת מינון האסטרוגן מאפשרת הפחתה במקביל של מינון הפרוגסטין ללא הגברת סיכון לשגשוג יתר של רירית הרחם או השתנות ממארת. המינון המופחת, עשוי להקטין את הסיכון לשד כתוצאה מפעילות המרכיב הפרוגסטני שבטיפול.
6. הפרוגסטנים שונים באופיים ומראים פעילות המשתנה בהתאם לרקמה. אפשרי, שפרוגסטנים שונים, יראו הפחתה בסיכון לשד.
7. הגבלת הפעילות הפרוגסטנית לאיבר המטרה, רירית הרחם, ע"י טיפול בהתקן תוך רחמי המשחרר פרוגסטין (IUS) או בטיפול תוך לדני המעלה את ריכוז הפרוגסטין ברירית הרחם (First path effect) וע"י כך מפחית את ההשפעה הסיסטמית של ההורמון.
8. לא כל תסמיני גיל המעבר מופיעים בו זמנית. כידוע, בעוד התסמינים הוואזומוטורים הם מוקדמים ובחלק מהנשים מופיעים עוד לפני הפסקת הווסת, הרי שיושב לדני, עקצוץ בפות וכאב במגע מיני (תסמינים אורוגניטלים) נוטים להופיע בשלבים מאוחרים יחסית של גיל המעבר. במקרים אלה אפשרי מתן טיפול באסטרוגן מקומי, לדני, במקום טיפול סיסטמי.

אפשרויות הטיפול התרופתי בתסמיני גיל המעבר

גורמים רבים משפיעים על תוצאות הטיפול ההורמונלי. ראינו, שקיים הבדל משמעותי בין טיפול באסטרוגן בלבד לעומת טיפול משולב באסטרוגן ופרוגסטין. מתן טיפול טרנסדרמלי משפיע בשונה מטיפול פומי וקיימת אפשרות לטיפול מקומי במקום בטיפול סיסטמי, לדוגמא בתסמינים אורוגניטלים. בנוסף, מינון המרכיב האסטרוגני והפרוגסטני והיחס ביניהם, צורות טיפול אחרות כגון: טיפול בפרוגסטין תוך רחמי

(IUS) או תוך לדני וסוג הפרוגסטין או האסטרוגן, כולם משפיעים משמעותית על היחס תועלת/סיכון שבטיפול.

בשנים האחרונות, מינון האסטרוגן שבטיפול ההורמונלי נמצא בירידה מתמדת. בעוד שבעבר היה מקובל טיפול פומי ב-CEE 1.25 מ"ג או אסטרדיל 2-4 מ"ג, הרי שהמינון המקובל כיום הוא של 0.3 - 0.625 מ"ג ו-1 מ"ג בהתאמה. גם בטיפול הטרנסדרמלי קיימת העדפה לטיפול במינון הנמוך יותר של 25-50 מיק"ג ליממה במדבקה ו-1.25 מ"ג של הג'ל. בד בבד, חלה הפחתה יחסית של מינון הפרוגסטין, למשל: הפחתה במינון ה- NETA מ 1 מ"ג ל-0.5 מ"ג ובעתיד הקרוב ל-0.25 מ"ג. מובן שכל הפחתה כזו מוגבלת מעיקרה לנוכח העובדה שהפחתת מינון גוררת התחדשות מסוימת של התסמינים. כבר כיום, מציינות חלק מהמטופלות את הופעת גלי חום קלים במשך היממה, תוך טיפול בשילוב של אסטרדיל 1 מ"ג/ג NETA 0.5 מ"ג. לגבי צורת טיפול אחרת שנוסדה בעבר, המחזור הארוך (Long cycle), עדיין לא נאמדה המילה האחרונה. אומנם, מחקר מבוקר בסקנדינביה הופסק טרם זמנו עקב עלייה בסיכון לממאירות של רירית הרחם. אולם, יתכן שיחס שונה במינוני האסטרוגן והפרוגסטין עשוי להיות בעל פרופיל תועלת/סיכון טוב יותר. אמצעים טכנולוגיים נוספים הקיימים לעזרת הרופא כיום, עשויים להוביל לפרוטוקולי טיפולי בטוח יותר, למשל: סוגר אגן לביקורת עובי רירית הרחם או דגימת רירית הרחם בעזרת פיפל, הניתנת לביצוע במרפאת הרופא ללא צורך בהרדמה כללית. טיפול בפרוגסטין תוך רחמי (IUS) או תוך נרתיקי, מאפשר מינון נמוך יותר והפחתה בהשפעה הסיסטמית של הפרוגסטין כתוצאה מקרבה גבוהה יותר של הפרוגסטין לאיבר המטרה, רירית הרחם והפעלת מנגנון של First path effect. כפי שכבר ציינתי, הפחתת מינון הפרוגסטין ביחס לאסטרוגן, מאפשרת שיפור משמעותי ביחס תועלת/סיכון של הטיפול.

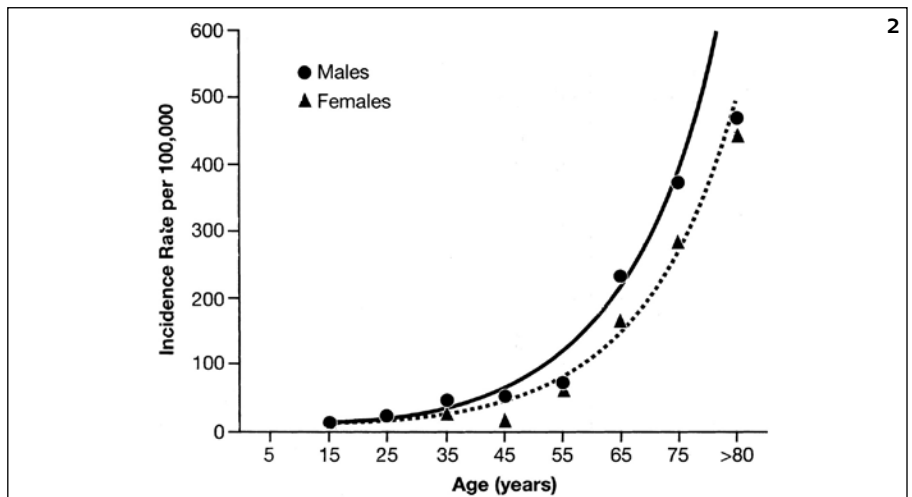
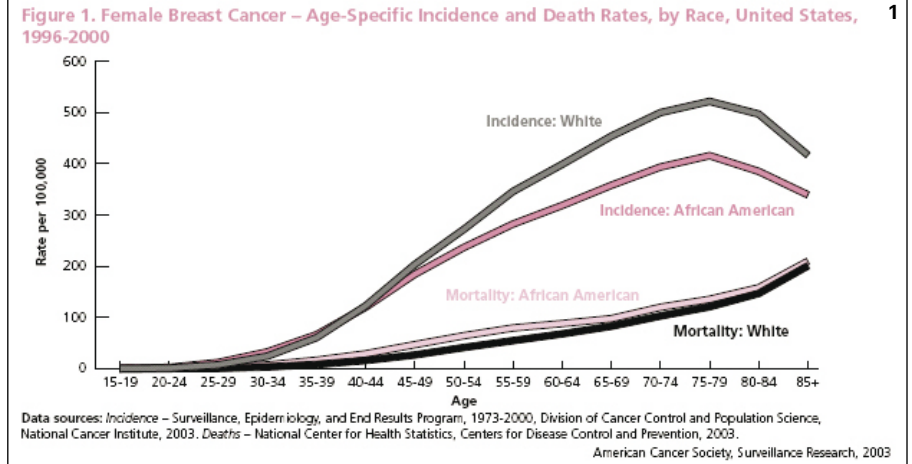
לא כל האסטרוגנים והפרוגסטנים זהים זה לזה. בפועל, קיימים רק 2 סוגי אסטרוגן הניתנים באופן סיסטמי, ה-CEE ואסטרדיל (E2). סוג נוסף, אסטרדיל (E3) ניתן רק כטיפול תוך נרתיקי. אין עבודות רבות העומדות על ההבדל בין ה-CEE לאסטרדיל. ה-CEE שמקורו בשתן של סוסות, מכיל מספר רב של תרכובות אסטרוגניות. לחלקן, יש המייחסים תכונה של SERM. האסטרדיל, זהה לחלוטין לסטראיד הטבעי המיוצר בשחלה. הפרוגסטנים שונים זה מזה במקורם הבייוכימי, מאסטרן, גונאן, פרנגאן ו-19 נור-פרוגסטרוגן. היקף פעילותם ההורמונלי קשור במוצאם. הם מראים קרוס-ריאקטיביות עם קולטנים סטראואידליים אחרים; הקולטן האנדרוגני, האסטרוגני והמיניאלקורטיקואידי. חלק מהשפעתם מתבצע

באמצעות מנגנון שאינו גנומי, קרי: לא דרך הקולטן התוך גרעיני. לכן, לא מפתיע שמעבר להשפעתם הפרוגסטטית על הבשלת רירית הרחם, הם מראים מגוון פעילויות היכול לשמש להשגת יעדים הנגזרים מצורכי המטופלת. בעוד שהפרוגסטנים בעבר (עד לדור השני) היו בעלי השפעה אנדרוגנית משמעותית, גרמו להפרעה בשומני הדם וכתוצאה מכך להפחתה של האפקט הקרדיופרוטקטיבי, הרי שמרבית הפרוגסטנים מהדור השלישי והרביעי חופשיים לחלוטין מאפקט אנדרוגני זה. מאידך, בגלולה למניעת הריון המכילה פרוגסטנים מהדור השלישי, בעלי פעילות אסטרוגנית מסוימת, נצפתה עלייה בשיעור האירועים הטרומבואמבוליים. השפעה שלילית זו ניתנת לתיקון ע"י הפחתת מינון האסטרוגן שבגלולה. דוגמא לשוני ביחס תועלת/סיכון בטיפולים הורמונליים שונים בגיל המעבר ניתנת לבחינה במחקר Million women study. במחקר זה, שנערך בקרב כמיליון נשים, למרות חסרונותיו כמחקר רטרוספקטיבי על מרשמי תרופה, לא נצפתה עלייה בסיכון לממאירות של רירית הרחם בנשים המטופלות באסטרוגן בשילוב עם פרוגסטין לעומת עלייה צפויה בטיפול באסטרוגן בלבד בנשים עם רחם. מאידך, שיעורי הסיכון לסרטן השד היו גבוהים בנשים בטיפול המשולב לעומת הנשים שטופלו באסטרוגן בלבד. בנשים שטופלו בטיבולון, סטראיד בעל תכונה המשלבת פעילות אסטרוגנית, פרוגסטנית ואנדרוגנית, תוספת הסיכון לשד הייתה קטנה מאשר בטיפול אסטרוגני-פרוגסטני משולב, אולם, הסיכון לממאירות רירית הרחם היה גבוה יחסית. מנתונים אלה אפשר להסיק ששילוב הורמונלי בעל תכונה דומיננטית אסטרוגנית יראה שיפור בפרוגנוזה בשד ומאידך יגביר את הסיכון לרירית הרחם.

סיכום: "תפירה אישית" של הטיפול ההורמונלי בגיל המעבר

אפשר לסכם ולומר, כי הטיפול ההורמונלי מלווה בסיכון מסוים. סיכון זה מתמצה בעיקר בעלייה בסיכון לשבץ מוחי ולאירוע טרומבואמבולי. סיכון זה עולה משמעותית, אקספוננציאלית, עם הגיל ותלוי במינון האסטרוגן והפרוגסטין. הפחתת מינון האסטרוגן, מתן טיפול טרנסדרמלי והתמקדות בטיפול בקבוצת גיל המעבר הצעירה יותר, משפיעים משמעותית על היחס תועלת/סיכון שבטיפול. הקבוצה הצעירה יותר, גילאי 45-60, הינה גם הקבוצה שבה תסמיני גיל המעבר שכיחים יותר, הקבוצה שתראה תועלת מרבית במניעת מחלת לב איסכמית וכן במניעת הופעת אוסטיאופורוזיס כתוצאה מעצירת התהליך האוסטיאוקלסטי המואץ, הנובע מידידה בייצור האסטרוגן בשחלה. בכל גיל וגיל, בנשים לאחר כריתת רחם, מתן טיפול הורמונלי יראה יחס תועלת/סיכון טוב יותר כתוצאה מהיעדר צורך

הסיכון לסרטן שד (1) ואירועים טרומבואמבוליים (2) בהתאם לגיל



מאפייני "תפירת הטיפול" ההורמונלי בגיל המעבר:

- מאפיינים פרטניים של כל אישה ואישה (גנטי ומחלות רקע)
- גיל המסופלות, כרונולוגי וביוֹלוגי. השוני בצרכים בקבוצות גיל שונות
- חלון ההזדמנויות - קבוצת הגיל הצעירה, 45-60 שנה
- טיב המרכיב האסטרוגני, אסטרדיול לעומת CEE
- טיב המרכיב הפרוגסטין
- טיפול במרכיב המשלב תכונות אסטרוגניות ופרוגסטיניות גם יחד - טיבולון
- הטיפול בנשים ללא רחם
- הטיפול ב-SERM
- מינון הטיפול האסטרוגני ופרוגסטין והיחס ביניהם, טיפול במחזור ארוך
- הערכת האפקט האנדרוגני, יתרונות מול חסרונות
- צורת מתן הטיפול, אנטרלי, טרנסדערמלי, תוך רחמי
- משך שנות הטיפול

.....(רשימת מקורות)

בהוספת פרוגסטין. הסיכון לשד בנשים ללא רחם נמוך גם לאחר שנות טיפול רבות. באשר לשד, עלייה משמעותית בסיכון, בנשים המטופלות בטיפול המשלב אסטרוגן ופרוגסטין, מופיעה רק בשנה הרביעית לטיפול. עלייה זו מוגבלת יחסית ואינה שונה בהרבה מתוספת הסיכון המאפיינת נשים עם גיל התחלת וסת מוקדם, גיל הפסקת וסת מאוחר או לידת ילד ראשון לאחר גיל 30. מכל מקום, יתכן שטיפול בפרוגסטין אחרים מאלו שנבדקו עד כה, הפחתת מינון האסטרוגן, הפחתת מינון הפרוגסטין או מעבר לטיפול בפרוגסטין מקומי, תוך רחמי או תוך נרתיקי יוכחו בעתיד כבעלי יחס תועלת/סיכון טוב עוד יותר. מגוון גדול של תסמינים ותהליכים ניווניים מאפיין את גיל המעבר. הפרוגסטינים המרוכבים העומדים לרשותנו כבר היום ואשר סביר להניח שמספרם יגדל בעתיד, מאפשרים התאמה טובה יותר לצורכי המטופלת. למשל: השפעה מועילה יותר על שומני הדם בפרוגסטינים נעודי מרכיב אנדרוגני מהזדמנויות לשפר את הליכוד; פרוגסטין המסייע יותר במניעת אוסטיאופורוזיס לעומת אחר המראה השפעה אנטי-היפרטנסיבית.

בשנים האחרונות, עם התמתנות השפעת פרסומו של מחקר ה-WHI והערכה מאוזנת של המידע הרב שהצטבר במהלך שנות מחקר רבות, ניכרת התאוששות בשיעור הנשים המטופלות. הגישה נעשית רציונאלית ומתבססת על עובדות, הערכה מציאותית של היחס תועלת/סיכון כלפי כל מטופלת בפני עצמה, התחשבות במשך התקופה שחלפה ממועד הווסת האחרון, משך הטיפול, צורת הטיפול ומאפייני המרכיבים האסטרוגני והפרוגסטין הכלולים בטיפול. גישה טיפולית זו, המורכבת יותר והשמה לנגד עיניה את הצרכים והמאפיינים של כל מטופלת ומטופלת מכונה "תפירה אישית של הטיפול ההורמונלי".

העתיד יראה ביתר בהירות את כוחו של הטיפול ההורמונלי בשיפור התפקוד הקוגניטיבי והזיכרון, שיפור מראה העור והשיער והשפעתו על הסחוס. במידה ותוכח תועלת ברורה גם במדדים אלו, אין ספק שכדאיות הטיפול ההורמונלי בשיפור איכות החיים, תעלה עוד יותר.

ד"ר מיכאל הירש, אחראי מרפאת גיל המעבר, ביה"ח לנשים ע"ש הלן שניידר, מרכז רפואי רבין. חבר ועד האגודה הישראלית לגיל המעבר

1. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study

Lancet 362, 2003, 419-427

2. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 365, 2005, 543-1551

3. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA 273, 1995

4. Relative Risk of CHD: Nurses' Health Study. Grodstein F, et al. Ann Intern Med. 2000,133, 933-41

5. WHI CEE-Alone Results. Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA. 2004, 291,1701-12

6. WHI CEE/MPA Results. Writing Group for the WHI Investigators. JAMA. 2002, 288, 321-33.

7. Heart Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)I. Hulley et al. JAMA 1998, 280, 605-13.

8. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. Richard H. White, Circulation. 2003, 107, I-4



תפקוד מיני וגיל המעבר

הירידה בתפקוד המיני בגיל המעבר נגרמת כתוצאה משינויים פיזיולוגיים ופסיכולוגיים. כתבה זו סוקרת את הגורמים לכך וממליצה על דרכי טיפול

גילה בחור, ד"ר גדעון קופרניק

התפקוד המיני של האישה הוא רב-מימדי ומושפע מגורמים פיזיולוגיים, פתולוגיים, פסיכולוגיים, התנהגותיים וחברתיים. מבחינה פיזיולוגית יש שלושה תנאים קריטיים לתפקוד מיני תקין: מערכת הורמוני מין, מערכת עצבים סומאטית ואוטונומית, וזרימת דם לאזור הגניטלי (NAPPI 2005). באבחון הפרעה בתפקוד המיני אצל האישה מתייחסים לארבעה תחומים: תשוקה, עוררות, אורגזמה וכאב. כל אלה גורמים למתח אישי רב עם השפעה משמעותית על איכות החיים ועל היחסים הבין אישיים (Basson R, Berman 2000; J, Burnett).

השינויים

עם העלייה בגיל קיימת ירידה בתפקוד המיני, הכוללת ירידה בתכיפות יחסי המין, ברמת העניין המיני וביכולת להגיע לאורגזמה (Dennerstein 2003). שני שינויים פיזיולוגיים מופיעים אצל האישה המתבגרת: ירידה בייצור ובקצב שחרור חומרי הסיכה הנרתיקיים ובמקביל ירידה

באלסטיות ובעובי אפיתל הנרתיק. אלה מובילים לדיספראוניה, לתחושת יובש, לצריבה ולשריפה ולעיתים דמם לאחר קיום יחסי מין (Dennerstein 2007; Dudley Burger 2001; Graziottin A. 2007). גורמים שונים משפיעים על התפקוד המיני אצל האישה המתבגרת: המנופאזה עצמה, ההזדקנות והשינויים הפסיכולוגיים המתרחשים אצל האישה באמצע החיים. נמצא, שהירידה בפעילות המינית בגיל זה מושפעת בעיקר מהתרבות וההתייחסות חברתית ופחות מפיזיולוגיה - כלומר, משינויים הורמונליים. נמצאה עדות לכך שקיימת השפעה ניכרת יותר לגורמים פסיכוסוציאליים כמו מצב משפחתי (כולל בן-זוג חדש), רגשות כלפי בן הזוג והתפקוד המיני של בן הזוג (Avis Stellato 2000; Castelo- 2003; Branco Blumel 2003). גורמים לא הורמונליים נוספים שנמצאו קשורים עם הירידה בתפקוד המיני הם עישון (AVIS 2000), דיכאון (Borissova 2001; Kovatcheva 2001), סטרס (Dennerstein Lehert 2004) מעמד חברתי ורמת השכלה. במספר מחקרים מופיעה המסקנה שהגורמים המשפיעים ביותר על חיי המין של הנשים המבוגרות הם

נוכחות בן זוג, חוזק היחסים ביניהם ובריאותו של בן הזוג. למצב הבריאות הכללי, רמת ההשכלה, התעסוקה, גורמי הלחץ והגישה למנופאזה השפעה על התפקוד המיני.

צריך לזכור, שהסימפטומים האופייניים למנופאזה כמו סימפטומים סומאטיים וגלי חום או הזעה קרה נמצאו קשורים לקשיים ביחסי מין, בעוד סימפטומים פסיכולוגיים, חיים מלאי סטרס, עלייה בגיל ועישון נמצאו קשורים לירידה בחיי המין. ישנם ממצאים שתומכים במתן פתרונות רפואיים כמו טיפולים ישירים לבעיית יובש נרתיקי. כמו כן, יש לזהות סימפטומים גופניים המקשים על קיום יחסי מין, לחקור את הגורמים הפסיכולוגיים הקיימים מאחורי ירידה בתפקוד המיני ולברר את התפקוד של בן-הזוג האינטימי (Mishra Kuh 2006; Graziottin A. 2007).

חשוב לציין, שמספר מחקרים הגיעו למסקנה שגנשים מדווחות על חשק מיני נמוך הרבה יותר מגברים וכן שקשה למצוא קשר בין התחושה הסוביקטיבית של האישה לגבי העוררות המינית שלה לבין דיווחים קליניים המעידים על גורש

דם גניטאלי בתגובה לגירוי מיני (Basson R, 2005).
(Brotto L, Laan).

על מנת להבין את הממצאים האלה, הגדר מחדש צוות מומחים את התגובה המינית הנשית כמודל מעגלי שאינו מבוסס על תשוקה אירוטית כגורם המוטיבציה לחוויה המינית, אלא שהרצון לאינטימיות וקירבה יוצרים את המוטיבציה של האישה לחפש את קירבת הגבר. באופן מעשי, ומתוך הניסיון הקליני שלנו, נשים רבות מדווחות על היעדר חשק מיני, אבל הן מתארות רצון להתקרב אל בן זוגן. התשוקה המינית מורגשת רק בשלבים יותר מתקדמים, לפעמים תוך כדי העוררות המינית הפיזיולוגית ולעיתים אף אחריה (Basson R, Brotto L, Laan 2005).

הבעיה היא שברוב מחקרים מתייחסים לפעילות מינית כאל Intercourse, כלומר יחסי מין עם כניסה של הפין לנרתיק. הניסיון הקליני שלנו מעיד שחלק מהזוגות בגיל המעבר שאינם מקיימים יחסי מין פנימיים, אינם מוותרים על הפעילות המינית, ונהנים מפעילות מינית חיצונית (Outercourse) הכוללת גירוי ידני ואוראלי ואחרים מדווחים על אוננות כפעילות מינית. מחקרים שאינם מתייחסים להיבטים אלה עלולים לקבל דיווח חלקי על הפעילות המינית האמיתית לאותו גיל.

לאחרונה, נערכו שני מחקרים בארה"ב שבדקו פעילויות מיניות נוספות מעבר ל-Intercourse. בסקר שנערך בארה"ב בקרב 3,005 גברים ונשים בגיל 57-85 (1,550 נשים ו-1,455 גברים) דיווחו 73 אחוז מבני 57-64, 53 אחוז מבני 65-74 ו-26 אחוז מבני 75-85 על פעילות מינית. המיוחד במחקר זה הוא שהם נשאלו על קיום יחסי מין נרתיקי וגם על השתתפות במגע אוראלי¹². בנוסף, במחקר פיילוט בו השתתפו 50 תושבי ניו-יורק בגיל 75-87, דיווחו 41 אחוז מהגברים שהם עדיין פעילים מינית, בעיקר פעילות Intercourse. רק 18 אחוז מהנשים בגיל זה היו פעילות מינית ורובן דיווחו על אוננות (Smith 2007).

החלק ההורמונלי של התפקוד המיני

אנדרוגנים (כמו טסטוסטרון) ואסטרוגנים אחראים על שתי הרמות של התפקוד המיני: הרמה התחתונה כוללת את האנטומיה והפיזיולוגיה של איברי המין – צוואר הרחם, הבלוטות הפרי-אורטרליות, הדגדגן, הנרתיק, השפתיים הפנימיות והחיצוניות.

הרמה העליונה כוללת את התשוקה, מצב הרוח והתרגום של הגירויים המיניים. לאסטרוגנים תפקיד מפתח בתחזוקת הפעילות הפיזיולוגית של אזור הגניטליה והאזורים הרלוונטיים במערכת העצבים המרכזית. לאנדרוגנים תפקיד בשמירת הרגישות (sensitivity) של הגניטליה ושל המערכת הלימבית, שם הגירוי מתורגם לתחושה.

גירוי שמתורגם ע"י האישה כגירוי אירוטי מביא

לגודש בכלי הדם הגניטאליים תוך מספר שניות. משתחררים חומרים חוואקטיבים כמו NO (nitric oxide) VIP-1 (Vaso Intestinal Polypeptide) – מעצבים סימפטיים ופרסימפטיים, שגורמים להרחבת כלי דם. משתחרר גם אצטילכולין שכולל כוח נור-אדרנרגי של כלי הדם וע"י כך מאפשר הפרשת NO אנדותלילי. בנרתיק גורם התהליך להרפיית שרירים חלקים שמאפשרת הרחבת הנרתיק והרחבת עורקים באזור שגורמת להפרשת חומרי סיכה.

תפקיד הורמוני המין בתפקוד המיני אצל האישה מורכב. הקשר בין החסר האסטרונגי למצב הנרתיק ברור ותואר בנפרד בפרק על בריאות הנרתיק בגליון זה. ידוע, כי השינויים באפיתל הנרתיק במנופאזה גורמים יובש, צריכה, הקטנת העובי, ירידה ברמת הקולגן והיצרות מכאנית וקשורים לירידה ברמת האסטרונג. כל השינויים האלה משתפרים באופן משמעותי ע"י טיפול אסטרונגי סיסטמי או מקומי. אולם מדידת הגודש הנרתיקי תוך גירוי אירוטי לנשים מנופאוזליות הראה תגובה זהה לנשים פרה-מנופאוזליות. גם מדידת נפח הקליטוריס וריומת הדם בתגובה לגירוי אירוטי נמצאה זהה. כלומר חסר אסטרונגי אינו מתבטא בהכרח בירידה בסיכה המקומית (lubrication), זאת בתנאי שניתן גירוי מספיק (Menopause 2004). יש לזכור שלאסטרונגן או לחסרונו תפקיד בלתי ישיר בתפקוד המיני, בהיותו אחראי לסימפטומים אופייניים כגון הפרעות שינה, גלי החום ויובש נרתיקי.

הוכחות בלתי ישירות מדגימות קשר בין טסטוסטרון ודופאמין לבין התגובה המינית באישה. הקטנת ייצור הטסטוסטרון בנשים, כפי שנמצא במחלות אדנל, אחרי כריתת שחלות, או אפילו במהלך הזדקנות רגילה, מלווה בירידה בגירוי ובתגובה המינית. מתן מבוקר של טסטוסטרון יכול לשפר משמעותית את התפקוד ללא תופעות לוואי משמעותיות. למרות זאת, לא נמצאה התאמה בין רמות הטסטוסטרון בסרום לבין המצב הקליני או למעקב במהלך הטיפול (J Clin Endocrinol Metab 2005). לכן, אין הרמות בסרום יכולות לשמש כמדד לצורך בטיפול או לתגובה לטיפול ואין ידע על תחום הערכים הנורמלי של טסטוסטרון באישה. ההסבר לתופעה הוא השוני העצום בין הנשים המטופלות או החשובות של רמת טסטוסטרון תוך תאית ולא בפלסמה (N Engl J Med 2006).

בספרות מוזכר כבר מזה מספר שנים קיום מצב קליני באישה בשם Androgen deficiency syndrome. המצב מתאר מספר סימפטומים: ירידה בליבידו ובתגובה המינית, עייפות מתמשכת לא מוסברת, ירידה ב"אנרגיה" הכללית, ירידה במוטיבציה וירידה ב-"General well being". יש המוסיפים גם תגובה לא מספקת של שינוי הסימפטומים של מנופאזה בתגובה לטיפול באסטרונג וכן תגובה לא מספקת במודי איכות העצם לטיפול אסטרונגי סטנדרטי. הסינדרום נמצא בשכיחות גדולה אצל

נשים שעברו מנופאזה כירורגית ומאובחן ע"י נוכחות הסימפטומים והתגובה לטיפול בתכשירי טסטוסטרון, ולא לפי רמות הטסטוסטרון בסרום. במחקרים רבים נמצאה ירידה של עד 50 אחוז ברמת הטסטוסטרון לאחר כריתת השחלות. זו הסיבה שרוב המחקרים שבדקו את ההשפעה של מתן תכשיר טסטוסטרון על פרמטרים שונים בתפקוד המיני עסקו בנשים לאחר כריתת שחלות. צריך לזכור שלטסטוסטרון 3 פעולות ביולוגיות:

1. פעילות על הרצפטור לאנדרונגן.
 2. שינוי ריכוז ה-SHBG והגדלת כמות הורמוני המין החופשיים.
 3. תפקיד כחומר גלם ליצור אסטרונג ע"י ארומטיזציה של מולקולת הטסטוסטרון.
- דוגמא למורכבות זו היא הריכוז הגבוה של רצפטורים לטסטוסטרון במוח באזור שעשיר באנדים ארומז.

מאז שנת 2000, אז דיווחה Shifren ב-New Eng J Med על שיפור משמעותי בתפקוד המיני אצל נשים לאחר כריתת שחלות שטופלו בטסטוסטרון כאשר הגיעו לרמות סופרא-פיזיולוגיות בטיפול דרך העור, התפרסמו מספר רב של עבודות שאישרו את התוצאות האלה.

ב-2005 דווח בספרית Cochrane סיכום שכלל 33 מחקרים שנערכו עד 2003, שטען שטיפול בתכשירי טסטוסטרון הביא לעלייה משמעותית של כ-30-40 אחוז בפעילות המינית, בשביעות רצון מינית, בהנאה, בנפשויות מיניות, באורגזמה, בליבידו ובתגובתיות בפעילות המינית. מאז, התפרסמו מחקרים רבים אחרים שהביאו את האגודה האמריקאית למנופאזה לפרסם נייר עמדה בנושא התפקוד המיני במנופאזה, שמצביע על שיפור משמעותי בפרמטרים שונים של התפקוד המיני עם טיפול בטסטוסטרון.

סוזן דיויס (Menopause 2006 13(3):387-96) הראתה במחקר RCT שנשים שטופלו בטסטוסטרון לאחר כריתת שחלות נהנו משיפור משמעותי בריגוש, באורגזמה, בהתעניינות המינית, בתגובתיות וגם חוו עלייה בהערכה עצמית וירידה במתח.

נמצא גם "חלון טיפולי" בזמן: לאחר 4.5 שעות ממתן התכשיר נמצאה רמת השיא של טסטוסטרון בפלסמה שהתאימה בזמן לעלייה בזרימת הדם הווגינלית ולמקסימום התגובה לגירוי אירוטי (Tuiten et al 2000).

ההמלצות של כל המחברים הן לתת את הטיפול דרך העור, לחכות 6-8 שבועות לתגובה ולטפל בתכשיר אסטרונגי לפני תוספת הטסטוסטרון. מומלץ לתת גם את התכשיר האסטרונגי דרך העור כדי למנוע עלייה ב-SHBG שמתרחשת בטיפול דרך הפה ומקטינה את הטסטוסטרון החופשי.

למרות המלצות אלה, דיווחה סוזן דיויס ב-2006 במחקר ה-Aphrodite על הצלחה משמעותית

בשיפור התפקוד המיני ע"י מתן טסטוסטרון ללא הכנה ע"י מתן אסטרוגן קודם.

בכל המחקרים דווח על סיכון נמוך לתופעות לוואי כמו ויריליזציה. בטיפול דרך העור לא נמצא שינוי בשומני הדרם ולא נמצא קשר לסרטן השד.

קיימים מחקרים נוספים רבים שאישרו את התועלת במתן טסטוסטרון לנשים לאחר כריתת שחלות ומספר קטן של מחקרים על נשים שנכנסו למנופאוזה פיזיולוגית. גם שם נרשמה תגובה טובה אולם באחוז קטן יותר של המטופלות.

בארץ קיימים מספר תכשירי טסטוסטרון הניתנים דרך העור וגם דרך הפה. אין התוויה לשימוש בנשים והמרשם דורש טופס 29. המינון הוא כ-1/7 לערך מהמינון המומלץ לגבר. באנגליה, למשל, אחד התכשירים הפופולאריים לטיפול בנשים בגיל המעבר הוא pellet, המכיל אסטרוגן וטסטוסטרון, שמוחזר לתוך העור לתקופה של 6 חודשים.

מניסיונו של המחבר, ההצלחה בטיפול בטסטוסטרון קשורה לסיבה להפרעה בתפקוד המיני. אם הסיבה היא הורמונלית, אזי הטיפול יעיל ביותר וללא תופעות לוואי. אם הסיבה היא אחרת, הסיכוי להצלחה נמוך. מומלץ, כמובן, לעשות אבחון פסיכולוגי-סקסולוגי-זוגי על מנת לשלול התערבות של גורמים נוספים ולשלכ טיפול מיני-זוגי בטיפול התרופתי, לפי הצורך.

הערכת ההצלחה אינה רק בשיפור התפקוד המיני אלא גם בשיפור הרגשת ה"אנרגיה" וההרגשה הכללית. צריך לזכור, שטסטוסטרון הוא כמובן הורמון אנבולי וגם במינונים נמוכים בשימוש הקליני יש תגובה משמעותית בשיפור צפיפות העצם ובמסת השריר.

לאור כמות הדיווחים על ההשפעה החיובית למתן טסטוסטרון לנשים לאחר כריתת שחלות, מומלץ להסביר לנשים שעברו כריתת שחלות ולהציע להן טיפול בטסטוסטרון. אין סיבה למנוע מהן את התופעות הקשות שנובעות מניתוח זה. ההצלחה יכולה להיות משמעותית וכמעט ללא תופעות לוואי.

התפקוד המיני של הגבר

אחת האפשרויות להסביר את הממצאים המראים קשר בין התפקוד המיני של האישה במנופאוזה לבין מהות הקשר שלה עם בן זוגה ומצבו הבריאותי-מיני, היא באמצעות סדרת מחקרים שפורסמה לאחרונה על הקשר בין התפקוד המיני של הגבר לתפקודה המיני של בת (Cayan et al 2005; Goldstein et al 2005; Fisher et al 2005; Fisher et al 2006). במחקרים אלה נמצאה ירידה מובהקת בתפקוד המיני של בנות הזוג של גברים עם בעיית זקפה. הנשים דיווחו על חשק מיני מופחת, כאבים ביחסי מין וקושי להגיע לאורגזמה. לאחר שהגברים עברו טיפול לשיפור התפקוד הזקפתי שלהם, חלה הטבה מובהקת בתפקוד המיני של בנות הזוג, למרות שהן עצמן לא נכחו בטיפול המיני. אם ניקח

בחשבון שאחוז הגברים בגיל 40-70 המתלוננים על הפרעה בזקפה הוא כ-52 אחוז והשיעור עולה עם הגיל, הרי שיש לצפות לכך שנשים במנופאוזה יהיו חשופות להשפעה השלילית על תפקודן המיני. מכאן, שאחת השאלות המשמעותיות ביותר בעת אבחון התפקוד המיני של האישה במנופאוזה היא לברר את התפקוד המיני של בן זוגה.

תיאור מקרה: זוג נשוי בני 60 הגיע למרפאה. האישה התלוננה על דיספרוניה. לאחר אבחון קצר במרפאתנו, מצאנו שהגבר סובל מקשיים בהשגת זקפה. לכן, בכל פעם שקיימת זקפה, האישה ממחרת להציע לו יחסי מין פנימיים (Intercourse), מבלי להתייחס לרמת העוררות המינית שלה ולמידת הלחות בנרתיק. החיכוך בנרתיק לא מגורה ללא סיכון מספק, היה אחד הגורמים להופעת הכאב. הטיפול בווג כלל טיפול בגבר בחוסמי פוספודיאסטרא 5 לשיפור הזקפה ובמקביל הם קיבלו הדרכה לעבור ליחסי מין חיצוניים (Outercourse) בכל פעם שבה האישה לא הייתה ברמת עוררות מספקת.

מדוע הפעילות המינית חשובה?

הפעילות המינית מאפשרת הזדמנות למגע אינטימי חשוב, מעבר למגע המתקיים בין איברי המין. לקרבה הגופנית יש השפעה מרגיעה, פיזית ונפשית, המפחיתה מתח וכאבים. היכולת לגרום עונג לבן/בת הזוג מעלה את הביטחון העצמי ואת תחושת הערך האישי ומאפשרת לאישה בגיל המעבר לחוש כוח וחיוניות. הניסיון הקליני במרפאה הסקסולוגית מראה שזוגות הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני מפסיקים לגעת אחד בשני, סובלים משיעורים גבוהים יותר של חרדה ודיכאון ונאלצים להתמודד עם בעיות זוגיות קשות.

מהי מיניות?

מיניות היא חלק בלתי נפרד מהזהות האישית של האדם. בעבר, המיקוד במיניות הושם על פוריות ורבייה. גם כיום מתייחסים מחקרים מדעיים רבים לגורמים הפיזיולוגיים, תוך התעלמות מהגורמים הפסיכו-סוציאליים. אמנם, הדהף המיני עתיק יומין כגיל האנושות בעולם ונחוץ להתרבות, אולם מיניות איננה מושפעת רק מהתפקוד הפיזיולוגי ואיננה מורכבת רק מסך יחסי המין שאדם משתתף בהם. המיניות מורכבת גם מהאופן שבו אנחנו תופסים את עצמנו וגופינו וקשורה להשפעות חברתיות ותרבותיות. הארכת החיים והשימוש באמצעי מניעה גרמו לכך שמרכיב הרבייה של המיניות נעשה פחות חשוב. איכות חיי המין, תקשורת מינית, תשוקה ומערכת יחסים הפכו לחלק משמעותי יותר בהתנהגות המינית. אנשים רבים מצפים לשביעות רצון וסיפוק מחיי המין שלהם. לא מדובר רק ביצירת זקפה, רטיבות והגעה לאורגזמה, אלא גם בבניית יחסי אימון ובטחון,

בתקשורת ופתיחות המשולבים במשיכה אירוטית ותשוקה כלפי פרטנר מסוים.

לכן, ההגדרה של אי-תפקוד מיני אינה יכולה להצטמצם לאבחון וטיפול סומאטי בלבד ויש לשקול גם היבטים קוגניטיביים, נפשיים וחוגיים. הטיפול בהם מחייב מציאת דרכים חדשות ומשמעויות חדשות למיניות ולזוגיות, תוך התחשבות במגבלות הנצורות בגלל השינויים של גיל המעבר.

הירידה בתפקוד המיני דורשת לעזור לבני הזוג למצוא דרכים חדשות לעוררות וגירוי ולעיתים לקבל את העובדה שיחסי המין לא יסתיימו תמיד באורגזמה. נשים בגיל המעבר ובני זוגן זקוקים לאיש מקצוע שיעזור לגשר על קשיי תקשורת מינית ולשוחח בפתיחות על נושאים אינטימיים.

כיצד לשוחח עם המטופלים שלכם על מיניות?

שיחה על תפקוד מיני יכולה לשפר את איכות החיים של האישה ובן זוגה. אם לא עשיתם זאת עד היום, תוכלו להיעזר בגישה המוצעת להלן (ברונר, 2001, הרפואה).

קיימות שתי גישות לעודד את המטופלים לשוחח על הפרעה בתפקוד המיני: הגישה הסמויה/פסיבית והגישה הישירה. הגישה הפסיבית מציעה לפזר במרפאה או בחדר ההמתנה חומרי הסברה על תפקוד מיני. מדובר בעלונים המכילים מידע על תפקוד מיני וגיל המעבר ועל שיטות טיפול. הימצאות חומר הסברה זה רומזת לנשים שניתן לשוחח עם הצוות במרפאה על הנושא.

הגישה הישירה מציעה לשוחח ישירות עם המטופלת, תוך איסוף ההיסטוריה הרפואית או בשעת ביקור חוזר במרפאה. ניתן לברר כיצד משפיע גיל המעבר על החיים האינטימיים שלה. שימוש במשפטים כלליים יכול להקל על השיחה. למשל, "...אולי אינך מודעת לכך, אבל נשים במנופאוזה מגלות שזה משפיע על חיי המין שלהן. אם תרגישי שינוי דוחי לי, מאחר והיום ניתן לטפל בבעיות אלו..." או "...נשים רבות אחרי כריתת רחם ושחלות מביעות דאגה לגבי יכולתן האינטימית. אם תרצי, נוכל לשוחח על כך..."

נסו לנקוט בגישה לא שיפוטית והשתמשו בשפה פשוטה ולא במינוחים רפואיים.

כשהבעיה מורכבת, ספרו למטופלות שהינכם מעוניינים להפנות אותן למומחים בטיפול מיני.

גילה ברונר, סקסולוגית מוסמכת, מנהלת השרות הסקסולוגי, המרכז לרפואה מינית, מחלקה אורולוגית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר ויו"ר איט"ם (הארגון הישראלי לטיפול מיני) וד"ר גדעון קופרניק, מומחה למיילדות וגינקולוגיה, מרכז רפואי קפלן, רחובות ומרפאת רמת מרפא "אסותא השלום". סגן יו"ר האגודה לגיל המעבר