

# سن اليأس والعلاج بالهرمونات البديلة في عام 2024: معالجة النقاشات الرئيسية - ورقة بيضاء من الجمعية الدولية لسن اليأس

## تمت ترجمة هذه الورقة البيضاء بواسطة - البروفيسور رندا مصطفى، الجمعية المصرية لسن اليأس

### الملخص

رؤية الجمعية الدولية لسن اليأس (IMS) هي أن جميع النساء في جميع أنحاء العالم سيحصلن على وصول سهل وعادل إلى المعرفة والرعاية الصحية القائمة على الأدلة، مما يمكنهن من اتخاذ خيارات صحية مستنيرة تمامًا في منتصف العمر. الهدف من هذه الورقة البيضاء هو تقديم سرد تعليمي متوازن حول سن اليأس والعلاج بالهرمونات البديلة (MHT) من خبراء IMS الجمعية الدولية لسن اليأس، مما يؤدي إلى يوم سن اليأس العالمي 2024. يتم تحقيق ذلك من خلال استكشاف الأنثروبولوجيا وتاريخ سن اليأس، ومبادئ ونقاشات وصف العلاج بالهرمونات البديلة، ووضع ذلك في سياقات تنظيمية ومجتمعية لسن اليأس. كما تضع الورقة البيضاء الأساس للتوصيات المحدثة القادمة من IMS حول سن اليأس وستكون بمثابة مخطط لإدارة سن اليأس الأخلاقية في المستقبل من منظور عملي وطموح. قسم مهم من الورقة هو "الخمس - WS لوصف العلاج بالهرمونات البديلة": لمن يُستخدم العلاج بالهرمونات البديلة؛ ما هي الأنواع والجرعات من العلاج بالهرمونات البديلة؛ متى ينبغي بدء العلاج بالهرمونات البديلة وإيقافه؛ لماذا يعتبر العلاج بالهرمونات البديلة مهمًا؛ أين يمكن الوصول إلى العلاج بالهرمونات البديلة؟ يتم توفير ملخص لنقاط رئيسية من هذه المعلومات للمهنيين الصحيين والجمهور. يوفر الملخص نصائح "سهلة الوصول" بشأن العديد من القضايا المثيرة للجدل المتعلقة بوصف العلاج بالهرمونات البديلة والتي تتصدر العناوين في الرعاية الصحية ووسائل الإعلام.

### مقدمة

الهدف من هذه الورقة البيضاء لعام 2024 هو تقديم بيان موقف الجمعية الدولية لانقطاع الطمث (IMS) حول انقطاع الطمث وعلاج هرمونات انقطاع الطمث (MHT)، وبشكل خاص معالجة بعض الجدل الرئيسي. الغرض من الورقة هو أن تكون بمثابة مخطط يُعتمد عليه كأساس للإدارة الأخلاقية المستقبلية لانقطاع الطمث من منظورين عملي وطموح.

مهمة الجمعية الدولية لانقطاع الطمث هي العمل عالميًا لتعزيز ودعم الوصول إلى رعاية صحية قائمة على أفضل الممارسات للنساء خلال فترة انتقالهن إلى انقطاع الطمث وسنواتهن ما بعد الإنجابية، مما يمكنهن من تحقيق ذلك بصحة ورفاهية مثالية. من خلال التواصل الفعال والتعليم القائم على الأدلة حول انقطاع الطمث، يمكن تمكين النساء لاتخاذ خيارات شخصية مستنيرة تتماشى مع أهدافهن الفردية.

بعد سنوات عديدة من الإهمال، شهدنا أخيرًا اهتمامًا غير مسبوق طال انتظاره حول انقطاع الطمث في وسائل الإعلام الشعبية، مما يمكن النساء من السعي للحصول على الرعاية لأعراض انقطاع الطمث. ومع ذلك، تقدم وسائل الإعلام وحتى الأدبيات الأكاديمية آراء متعارضة حول إدارته. وغالبًا ما تترك هذه الآراء المتناقضة النساء يشعرن بالارتباك وفقدان القوة بدلاً من الدعم خلال فترة انتقالهن إلى انقطاع الطمث، مما يجعلهن عرضة للمنتجات المروجة غير المثبتة.

قليل من التدخلات الطبية العلاجية أثارت جدلاً مثلما أثارتها العلاج بالهرمونات البديلة (MHT) ، وقليل منها شهد تذبذباً في شعبيته كما حدث مع العلاج بالهرمونات البديلة . يبدو أن الآراء حول العلاج بالهرمونات البديلة تتأثر بقدر كبير بالمناخ الاجتماعي والثقافي كما تتأثر بالأدلة الناشئة من التجارب السريرية. تشمل هذه العوامل الاجتماعية والثقافية الديموغرافيا، التعليم، الدين، المعتقدات، القيم، الطبقات الاجتماعية، الجنس والمواقف.

تستمر الجهود في البحث عن سرد متوازن حول زخم سن اليأس. تهدف هذه الورقة إلى وضع الأساس لهذا السرد المتوازن من خلال تعريف تاريخ وسياق سن اليأس و العلاج بالهرمونات البديلة.

لا تهدف هذه الورقة البيضاء إلى تقديم مجموعة شاملة من خيارات العلاج والأدلة على الفعالية والسلامة؛ حيث تم تغطية ذلك بشكل جيد من خلال التوصيات والإرشادات وبيانات التوافق. تهدف الورقة بشكل أساسي إلى استكشاف ما يلي:

- القضايا الأنثروبولوجية، التطورية، التاريخية، الاجتماعية الديموغرافية والثقافية الرئيسية التي أثرت على تصور ما إذا كان سن اليأس مرحلة طبيعية في الحياة أو مرضاً حديثاً؛
- التوقع بأن سن اليأس يجب أن يُعالج وكيف ينبغي أن يُعالج؛
- التوقعات بشأن مدى فعالية وأمان هذا العلاج؛
- العوامل التي أدت إلى خيبة الأمل بين النساء والارتباك بين مقدمي الرعاية الصحية؛
- ما الذي يمكن القيام به في المستقبل لتجنب استقطاب الآراء من أجل تحقيق سرد متوازن حول صحة المرأة في منتصف العمر وانقطاع الطمث، يكون داعماً لكل من مقدمي الرعاية الصحية والنساء في هذه المرحلة.

## وجهات نظر أنثروبولوجية وتطورية حول انقطاع الطمث

يستمر انقطاع الطمث والعلاج الهرموني البديل في كونهما مواضيع مثيرة للجدل والنقاش، مما يضر بالعديد من النساء والمجتمع ككل. يمكن فهم وجهات النظر والمواقف تجاه انقطاع الطمث التي تدفع هذا الجدل من وجهات نظر أنثروبولوجية وتطورية وتاريخية وطبية حديثة.

لقد تم تعريف مراحل انقطاع الطمث بشكل جيد من قبل مجموعة ورشة عمل مراحل الشيخوخة الإنجابية ، حيث تم تصنيفها بشكل أساسي وفقاً لانتظام الدورة الشهرية، مع اعتبار المؤشرات +10 (STRAW) الهرمونية ذات أهمية ثانوية. على الرغم من أن متوسط عمر انقطاع الطمث الطبيعي غالباً ما يُقتبس في بعض المناطق مثل أوروبا عند 51 عامًا، إلا أن التحليلات التلوية للبيانات العالمية تشير إلى أن متوسط العمر عند انقطاع الطمث الطبيعي هو في الواقع 48.8 عامًا. تظهر دراسات مثل دراسة صحة النساء عبر الأمة في الولايات المتحدة ومن مناطق أخرى، مثل أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، أن هذا العمر يختلف وفقاً للعديد من العوامل الاجتماعية والاقتصادية وغيرها مثل فيروس نقص المناعة البشرية، ويمكن أن يحدث أيضاً مبكراً وبشكل مبكر في نسبة كبيرة من السكان (3-5).

تبدأ الأعراض المزجة عادةً في فترة ما حول انقطاع الطمث، وغالباً حتى قبل دخول النساء في فترة ما حول انقطاع الطمث كما هو محدد وفق معايير STRAW+10. ومع ذلك، يتم اعتماد العلاجات المنظمة من قبل الحكومة للنساء بعد انقطاع الطمث، دون وجود علاجات محددة معتمدة للنساء في فترة ما حول انقطاع الطمث. يمكن أن تلبى أنظمة الرعاية الصحية المتعلقة بانقطاع الطمث والعلاجات التي تركز أكثر على "الأعراض" بدلاً من "المرحلة" احتياجات النساء بشكل أفضل.

الأفضل من ذلك، يمكن أن يحدد "نهج مسار الحياة" الأفراد المعرضين لخطر انقطاع الطمث المبكر ونقص المبيض المبكر، المرتبطين بهشاشة العظام وأمراض القلب والأوعية الدموية ومشكلات الإدراك. على سبيل المثال، يرتبط التدخين في مرحلة الطفولة والشباب المبكر بانقطاع الطمث المبكر، بينما يرتبط التمرين المنتظم واستهلاك الكحول المعتدل بانخفاض خطر انقطاع الطمث المبكر.

في العديد من النساء، يُقضى 50% من الحياة الآن في حالة ما بعد انقطاع الطمث، ونظرًا لأننا عمومًا لدينا سكان يتقدمون في العمر على مستوى العالم، من المتوقع أنه بحلول عام 2025 سيكون أكثر من مليار امرأة حول العالم في فئة العمرية ما بين ما حول انقطاع الطمث أو ما بعد انقطاع الطمث.

لذا، من الضروري وضع استراتيجيات صحية لتحسين صحة وجودة حياة النساء في هذه المرحلة من الحياة. يعتبر انقطاع الطمث عاملاً رئيسياً يساهم في الأمراض غير المعدية لدى النساء، بما في ذلك الصحة القلبية والعظمية والإدراكية. لذلك، من الضروري أخذ انقطاع الطمث بعين الاعتبار في عقد الأمم المتحدة لعقد الشيخوخة الصحية.

### هل انقطاع الطمث فريد تمامًا من نوعه لدى البشر؟

تجعل ثلاث خصائص انقطاع الطمث "الطبيعي" فريدًا لدى الإناث البشر. يحدث انقطاع الطمث بشكل عام بين الأفراد الذين يعيشون إلى سنوات متأخرة، ويحدث في منتصف العمر الأقصى لنوعنا، وهو محدد بشكل كبير بالعمر، على الرغم من وجود بعض الاختلافات بين السكان والمناطق الجغرافية، حيث يتراوح متوسط عمر انقطاع الطمث الطبيعي بين 46 و52 عامًا.

الشيخوخة التناسلية (الشيخوخة البيولوجية) ليست فريدة من نوعها لدى البشر في مملكة الحيوان. بعض قرود الرئيسوس وقرود المكاك تتوقف عن الحيض قبل 1-2 سنة من عمرها الأقصى، وهناك حالات متفرقة من انقطاع الطمث موصوفة في بعض القرود العليا في نهاية عمرها مثل الشمبانزي القزم (Pan troglodytes) والبونوبو (Pan paniscus) وكذلك في بعض أنواع الحيتان. الفرق الرئيسي هو في التوقيت، حيث تحدث الشيخوخة التناسلية في نهاية العمر الأقصى في الشمبانزي والحيتان مقارنة بنصف العمر في البشر.

إحدى الأسئلة الرئيسية هي ما إذا كانت انقطاع الطمث له غرض في البشر. هناك عدد من الفرضيات لشرح انقطاع الطمث البشري، ومن بين الأكثر اعترافًا بها ما يلي:

- فرضية الجدة: تطور فترة طويلة بعد الإنجاب مع التركيز على الجدات اللاتي يعتنين بأحفاد بناتهن بدلاً من إنجاب مزيد من الأبناء. وهذا يسمح لبناتهن بإنجاب المزيد من الأطفال، وبالتالي تنتقل الجدات جينات طول العمر إلى مزيد من الأحفاد، الذين يتمتعون بفترات حياة أطول نتيجة لميزتهم الجينية. تشرح هذه الفرضية القيمة التكيفية لانقطاع الطمث لكنها لا تفسر أصول هذه السمة.

- فرضية التعدد الظاهري (من اليونانية "بليو" [كثير] و"تروبيك" [بؤثر]) (الانتقاء الطبيعي): الميزات ذات القيمة التكيفية العالية في وقت مبكر من مسار الحياة يتم اختيارها بشكل طبيعي، مثل إنتاج البيض وتخزينه. قد يكون هذا هو التصميم الأفضل لتحسين جودة الإنجاب، والحد

الزمني التقريبي البالغ 50 عامًا موجود في كل التكاثر الشديدي.  
•فرضية الظاهرة الثانوية (غير الانتقائية): قد يكون انقطاع الطمث مجرد ناتج عرضي لطول العمر الأقصى المتزايد لدينا على مدى القرون القليلة الماضية، خاصة من خلال تقليل حدوث الأمراض المعدية.

## وجهات نظر تاريخية حول انقطاع الطمث وعلاجه

وصف توقف الحيض وقدرة النساء على الإنجاب منذ القرن الخامس قبل الميلاد من قبل أبقراط، ولكن لم يُقترح أي علاج خاص لانقطاع الطمث.

تصف النصوص الطبية الصينية القديمة "هوانغدي نيجينغ (黄帝内经)"، 221 475-قبل الميلاد، والمعروفة أيضًا باسم "كانون الإمبراطور الأصفر الداخلي"، دورات حياة مدتها سبع سنوات للنساء. الدورة الخامسة التي تحدث عند سن 35 عامًا هي التي تتراجع فيها نضارة البشرة وتعرض النساء للإجهاض المتكرر، والدورة السابعة التي تحدث عند سن 49 عامًا هي التي يتوقف فيها الحيض مما يؤدي إلى عدم القدرة على الإنجاب وبالتالي الدخول في مرحلة انقطاع الطمث.

في القرن الأول الميلادي، تحت الإمبراطورية الرومانية، عززت رواية بليني الأكبر في "التاريخ الطبيعي" فكرة أن الحيض مرتبط ببعض الخصائص المحددة التي تسهم بشكل كبير في المحرمات المتعلقة بالحيض.

في العصور الوسطى، كان يُعتقد أن الرحم غير المنتظم يرتفع أو ينزل ويقوم بأفعال يصعب تحملها، مما يؤدي إلى شعور بالدوار، وضيق في الصدر، وضيق في التنفس، والفواق، وحوادث مزعجة. أصبح انقطاع الطمث كيانًا طبيًا في أوائل القرن التاسع عشر، وتم ربطه بشكل متزايد بالمرض والاعتلال. تم طمس الحدود بين انقطاع الطمث وآثار الشيخوخة، وحدد الأطباء سلسلة من الشكاوى غير المريحة، بل وحتى القاتلة، المرتبطة بـ "الحالة".

كان انقطاع الطمث مرتبطًا بمختلف الأمراض التي استدعت العلاج وفقًا للأطباء الذكور في ذلك الوقت باستخدام استراتيجيات متنوعة تشمل الأدوية، وفصد الدم باستخدام العلق، والجراحة.

بعد تشخيص انقطاع الطمث، أوصى الدكتور إدوارد جون تيلت، وهو طبيب فيكتور، باستخدام صودا الكربونات، والأفيون، ولصقة كبيرة من البيلاذونا توضع عند حفرة المعدة، وحقن مهبلية بمحلول أسيتات الرصاص تليها وصفات لمورفين هيدروكلوريد، وإيثر كلوري، وماء مقطر.

لم يقد العلماء إيدغار ألين وإدوارد أ. دويسي بعزل الستيرويدات الاستروجينية إلا في عام 1923، وفي عام 1942 تم تسجيل براءة اختراع "بريمارين" (بول الفرس الحامل) لأول مرة.

في عام 1966، في كتابه "أنثوي إلى الأبد"، أوصى روبرت ويلسون باستخدام الاستروجين كعلاج لـ "مأساة انقطاع الطمث".

في عام 1968، تناولت واحدة من أبرز أطباء النساء والتوليد في عصرها، السيدة جوزفين بارنز، التغييرات الهرمونية خلال فترة انتقال انقطاع الطمث في برنامج "ساعة النساء"، وهو برنامج إذاعي شعبي في المملكة المتحدة. وقد اعتبره البعض "محرجًا للغاية" الاستماع إلى الحديث عن الهبات الساخنة في الساعة الثانية بعد الظهر! ومع ذلك، بحلول عام 1970، بدأت النساء في تحدي النموذج الطبي التقليدي لانقطاع الطمث ورؤيته كتحول إيجابي.

تم اعتبار طبيعة مرضها مؤامرة من قبل حكم الشيوخ "لإنتاج مريضة أنثوية خاضعة يمكن علاجها بالأدوية". في كتابها "التغيير"، ذكرت جيرمين غرير أن "سن اليأس هو وقت للحنن.

يجب أن يُسمح للمرأة التي تمر بسن اليأس بأن تأخذ وقتها الهادئ وحننها". في منشورها "الهبات الساخنة، والعلوم الباردة" في عام 2010، ذكرت لويز فوكروفت أن المواقف الحالية تجاه سن اليأس قد تم الوصول إليها من خلال فلتر آلاف السنين من الشوفينية المتفشية، والتواطؤ، والمحاولة، والخطأ، والسرية. وقد ازدادت الجدول واستقطاب الآراء حول إدارة سن اليأس والعلاج بالهرمونات البديلة بشكل أكبر بعد نشر التجارب الكبرى للعلاج بالهرمونات البديلة عند بداية الألفية الجديدة.

### أثر الدراسات الرئيسية للعلاج الهرموني البديل

أدت التقارير الأولية من دراسة مبادرة صحة المرأة (WHI) في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 2002 ودراسة مليون امرأة (MWS) في المملكة المتحدة في عام 2003 إلى انخفاض كبير في استخدام العلاج الهرموني البديل (بنسبة 80%) بسبب المخاوف المتعلقة بالمخاطر المبلغ عنها للأحداث القلبية الوعائية وسرطان الثدي.

جاءت تقارير هاتين الدراستين كصدمة للحكمة التقليدية. قبل ذلك، كان يُنظر إلى العلاج الهرموني البديل بشكل إيجابي للغاية بسبب النتائج المواتية للدراسات الرصدية، مما أدى إلى تقديم المشورة للنساء بانتظام حول استخدام العلاج الهرموني البديل لأسباب وقائية، فضلاً عن تخفيف الأعراض.

على الرغم من أن المخاطر المطلقة للعلاج الهرموني البديل على النتائج الصحية في دراسة WHI كانت نادرة جداً وفقاً للمعايير الشائعة، إلا أن البيانات تم تقديمها بشكل مثير للقلق كنسب مئوية بدلاً من أرقام مطلقة من قبل وسائل الإعلام، وقيل إن المخاطر تنطبق على جميع الفئات العمرية. أدى الانخفاض في الوصفات الطبية، خاصة في الرعاية الأولية، إلى معاناة العديد من النساء "في صمت" والبحث عن حلول أخرى لأعراضهن.

أظهرت العديد من المنشورات اللاحقة لدراسة WHI بعد التقرير الأول أن المشاكل كانت بشكل رئيسي في الفئات العمرية الأكبر سناً، ومن المحتمل أن تكون بسبب الأنواع والجرعات المحددة من العلاج بالهرمونات المستخدمة في دراسته ومع ذلك، كانت العديد من النساء لا يزالون قلقين جداً من العودة لاستخدام العلاج بالهرمونات البديلة.

أظهرت تجارب سريرية عشوائية أخرى مثل دراسة كرونوس للوقاية المبكرة من الإسترولوجين (KEEPS)، ودراسة التدخل المبكر مقابل المتأخر مع الإسترولوجين (elite)، ودراسة الوقاية من هشاشة العظام الدنماركية (DOPS) التي تركز على استخدام العلاج بالهرمونات البديلة في النساء في العمر المعتاد للانتقال إلى سن اليأس مع أنواع أكثر حداثة من العلاج بالهرمونات البديلة، أن هناك مخاطر قليلة في هذه الفئة العمرية. للأسف، لم تكن هذه الدراسات على نفس نطاق WHI، وبالتالي لم تتمكن من تقييم التأثير بشكل قاطع على المقاييس الرئيسية للنتائج مثل الأحداث القلبية الوعائية، والكسور، والخرف.

أظهرت دراسات أخرى للعلاج بالهرمونات البديلة (MHT) نتائج تتعارض مع دراسة WHI لكنها لم تُدرج في الإرشادات المؤثرة.

على سبيل المثال، أظهرت دراسات رصدية كبرى مثل دراسة مجموعة E3N الفرنسية مخاطر أقل للإصابة بسرطان الثدي مع العلاج بالهرمونات البديلة التقليدي المتطابق مع الجسم، لكن هذه البيانات استُبعدت من التحليل الأخير من قبل المجموعة التعاونية للعوامل الهرمونية في سرطان الثدي. بدلاً من ذلك، أكدت المجموعة التعاونية على مخاطر سرطان الثدي على فوائد العلاج بالهرمونات البديلة

واستبعدت الغالبية العظمى من البيانات من دراسات العلاج بالهرمونات البديلة التي تحتوي على البروجستيرون الميكروني بدلاً من البروجستين

تقدم بعض الإرشادات الحديثة وجهات نظر تتناقض، خاصة فيما يتعلق بقضية الوقاية الأولية، مع نتائج تحليلات كوكرين المعيارية.

على سبيل المثال، أظهرت مراجعة كوكرين أن أولئك الذين بدأوا العلاج بالهرمونات البديلة أقل من 10 سنوات بعد انقطاع الطمث كان لديهم معدل وفيات أقل) نسبة المخاطر 0.70، فترة الثقة 95% [ci] 0.52-0.95؛ دليل بجودة متوسطة وأمراض القلب التاجية (مزيج من الوفاة بسبب الأسباب القلبية الوعائية والنوبة القلبية غير المميتة)) نسبة المخاطر 0.52، فترة الثقة 95% 0.29-0.9695 ci %؛ دليل بجودة متوسطة، على الرغم من أنهم كانوا لا يزالون معرضين لمخاطر متزايدة من الانصمام الوريدي نسبة المخاطر 1.74، فترة الثقة 95% 1.11-2.7395 ci %؛ دليل بجودة عالية (مقارنةً بالعلاج الوهمي أو عدم العلاج.

نظرًا للجدل المستمر، هناك حاجة واضحة لإجراء تجربة سريرية عشوائية حاسمة طويلة الأمد حيث يتم بدء العلاج الهرموني البديل البيولوجي المماثل/المماثل حيويًا بشكل تقليدي لدى النساء في العمر المعتاد لسن اليأس ومتابعتهن لفترة كافية وبأعداد كافية لتقييم مقاييس النتائج الرئيسية مثل الأحداث القلبية الوعائية وسرطان الثدي.

للأسف، ستكون تكاليف مثل هذه التجربة باهظة، مما يجعل التوصيات غير المتحيزة بناءً على الأدبيات الحالية أكثر أهمية. قد تكون الاستمرار في جمع بيانات السجل المراقب عالية الجودة والمستقبلية هو أفضل حل وسط.

يجب على المتخصصين في سن اليأس الآن السعي لتحقيق نهج منسق لجمع ودمج البيانات. يمكن لجمعيات مثل IMS تنسيق هذا "البحث عن البيانات". يمكن تمويل هذه المبادرة المهمة من قبل صندوق IMS للتعليم والبحث (EER) ويمكن أن تعمل IMS كخزان عالمي لهذه المعلومات.

سيسهل ذلك أيضًا نشر المعلومات لمقدمي الرعاية الصحية والجمهور، والتي يمكن استخدامها للتأثير على الممارسات السريرية بشكل إيجابي. في هذه الأثناء، ستجرى مراجعات منهجية شاملة وتحليلات ميتا فيما يتعلق بتحديث توصيات IMS لعام 2016 حول العلاج بالهرمونات البديلة

### مبررات إدارة انقطاع الطمث

من المعروف جيدًا أنه على الرغم من كونه جزءًا من تقدم الحياة الطبيعي، يمكن أن يرتبط انقطاع الطمث بأعراض مزعجة تؤثر على الجودة الشخصية والاجتماعية والمهنية للحياة.

على الرغم من أن الأعراض الكلاسيكية لانقطاع الطمث هي الأعراض الوعائية الحركية (VMS) مثل الهبات الساخنة والتعرق الليلي، والأعراض التناسلية البولية (مثل الأعراض الفرجية والمهبلية والبولية)، هناك العديد من الأعراض الأخرى التي يمكن أن تحدث في هذه المرحلة من دورة الحياة. قد تكون هذه الأعراض ناتجة أو متفاقمة بسبب فقدان الاستروجين، ولكنها قد تعتمد أيضًا على عوامل أخرى مرتبطة، على سبيل المثال العوامل الوراثية/الوراثية المكتسبة، تمامًا كما أن التباين الوراثي في موقع TACR مرتبط بالأعراض الوعائية الحركية بالنسبة للنساء الآسيويات، فإن الأعراض الجسدية مثل آلام الجسم وآلام المفاصل بالإضافة إلى الأعراض النفسية معترف بها على أنها أكثر شيوعًا من الأعراض الوعائية الحركية وجدت مراجعة منهجية حديثة وتحليل تلوي لبيانات الانتشار عالميًا أن عدم الراحة في المفاصل والعضلات كانت الأعراض الأكثر شيوعًا المرتبطة بانقطاع الطمث بنسبة 65.43% (فاصل الثقة 95% 62.51-68.29).

لقد كانت هناك جدل كبير حول ما يشكل عرضًا حقيقيًا لانقطاع الطمث، مما أدى إلى عدم التناسق بشأن النتائج وأفضل القياسات التي يجب تقييمها في التجارب السريرية. وقد أدى ذلك إلى التطور الأخير لمجموعة النتائج الأساسية للأعراض الوعائية والبولية التناسلية المرتبطة بانقطاع الطمث في المبادرة العالمية. COMMA

هناك أيضًا أدلة جيدة الآن على أن النساء المعرضات لأعراض وعائية شديدة لديهن أيضًا معدل أعلى من الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. على الرغم من أنه لا يزال غير معروف ما إذا كانت هذه العلاقة سببية، فمن المهم تقييم أعراض انقطاع الطمث وصحة القلب في "فحص انقطاع الطمث"، وهو فرصة للمسح الشامل، ويمكن إجراؤه بشكل روتيني باستخدام بروتوكولات ومعايير موحدة في الرعاية الأولية مثل تلك المقترحة في مجموعة أدوات IMS الجمعية الدولية لسن اليأس.

يمكن أن تؤثر مجموعة الأعراض المرتبطة بانقطاع الطمث بشكل كبير على الصحة البدنية والعقلية والإدراكية للأفراد، فضلاً عن علاقاتهم الشخصية والمهنية.

في الآونة الأخيرة، زادت الاعترافات بأن هذه الأعراض يمكن أن تؤثر بشكل عميق على الأداء في مكان العمل، مما يؤدي إلى تقليل الإنتاجية الفردية والمؤسسية، وفقدان الكفاءة، وحتى فقدان الوظيفة.

ستخضع نسبة من النساء لانقطاع الطمث مع القليل من الأعراض أو دون أعراض، وبالتالي لن يحتاجن إلى علاج من هذه الزاوية. ومع ذلك، قد يشجع الانتشار الواسع للمعلومات الخاطئة والمضللة بعض هؤلاء النساء على طلب العلاج بالهرمونات البديلة من مقدمي الرعاية الصحية فقط للحفاظ على جودة البشرة والأظافر والشعر و/أو لفوائد الوقاية الأولية المحتملة مثل صحة القلب والدماغ، والتي لا يوجد حاليًا دليل عليها.

لقد كانت هذه واحدة من القضايا الرئيسية التي أثارت جدلاً مؤخرًا نظرًا لأن العلاج بالهرمونات البديلة غير موصى به حاليًا فقط للوقاية الأولية، على الرغم من أنه في عدد من الدول يوجد أيضًا ترخيص للوقاية من هشاشة العظام.

لا ينبغي اعتبار استخدام العلاج الهرموني البديل استراتيجيًا لمكافحة الشيخوخة. وهذا يبرز الحاجة إلى حصول النساء على معلومات موثوقة حول سبب وهدف تقديم العلاج الهرموني البديل أو عدم تقديمه.

يسمح الإدارة الشاملة التي تعتمد على نهج بيولوجي نفسي اجتماعي خلال هذه المرحلة الرئيسية في حياة المرأة بتحسين الصحة من أجل جودة حياة أفضل.

يشمل هذا النهج الوقاية الأولية من الأمراض المزمنة من خلال تناول الطعام الصحي، ونمط الحياة النشط، والتطعيم الوقائي (مثل التطعيم ضد المكورات الرئوية، والحزام الناري)، والفحص المناسب في الوقت المناسب للأمراض المزمنة والسرطانات، وتجنب المواد الضارة مثل تدخين السجائر، وتجنب الإفراط في تناول الكحول، والبقاء نشطًا اجتماعيًا والتركيز على الصحة النفسية.

قد يكون هذا كل ما هو مطلوب، أو كل ما هو متاح في بعض الدول والمناطق، لتحقيق شيخوخة صحية، وينبغي ألا تشعر النساء اللاتي يتخذن هذا الخيار بالضغط لتدوين سن اليأس طبيًا، كما تم وصفه في مراجعة حديثة لإدارة سن اليأس. ومع ذلك، من المهم بنفس القدر أن لا يتم التقليل من الأعراض المزعجة والآثار المحتملة لسن اليأس.

يمكن إدارة انقطاع الطمث بشكل فعال من خلال العلاجات السلوكية المعرفية المستندة إلى الأدلة، والعلاج بالتنويم المغناطيسي، والأدوية غير الهرمونية، ويجب أن تكون النساء على دراية بكل هذه الخيارات.

ينبغي جعل هذه الخيارات أكثر سهولة في الوصول بالنظر إلى الأدلة المتزايدة على فوائدها، خاصة لأولئك الذين لا يستطيعون، أو يختارون عدم استخدام العلاج الهرموني البديل.

يتم الوصول حاليًا إلى العديد من العلاجات التكميلية من قبل النساء كعلاجات أولية لإدارة انقطاع الطمث قبل طلب المساعدة المهنية، لكن غالبًا ما تكون الأدلة على فعاليتها وسلامتها ضئيلة.

على الرغم من أن هذه التحضيرات من غير المرجح أن تسبب ضررًا، إلا أنها قد ترتبط أحيانًا بآثار جانبية كبيرة وغالبًا ما تفتقر إلى الفعالية.

هناك حاجة إلى البحث المستمر حول العلاجات التكميلية نظرًا لوجود بعض البيانات الإيجابية من تجارب سريرية صغيرة، لكن التنظيم المناسب لبيع هذه المنتجات أمر حيوي لضمان إدارة أخلاقية وأمنة وفعالة من حيث التكلفة لانقطاع الطمث.

### خمس أسئلة حول وصف العلاج بالهرمونات البديلة

الهدف من هذا القسم في الورقة البيضاء هو استجواب بعض القضايا الرئيسية المثيرة للجدل التي ظهرت خلال السنوات القليلة الماضية وأدت إلى الكثير من الارتباك بين مقدمي الرعاية الصحية والنساء اللواتي يبحثن عن علاج لمشاكل انقطاع الطمث.

الهدف ليس تكرار الإرشادات العملية الأخيرة لوصف العلاج بالهرمونات البديلة التي يمكن العثور عليها بالفعل في مجموعات أدوات مختلفة وبيانات الموقف، والتي ستكون متاحة أيضًا في الإرشادات المحدثة من الجمعية الدولية لانقطاع الطمث، وفي تحديث مخطط له لاحقًا للتوافق العالمي للجمعيات

### لمن يُخصص العلاج بالهرمونات البديلة؟

عادةً ما يُشار إلى العلاج بالهرمونات البديلة للنساء اللاتي يعانين من انقطاع الطمث الطبيعي أو الجراحي واللواتي يعانين من أعراض وعائية مقلقة و/أو أعراض مهبلية

### هل ينبغي وصف العلاج بالهرمونات البديلة للنساء غير المصابات بأعراض؟

لقد كان هناك جدل كبير حول ما إذا كان ينبغي وصف العلاج بالهرمونات البديلة للنساء غير المصابات بأعراض. على الرغم من أن العلاج بالهرمونات البديلة مخصص بشكل أساسي لتخفيف الأعراض المزعجة لانقطاع الطمث، إلا أنه غالبًا ما يُرَجَّح له بشكل غير صحيح للنساء على أنه "إكسير الشباب".

هناك أدلة جيدة على أن العلاج بالهرمونات البديلة يقلل من حدوث هشاشة العظام وخطر الكسور المرتبطة بها، وفي بعض البلدان - على سبيل المثال، في الولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا - يُعتبر هذا أيضًا مؤشرًا رئيسياً لاستخدام العلاج بالهرمونات البديلة.

هناك أيضًا بيانات جيدة تدعم استخدامه لتقليل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، مما يؤثر بشكل إيجابي على متوسط العمر المتوقع، ولكن العلاج بالهرمونات البديلة غير مرخص حاليًا في أي مكان في العالم لهذه المؤشرات.



هناك العديد من النساء الأخريات اللاتي قد يستفدن من العلاج بالهرمونات البديلة، لكن لا يُعتبر ذلك مؤشراً وفقاً للتسمية. على سبيل المثال، النساء اللاتي يعانين من نقص المبيض المبكر وانقطاع الطمث المبكر، اللاتي قد يحتجن إلى العلاج بالهرمونات البديلة لتخفيف الأعراض، ولكن ينبغي أيضاً أن يتلقينها لأغراض الوقاية الأولية.

ومع ذلك، فإن نتائج الأبحاث المتعلقة بتأثير العلاج بالهرمونات البديلة على الإدراك والخرف أقل موثوقية بكثير وتحتاج إلى مزيد من البحث.

تمت مراجعة هذه القضايا بشكل شامل في آخر أربع أوراق بيضاء ليوم انقطاع الطمث العالمي من قبل الجمعية الدولية لانقطاع الطمث حول نقص المبيض المبكر، صحة العظام، الصحة الإدراكية وصحة القلب والأوعية الدموية.

### هل ينبغي وصف العلاج بالهرمونات للنساء المعرضات لمخاطر طبية عالية؟

كما هو الحال دائماً في مثل هذه الحالات، يجب موازنة فوائد علاج الأعراض المزعجة على جودة حياة المرأة مقابل المخاطر المحتملة المرتبطة بالعلاج بالهرمونات.

يمكن أن يختلف تعريف "المخاطر المقبولة" بشكل كبير بين مقدمي الرعاية الصحية والمرضى. على سبيل المثال، يُعتبر العلاج بالهرمونات تقليداً مضاداً في النساء اللواتي يعانين من سرطان الثدي الإيجابي لمستقبلات الهرمونات وسرطان بطانة الرحم. ومع ذلك، اعتماداً على درجة التأثير على جودة الحياة، وفعالية وتحمل البدائل غير الهرمونية، قد تكون بعض النساء مستعدات لقبول خطر استخدام العلاج بالهرمونات، أو العودة لاستخدامه، خاصةً في اللواتي تم علاجهن من سرطان في مراحله المبكرة.

في النساء اللواتي لديهن تاريخ سابق من تجلط الأوردة العميقة، يمكن النظر في العلاج بالهرمونات إذا كان قد تم تحفيزه بسبب ظروف معينة، مثل الجراحة الكبرى أو عدم الحركة لفترة طويلة، ويمكن النظر في استخدام مضاد تخثر مصاحب للوقاية من تجلط الأوردة العميقة.

توجد مشاريع جارية لتطوير معايير الأهلية الطبية للعلاج بالهرمونات، وفقاً لإرشادات منظمة الصحة العالمية بشأن وسائل منع الحمل، لتوفير إرشادات محددة مصنفة لمجموعة متنوعة من السيناريوهات السريرية المختلفة. من المحتمل أن تكون هذه الإرشادات الخاصة بمعايير الأهلية الطبية مفيدة في المستقبل لكنها لا تزال قيد التطوير وتتطلب توافقاً وتطبيقاً عالمياً.

### ما هي أنواع وجرعات العلاج بالهرمونات البديلة؟

العوامل التي تحدد نوع وجرعة العلاج بالهرمونات البديلة التي يصفها مقدمو الرعاية الصحية تشمل ما يلي:

- تفضيل المريض؛
- وجود أو عدم وجود الرحم؛

• الاحتياجات لوسائل منع الحمل

• نوع الأعراض وشدها؛

• الأمراض المصاحبة.

توجه خوارزميات الوصف في مجموعات الأدوات المنشورة حديثاً مقدمي الرعاية الصحية بشكل واضح فيما يتعلق بهذه العوامل.

الهدف من هذا القسم هو فحص بعض الجدل الذي نشأ مؤخراً فيما يتعلق بنوع وجرعة العلاج بالهرمونات البديلة الموصى بها.

### هل نوع الاستروجين مهم؟

هناك أربعة أنواع من الاستروجينات التي تحدث بشكل طبيعي في البشر؛ الإسترون، الإستراديول، الإسترون والإستينرون.

هناك بعض الادعاءات، خصوصاً بين أولئك الذين يروجون لعلاج الهرمونات البيولوجية المركبة، بأن استبدال هذه الاستروجينات بالنسب الصحيحة مهم لتحسين فعالية وسلامة العلاج بالهرمونات البديلة .

لم يتم إثبات هذا الادعاء ويظل واحداً من العديد من المخاوف بشأن سلامة وفعالية علاج الهرمونات البيولوجية المركبة.

لقد احتوى العلاج بالهرمونات البديلة النظامية المنظم تقليدياً على الاستروجينات المقرونة من الخيول (CEE)، الإستراديول وإستراديول فاليرات. في الآونة الأخيرة، تم التحقيق في الاستينرون كعلاج لأعراض انقطاع الطمث في التجارب السريرية ومن المحتمل أن يتم طرحه في السوق، كما حدث مع وسائل منع الحمل.

عادة ما يحتوي العلاج بالهرمونات البديلة المهيبة على الإستراديول، الإسترون أو، مؤخراً، ديهيدروبياندرستيرون (براستيرون).

تم أيضاً تسويق مثبت مستقبلات الاستروجين الانتقائي الفموي (أوسبيميفين) وليزر CO2 والأربيوم لعلاج أعراض ضمور الفرج والمهبل / (VVA) متلازمة المسالك البولية التناسلية لانقطاع الطمث (GSM). على الرغم من النتائج المشجعة من الدراسات الرصدية وغير المنضبطة، لم تؤكد التجارب السريرية العشوائية المنضبطة لعلاج الليزر لـ VVA / GSM بعض الفوائد مقارنة بالليزر الوهمي.

توجد دراسات قليلة جداً تقارن بشكل مباشر بين نوعين من الاستروجين المستخدم بشكل شائع في العلاج بالهرمونات البديلة، مثل الاستروجينات المقرونة من الخيول (CEE) مقابل الإستراديول، لمعرفة أيهما أفضل في تخفيف أعراض انقطاع الطمث. الاسترون والإستريول هما استروجينات أضعف بيولوجياً من CEE والإستراديول، ولكن لا يتم تسويقهما عادةً للعلاج بالهرمونات البديلة النظامية.

يدعم التحول الأخير نحو استخدام الإستراديول عبر الجلد (اللصقات/الهلام/الرداذ) الأدلة المستمدة من الدراسات الملاحظة والدراسات ذات الضوابط التي تشير إلى انخفاض خطر حدوث تجلط الأوردة العميقة (VTE). ومع ذلك، غالباً ما تكون هناك تباينات كبيرة في تركيزات الإستراديول في مصل النساء المعالجات بنفس التحضير عبر الجلد (والذي قد يختلف بمعدل 10 مرات)، واختلافات كبيرة بين الأفراد. لذا، قد يكون من الصعب التنبؤ باستجابة المرأة لنفس الجرعة.

تستند فعالية العلاج بالهرمونات البديلة عبر الجلد إلى النفاذية الكافية للستيرويد من خلال الجلد. قد تتسبب الحمية، الكحول، استهلاك الأدوية، التدخين، النشاط البدني، والضغط النفسي في تغييرات سريعة وعابرة في تدفق الدم المحيطي، الامتصاص، والتمثيل الغذائي. قد تكون هناك أيضاً تباينات دورية في تدفق الدم الجلدي مع مستويات أعلى في المساء تعزز الامتصاص.

نظراً لكل هذه المتغيرات، قد لا يكون التحضير عبر الجلد دائماً الخيار الأفضل للفرد. إذا لم تكن هناك عوامل خطر معينة (مثل السمنة، تاريخ حدوث تجلط الأوردة العميقة)، فلا يوجد سبب يمنع وصف الإستروجين الفموي. الخيار المعتمد على معلومات المريض.

### هل أنواع البروجستيرون مهمة؟

هناك الآن أدلة كبيرة على أن البروجستيرون المجهول والبروجستيرونات المتشابهة بيولوجياً (مثل الديروجستيرون) يبدو أنها تتمتع بمزايا استقلابية وربما مزايا للثدي مقارنة بالبروجستيرونات الأندروجينية.

على الرغم من أن هذا لم يعكس بعد في التوجيهات التنظيمية أو في نشرة الوصفة، إلا أنه يمكن أن يحدث فرقاً كبيراً في تخصيص العلاج.

يمكن أن يكون اختيار البروجستيرون مهماً أيضاً من الناحية النفسية بالنسبة للنساء اللاتي لديهن تاريخ سابق من متلازمة ما قبل الحيض / (PMS) اضطراب عسر الطمث ما قبل الحيض (PMDD) واللاتي غالباً ما يعانين من عدم تحمل البروجستيرون.

قد يكون من الضروري في هؤلاء المرضى أيضاً تقليل الجرعة ومدة استخدام البروجستيرون المجهول، على سبيل المثال، 7-10 أيام في الشهر بجرعة 100 ملغ (بدلاً من 200 ملغ) في أنظمة العلاج بالهرمونات البديلة المتتابعة.

ومع ذلك، بالنسبة للنساء غير القادرات على تحمل البروجستيرون اللواتي يتلقين هذه الجرعات والأنظمة غير المثلى، فإن المراقبة المنتظمة باستخدام الموجات فوق الصوتية و/أو خزعة بطانة الرحم أمر حاسم لاستبعاد تضخم بطانة الرحم أو السرطان.

قد يكون الإغطاء المهلي للبروجستيرون المجهول أكثر تحملاً من قبل المرضى "الحساسين للبروجستيرون"، لكنه غير مسموح به في معظم البلدان لعلاج الهرمونات البديلة.

تشمل الخيارات الأخرى توصيل البروجستيرون (ليفونورجستريل) من جهاز داخل الرحم والمركب الانتقائي للأنسجة الاستروجينية عن طريق الفم بازيدوكسيفين، على الرغم من أن الأخير مرخص حالياً في عدد قليل من البلدان فقط.

### هل جرعات الإستروجين والبروجستيرون مهمة؟

الإستروجين:

لقد زادت مؤخرًا عدد التقارير المثيرة للقلق حول النساء اللواتي تم وصف لهن جرعات من الإستروجين تتجاوز نطاق الجرعة المرخصة. لم يكن من غير المعتاد رؤية ثلاث إلى أربع مرات من الجرعة القصوى الموصى بها من لاصقات الهلام.

بينما توجد بعض الأدلة على أن الجرعات الأعلى مطلوبة من أجل تحقيق استقرار الدورة الذاتية وقمعها لدى النساء المصابات بمتلازمة ما قبل الحيض/اضطراب ما قبل الحيض المزعج والاكنتاب في فترة ما قبل انقطاع الطمث، أو حيث يكون الامتصاص ضعيفًا، من المهم الالتزام بمبدأ وصف الجرعة الفعالة بالكامل الأدنى حيثما كان ذلك ممكنًا. كما أن الجرعات الأعلى من الإستروجين مطلوبة عادةً لدى النساء المصابات بقصور المبيض المبكر وانقطاع الطمث المبكر من أجل تحقيق تخفيف كامل للأعراض وتكوين مثالي للمعادن في العظام.

الجرعات من الإستراديول المطلوبة لتحقيق تخفيف مناسب للأعراض الوعائية التقليدية وحماية العظام في الواقع منخفضة جدًا (1-2 ملغ من الإستراديول عن طريق الفم، 25-50 ميكروغرام من اللاصقات أو 1-2 مضخة من جل الإستروجين)، ورغم وجود تأثير جرعة-استجابة لكل من الأعراض الوعائية وكثافة العظام، يمكن تحقيق الفوائد حتى مع تركيبات العلاج الهرموني البديل ذات الجرعة المنخفضة جدًا التي تحتوي على 0.5 ملغ من الإستراديول عن طريق الفم، أو 14 ميكروغرام عبر الجلد.

إن المبرر الذي يدعم مبدأ استخدام جرعات أقل من العلاج بالهرمونات البديلة لتحقيق فوائد كافية هو انخفاض احتمال حدوث آثار سلبية للإستروجين (مثل حساسية الثدي، الانتفاخ، مشاكل النزيف)، بما في ذلك انخفاض خطر حدوث تجلط الأوردة العميقة مع الإستروجين الفموي، وكذلك خطر السكتة الدماغية، حتى مع الإستروجين عبر الجلد.

على الرغم من أن خطر الإصابة بسرطان الثدي المعتمد على الهرمونات لم يُثبت أنه يعتمد على الجرعة، إلا أن الاستخدام المفرط للعلاج بالهرمونات البديلة قد يزيد من الخطر. عدم وجود دليل ليس بالضرورة دليلاً

على	عدم	الوجود.
-----	-----	---------

كما أن المستويات فوق الفسيولوجية من الإستروجين تحمل أيضاً خطر انخفاض مفاجئ في فعالية العلاج "التكيف السريع"، بسبب عدم حساسية مستقبلات الإستروجين. وعلى الرغم من أن ذلك ليس شائعاً، إلا أنه يمكن أن يحدث حتى مع الجرعات العالية من الإستروجين عبر الجلد، وكذلك مع حبيبات الإستروجين المزروعة.

يمكن تقليل هذا الخطر من خلال وصف الإستروجين بأقل الجرعات الفعالة (الكاملة). حبيبات الإستروجين غير مرخصة وتتطلب تنظيمًا أفضل، ولكن مع المراقبة الحذرة لمستويات الإستروجين، يمكن أن تكون خيارًا في بعض الدول للنساء القلائل اللواتي لا تستجيب أعراضهن للتحضيرات الفموية والعبارة للجلد.

## بروجستيرون:

من المهم التأكيد على أن الجرعة المستخدمة من البروجستيرون توفر حماية كافية للبطانة الرحمية وفقاً للإرشادات القياسية، ما لم يكن من الضروري تمامًا تقليل الجرعة لدى النساء غير المتحلمات للبروجستيرون.

هذا الأمر مهم بشكل خاص في نظم العلاج الهرموني البديل المركب المتتابع، حيث تميل نسبة حدوث فرط التنسج إلى الارتفاع مع الاستخدام طويل الأمد، حتى مع نظم الجرعات القياسية.

الجرعات النموذجية المستخدمة مع الجرعات القياسية من الإستروجين في العلاج الهرموني البديل تشمل 200 ملغ من البروجستيرون المجهريه/10 ملغ من الديدروجستيرون لمدة 12-14 يومًا في نظام متتابع، أو 100 ملغ من البروجستيرون/5 ملغ من الديدروجستيرون في نظم مستمرة.

يعتبر جهاز اللولب الرحمي ليفونورجيسريل وسيلة أخرى لتوفير حماية فعالة للبطانة الرحمية بالإضافة إلى وسائل منع الحمل، على الرغم من أنه غير مرخص لحماية البطانة الرحمية في جميع البلدان.

تشمل الخيارات الممكنة الأخرى لتجنب أو تقليل عدم تحمل البروجستيرون TSEC الذي يحتوي على مزيج من CEE/بازيدوكسيفين، و STEAR (منظم النشاط الإستروجيني النسجي الانتقائي) تيبولون.

للأسف، على الرغم من الحاجة إلى مزيد من الخيارات لتخصيص العلاج الهرموني البديل، فإن هذه المنتجات مرخصة في عدد قليل من البلدان فقط.

تشير النتائج الأخيرة من دراسة ELITE إلى أنه قد يكون هناك زيادة في خطر فرط تنسج بطانة الرحم مع جل البروجستيرون المهبلي المتسلسل، حتى مع جرعة منخفضة نسبيًا من الاستراديول تبلغ 1 ملغ فقط.

على الرغم من أن جل البروجستيرون المهبلي لم يعد مرخصاً لحماية بطانة الرحم، إذا تم إعطاء البروجستيرون عن طريق المهبل، بغض النظر عن التركيبة، يجب استخدام جرعات مشابهة لتلك المستخدمة في البروجستيرون الفموي ويجب أن يتم مراقبة أي نزيف غير مقرر بسرعة كما تم وصفه سابقاً إذا تم زيادة جرعة الإستروجين، من المهم أيضاً زيادة جرعة البروجيستوجين بشكل متناسب لتوفير حماية كافية لبطانة الرحم، على الرغم من أن هناك أدلة قليلة من النساء اللاتي يستخدمن جرعات أعلى خارج ترخيص المنتج.

هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث لتوجيه الجرعات الصحيحة من البروجستيرون عند استخدام جرعات أعلى من الإستروجين، مثل النساء المصابات بفشل المبيض الأولي.

## مراقبة جرعات العلاج بالهرمونات البديلة

المبدأ الأساسي في الوصف هنا هو أنه يجب علينا "علاج المريض أولاً، وليس النتيجة". وبالتالي، إذا كانت امرأة تعاني من انقطاع الطمث في العمر المعتاد تستخدم العلاج بالهرمونات البديلة فقط لتخفيف الأعراض، وحققت تخفيفاً كاملاً لأعراضها دون أي آثار جانبية، فإنه ليس من الضروري فحص مستويات الهرمونات لديها بشكل روتيني.

الحالات التي قد تكون فيها ملف الهرمونات مفيداً لـ "مراقبة العلاج بالهرمونات البديلة" هي كما يلي:

- عدم كفاية تخفيف الأعراض بعد 6-12 أسبوعاً من بدء العلاج بالهرمونات البديلة؛

- استمرار الآثار الجانبية بعد 6-12 أسبوعًا من بدء العلاج بالهرمونات البديلة؛
- استخدام العلاج بالهرمونات البديلة في النساء اللواتي يعانين من فشل المبيض المبكر وانقطاع الطمث المبكر (خصوصًا مع واحدة أو كلا المشكلتين المذكورتين أعلاه، أو إذا كانت هناك مخاوف بشأن عدم كفاية تكلس العظام في فحص قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائية الطاقة).

من المهم ملاحظة أن مستويات الاستراديول يتم تفسيرها بشكل أفضل مع التحضيرات الجلدية، حيث يتم استقلاب الاستروجين الفموي جزئيًا إلى الاسترون. يعتبر قياس الطيف الكتلي أفضل طريقة لقياس مستويات الاستراديول، ولكنه قد لا يكون متاحًا دائمًا.

### لماذا لا تزال النساء يتوجهن إلى العلاج بالهرمونات البيولوجية المتطابقة المركبة في بعض البلدان؟

الطريقة المقلقة التي تم بها الإبلاغ عن مخاطر العلاج بالهرمونات البديلة في دراسة WHI ودراسات أخرى علنًا أدت إلى توجه النساء نحو خيارات أخرى لإدارة أعراض انقطاع الطمث المزعجة، على الرغم من أن النساء في WHI كن في المتوسط أكثر من 10 سنوات بعد العمر المعتاد لانقطاع الطمث عند تجنيدهن (العمر المتوسط 63 عامًا). واحدة من هذه الخيارات كانت العلاج بالهرمونات البيولوجية المتطابقة المركبة، الذي تم تسويقه على أنه مختلف بشكل كبير وأكثر طبيعية مقارنة بالعلاج بالهرمونات البديلة المنظم تقليديًا، وتم الترويج له من قبل مجموعة متنوعة من المشاهير في وسائل الإعلام وأطباء الطب الوظيفي.

غالبًا ما يركز الترويج لهذه التحضيرات غير المرخصة على فكرة أنه يمكن تخصيصها بدقة من حيث الجرعة والنوع من خلال اختبار مستويات الهرمونات المختلفة في المصل واللعاب مسبقًا. هذه الفكرة غير مدعومة بأبحاث تجريبية تظهر أن مستويات الهرمونات المبيضية لدى النساء، خاصة في فترة ما قبل انقطاع الطمث، يمكن أن تتفاوت بشكل كبير عبر دورة الطمث. بالإضافة إلى ذلك، لم يتم إثبات دقة وموثوقية اختبار اللعاب للمستيريديات الجنسية. على الرغم من زيادة الثقة مؤخرًا في العلاج بالهرمونات البديلة المنظم تقليديًا، إلا أن وصف الأنواع المركبة يستمر في عدد من البلدان، خاصة الولايات المتحدة والمملكة المتحدة وجنوب إفريقيا وأستراليا

تنص وثيقة التوافق العالمية المنقحة حول العلاج بالهرمونات البديلة (MHT) على أن "استخدام العلاج بالهرمونات المركبة المخصصة غير موصى به بسبب عدم وجود تنظيم، وعدم وجود اختبارات صارمة للسلامة والفعالية، وعدم توحيد الدفعات، وقياسات النقاء" [47، ص.314].

مؤخرًا، وجدت الوثيقة العلمية الصادرة عن جمعية الغدد الصماء والأكاديميات الوطنية للعلوم والهندسة والطب أنه لا يوجد مبرر لوصف العلاجات الهرمونية المخصصة غير المنظمة وغير المختبرة والتي قد تكون ضارة بشكل روتيني، وقد تم الإبلاغ عن حالات سرطان بطانة الرحم بسبب نقص البروجسترون..

لذا، من المهم أن تُعلم الهيئات التنظيمية والجمعيات الطبية ومقدمو الرعاية الصحية النساء أن الفوائد المحتملة لأنواع العلاج بالهرمونات البديلة المركبة يمكن تحقيقها من خلال الأنواع المنظمة تقليدياً من العلاج بالهرمونات البديلة المتطابقة مع الجسم، والتي تم اختبارها بدقة من حيث الفعالية والسلامة.

### هل أصبح وصف التستوستيرون للنساء مفرطاً؟

حتى وقت قريب نسبياً، كان يُعتبر التستوستيرون هرموناً ذكرياً بحثاً، على الرغم من أنه يُنتج أيضاً داخلياً في النساء، ولم يُوصَ به للاستخدام الأنثوي.

في الواقع، لم تكن هناك تحضيرات مرخصة للاستخدام الأنثوي في سن اليأس حتى وقت قريب جداً عندما رخصت إدارة السلع العلاجية في أستراليا استخدام كريم التستوستيرون بنسبة 1% للنساء المصابات باضطراب الرغبة الجنسية المنخفضة (HSDD) والذي يسبب انخفاضاً مزعجاً في الرغبة الجنسية. لا يزال معظم وصف التستوستيرون للنساء عالمياً غير مرخص، مع تعديل تحضيرات التستوستيرون الذكري إلى جرعات أنثوية، عادةً 10/1، مصممة لتحقيق مستويات التستوستيرون الكلي ضمن النطاق الفسيولوجي الأنثوي.

هناك الآن بيانات جيدة حول فعالية وسلامة علاج HSDD باستخدام التستوستيرون في سن اليأس الطبيعي والجراحي، سواء مع أو بدون "العلاج الهرموني القياسي" E + P MHT من عدد من التجارب السريرية العشوائية والمراجعات المنهجية والتحليلات التلوية.

على الرغم من وجود أدلة على سلامة وفعالية استخدام التستوستيرون بمفرده في سن اليأس، يُوصى عمومًا بأن يبدأ العلاج الهرموني التقليدي قبل النظر في استخدام التستوستيرون لأعراض انخفاض الرغبة الجنسية المستمر، لضمان أن تكون النساء قد حصلن على كفاية من الإستروجين، خاصة على المستوى المهبل، قبل تعزيز رغبتهم الجنسية. توصي البيان العالمي حول التستوستيرون للنساء باتباع نهج بيولوجي نفسي اجتماعي عند اتخاذ القرار بشأن ما إذا كان وصف التستوستيرون مبرراً.

ومع ذلك، لا تزال هناك قلة من الأدلة على الفوائد المحتملة للتستوستيرون لدى النساء اللواتي يعانين من مشاكل أخرى مرتبطة بسن اليأس مثل الإدراك، المزاج، الطاقة، وجود الحياة العامة، على الرغم من أن هذه الفوائد تُرَوَّج لها وسائل الإعلام كفوائد محتملة للتستوستيرون. بينما ننتظر البيانات من دراسات مصممة بشكل صحيح لتقييم هذه النتائج بشكل أفضل، يجب أن تظل الإشارة الأساسية لاستخدام التستوستيرون لدى النساء مرتبطة بانخفاض الرغبة الجنسية، ويجب اعتبار أي فوائد أخرى تحدث كفوائد ثانوية.

### متى يجب بدء العلاج بالهرمونات البديلة (MHT) وإيقافه؟

توقيت بدء العلاج بالهرمونات البديلة هو أيضاً قضية مثيرة للجدل في رعاية انقطاع الطمث. لقد تم البحث في العلاج بالهرمونات البديلة بشكل أساسي لدى النساء اللواتي هن إما بعد انقطاع الطمث (أي عادةً بعد 12 شهراً من آخر دورة شهرية) أو، في بعض الدراسات، في فترة انقطاع الطمث المتأخر أي بعد 6 أشهر من انقطاع الطمث مع مستويات مرتفعة بشكل ملحوظ من هرمون FSH.

## هل يجب بدء العلاج بالهرمونات البديلة قبل انقطاع الطمث؟

يعد بدء العلاج قبل 10 سنوات أو أكثر من آخر دورة شهرية، فترة انقطاع الطمث المتأخر، مرحلة غالبًا ما يتم تجاهلها وإدارتها بشكل سيئ في حياة المرأة. غالبًا ما تعاني النساء في فترة انقطاع الطمث المتأخر من حدوث أعراض مختلفة مرتبطة بانقطاع الطمث والدورة الشهرية، والتي يمكن أن تبدأ في منتصف الثلاثينيات مع انخفاض احتياطي المبيض.

أظهر استطلاع حديث أن النساء اللواتي يعانين من أعراض "غير في وقتها"، أي التغيرات في الدورة الشهرية أو الأعراض المرتبطة بفترة انقطاع الطمث في إطار زمني قبل أن يتوقع الشخص حدوثها، يمكن أن تؤدي إلى تقييمات أسوأ في مقاييس التوتر والرضا والصحة.

يمكن أن يكون وصف العلاج بالهرمونات البديلة (MHT) خلال فترة ما قبل انقطاع الطمث صعبًا لأن تقلبات مستويات الهرمونات يمكن أن تؤدي إلى نوبات من نقص الإستروجين تليها بسرعة نوبات من زيادة الإستروجين. قد تكون الزيادات في الاستراديول وعدم انتظام الدورة الشهرية خلال فترة الانتقال إلى انقطاع الطمث ناتجة عن أحداث غير متزامنة في المرحلة الأصفرية، والتي يبدو أنها تحفز بواسطة مستويات مرتفعة من هرمون محفز الجريبات (FSH) في المرحلة الجريبية مع تجديد عدة جريبات في نفس الوقت.

يبقى العلاج بالهرمونات البديلة خيارًا لهؤلاء النساء إذا كن يعانين من أعراض، مع الاعتراف بأن العلاج بالهرمونات البديلة غير معتمد في هذه المرحلة من الحياة. هناك حاجة إلى المزيد من البحث لتحديد أفضل نظم العلاج بالهرمونات البديلة للنساء في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث تفضل العلاجات المتسلسلة ولكن حتى هذه قد تسبب نزيفًا غير منتظم.

خيار آخر للنساء في مرحلة ما قبل انقطاع الطمث اللواتي لا يعانين من موانع هو موانع الحمل الفموية المركبة التقليدية القائمة على الإيثينيل استراديول، أو موانع الحمل الفموية المركبة الأحدث القائمة على الاستراديول أو الاستيتول.

يعتبر جهاز اللولب الرحمي المحتوي على ليفونورجيستريل خيارًا مفيدًا جدًا في هذا الوقت ويمكن استخدامه مع الإستروجين إذا كان العلاج بالهرمونات البديلة مطلوبًا. خيار آخر يمكن أن يكون دمج منبه أو مضاد لهرمون إطلاق الغدد التناسلية (GnRH) لقمع النشاط المبيضي المتبقي مع العلاج بالهرمونات البديلة "المضاف".

مثل هذه المنتجات المركبة موجودة بالفعل لعلاج مشاكل النزيف المرتبطة بالأورام الليفية والاندومتريوز، على الرغم من أنه يمكن أيضًا إعطاء المكونات الفردية.



بدائل غير هرمونية، مثل مضادات مستقبلات نيوروكينين (NK) ، يمكن اعتبارها نظريًا، ولكن لم يتم البحث عنها بعد في النساء في فترة ما حول انقطاع الطمث، ولن تعالج عدم انتظام الدورة الشهرية أو الحاجة إلى وسائل منع الحمل.

### هل ينبغي بدء العلاج بالهرمونات البديلة في النساء الأكبر سنًا بعد فترة انقطاع الطمث؟

توصي معظم الجمعيات بالحذر عند وصف العلاج بالهرمونات البديلة من جديد للنساء اللاتي يبلغن من العمر 60 عامًا أو أكثر. وقد نشأت هذه النصيحة من دراسات مثل WHI حيث وُجد أن النساء اللاتي بدأن العلاج بالهرمونات البديلة في الستينيات من أعمارهن، وخاصة في السبعينيات، كان لديهن معدل أعلى من الأحداث القلبية الوعائية والجلطات الوريدية والسكتات الدماغية وسرطان الثدي مقارنة بالنساء في الخمسينيات من أعمارهن.

معظم النساء في هذه الفئة العمرية الأكبر لديهن القليل أو لا يعانين من أعراض الهبات الساخنة، ويمكن علاج أي أعراض ضمور المهبل/متلازمة جفاف المهبل بشكل فعال باستخدام العلاجات الاستروجينية المهبليّة. في الوقت نفسه، من المهم الاعتراف بأن ما يصل إلى 30-40% من النساء في الستينيات و10-15% في السبعينيات يبلغن عن أعراض هبات ساخنة مزعجة. يجب التحقيق في ظهور أعراض الهبات الساخنة الجديدة في هذه الفئات العمرية وفقًا للعرض السريري، لاستبعاد أسباب مثل فرط نشاط الغدة الدرقية والورم الكروموسيتومي.

تسعى بعض النساء بشكل غير تقليدي للعلاج من هشاشة العظام باستخدام العلاج الهرموني البديل في الفئة العمرية فوق 60 عامًا لأنهن يرغبن في تجنب المستحضرات غير الهرمونية التي تحافظ على العظام بسبب آثارها الجانبية؛ عند اتخاذ قرار مستنير، يجب توازن الفائدة والمخاطر لجميع المستحضرات بعناية.

تظهر المشاكل بشكل خاص عندما تطلب النساء، سواء كن يعانين من أعراض أم لا، من مقدمي الرعاية الصحية بدء العلاج الهرموني البديل لأنهن يشعرن أنهن فاتتهن الفرصة لاستخدام العلاج في الخمسينيات من أعمارهن، بسبب المخاوف التي أثارتهن دراسات WHI/MWS أو لأن مقدمي الرعاية الصحية أوقفوا العلاج "في وقت مبكر".

يجب إرشاد هؤلاء النساء إلى أن بدء العلاج الهرموني البديل من جديد لا يُوصى به تقليديًا. ومع ذلك، إذا كان من المقرر بدء العلاج، فمن المهم وصف جرعات منخفضة جدًا، ويفضل أن تكون مع الإستروجين عبر الجلد، لتجنب الآثار الجانبية؛ على سبيل المثال، لاصقات إستراديول بجرعة 25 ميكروغرام، أو مضخة واحدة من جل الإستراديول أو رذاذ إستراديول واحد عبر الجلد، مع بروجستيرون مجهري 100 ملغ أو ديدروجيستيرون 5 ملغ لحماية بطانة الرحم.

### متى يجب إيقاف العلاج بالهرمونات البديلة (MHT)؟

توصي معظم السلطات التنظيمية مثل وكالة الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية (MHRA) والوكالة الأوروبية للأدوية (EMA) وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) بأن يتم استخدام العلاج بالهرمونات البديلة بأقل جرعة ولأقصر مدة ضرورية لتخفيف الأعراض، لأن العلاج بالهرمونات البديلة قد يزيد من خطر بعض أنواع السرطان والجلطات الدموية والسكتة الدماغية، ولأن المخاطر تزداد كلما طالت مدة استخدام العلاج. ومع ذلك، هناك الآن اتفاق عالمي بين الجمعيات الوطنية والدولية المعنية بانقطاع الطمث على أنه لا ينبغي وضع حدود تعسفية على مدة استخدام العلاج بالهرمونات البديلة.

تنص المبادئ التوجيهية للجمعية الدولية لانقطاع الطمث (IMS) على أنه "لا توجد أسباب لوضع قيود إلزامية على مدة العلاج بالهرمونات البديلة". "يجب أن يتم اتخاذ قرار الاستمرار في العلاج بناءً على تقدير المرأة المطلعة جيداً ومقدم الرعاية الصحية الخاص بها، اعتماداً على الأهداف المحددة وتقدير موضوعي للفوائد والمخاطر الفردية المستمرة". لذا، يجب أن تشمل الإدارة الحديثة لانقطاع الطمث تخصيصاً يتعلق بمدى استخدام العلاج بالهرمونات البديلة.

### لماذا تعتبر العلاج بالهرمونات البديلة مهماً؟ هل نحن نبالغ في العلاج الطبي لسن اليأس؟

سن اليأس بحد ذاته لا يتطلب علاجاً، ولكن الأعراض والظروف المزعجة التي يمكن أن ترتبط به تستدعي العلاج. المؤشر الحالي لاستخدام العلاج بالهرمونات البديلة هو علاج أعراض سن اليأس المتكررة وجفاف المهبل. يُقدَّر أن 80% من النساء يعانين من أعراض سن اليأس المتكررة، و25% من النساء سيعانين من أعراض شديدة، ومتوسط مدة الأعراض هو 8-10 سنوات (مما يعني أن نصف النساء سيعانين من تلك الأعراض لفترة أطول من 8-10 سنوات). كما أن للعلاج بالهرمونات البديلة مؤشر ثانوي لعلاج هشاشة العظام في بعض البلدان، وبحلول سن الثمانين، ستعاني ما يصل إلى 50% من النساء من هشاشة العظام إذا تُركت دون علاج.

من المهم توعية النساء منذ البداية بأن أعراض سن اليأس مثل أعراض سن اليأس المتكررة واضطرابات النوم وتقلبات المزاج وضباب الدماغ ستتحسن عادة مع الوقت وقد لا تتطلب علاجاً. الصعوبة تكمن في معرفة متى ستتحسن هذه الأعراض، ومن المهم عدم السماح للنساء بالمعاناة إلى أجل غير مسمى إذا تم اعتماد نهج محافظ.

من المعروف جيداً أن مرحلة انقطاع الطمث يمكن أن تكون مرتبطة غالباً بعدد من الأعراض المزعجة الأخرى مثل انخفاض الطاقة وآلام العضلات والمفاصل، وأن العلاج بالهرمونات البديلة يمكن أن يكون له تأثير إيجابي على هذه الأعراض. قبل وصف العلاج، يجب تحديد الأعراض السائدة، وتحديد أهداف واقعية بشأن درجة التحسن المتوقعة، وكذلك على أي جدول زمني يُتوقع أن يحدث استجابة للعلاج. الهدف النهائي هو تمكين النساء من الحصول على معلومات مستندة إلى الأدلة لاتخاذ قرار فردي يتناسب معهن.

### هل ينبغي علينا التوصية بخيارات غير هرمونية بدلاً من أو بالإضافة إلى العلاج بالهرمونات البديلة؟

كلما كانت خيارات العلاج أكثر تنوعاً، كان من الأسهل تخصيص العلاج. كما ذكر سابقاً، يجب أن تكون أي علاجات طبية مدعومة بتحسين نمط الحياة، والنظام الغذائي، وممارسة الرياضة، وتقليل استهلاك الكحول، وتجنب أو الإقلاع عن التدخين.

يجب أن تُعرض على النساء اللواتي يعانين من مشكلات مزعجة تتعلق بانقطاع الطمث جميع الخيارات غير الهرمونية الآمنة والفعالة المستندة إلى الأدلة، بالإضافة إلى الخيارات الهرمونية كجزء من مجموعة أدوات العلاج. يجب أن تكون الخيارات مصممة حسب رغبات الفرد وتاريخه الطبي - قد ترغب بعض النساء في تجنب العلاجات الهرمونية أو قد تكون هناك موانع لاستخدامها.

تتمثل الصعوبة في نقص خيارات العلاج غير الهرمونية المرخصة، مما يؤدي إلى الاستخدام غير المصرح به لعلاجات مثل مضادات الاكتئاب لعلاج أعراض انقطاع الطمث. أوضحت إرشادات NICE لعام 2015 بوضوح أن مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومثبطات استرداد السيروتونين

والنورابينفرين لا ينبغي استخدامها كعلاجات أولية لأعراض انقطاع الطمث لدى النساء اللاتي لا توجد لديهن موانع لاستخدام العلاج الهرموني البديل.

أدى البحث الحديث إلى ظهور فئة جديدة من الأدوية، وهي مضادات مستقبلات NK، التي تم ترخيصها بالفعل في بعض البلدان لعلاج أعراض انقطاع الطمث. وهذا يوفر خيارًا مرخصًا آخر لاستهداف أعراض انقطاع الطمث، مما يسهل تخصيص العلاج.

### مجالات العلاج التي تحتاج إلى تلبية احتياجات العلاج الهرموني البديل

لا تزال هناك مجالات كبيرة من الاحتياجات غير الملباة في طب انقطاع الطمث حيث يمكن أن يكون للعلاج الهرموني البديل فائدة كبيرة، سواء لأن الموضوعات تُعتبر من المحرمات أو لأن البحث والتطوير لم يتركز في هذه المجالات:

• الصحة الجنسية/VVA/GSM: على الرغم من وجود العديد من المنتجات المتاحة الآن لإدارة أعراض VVA/GSM، لا يزال هناك تردد كبير لدى النساء في التقدم لعلاج هذه الأعراض، بسبب إحراج المريضة، وتردد مقدمي الرعاية الصحية في فتح الحوار، وتقليل تأثير هذه الأعراض [93]. ومن المهم بنفس القدر إدارة قضايا الصحة الجنسية مثل HSDD وتوفير الخبرة والموارد الكافية لمعالجة هذه القضايا باستخدام نهج بيولوجي نفسي جنسي مع المنتجات الأندروجينية المرخصة للاستخدام النسائي عند الحاجة.

• سن اليأس المبكر/POI: لا تزال هذه المجالات تثير القلق بسبب نقص الوعي لدى الجمهور وبين مقدمي الرعاية الصحية العامة حول التأثير الذي يمكن أن تتركه هذه الحالات، ليس فقط على جودة الحياة ولكن أيضًا على الصحة على المدى الطويل. في الماضي، كانت النساء المصابات بـPOI يُطلق عليهن "القبائل المفقودة".

من الضروري تشجيع النساء اللواتي قد يعانين من مشاكل/POI سن اليأس المبكر على التقدم مبكرًا حتى يمكن تشخيصهن وإدارتهن بشكل فعال باستخدام العلاج بالهرمونات البديلة ما لم يكن هناك موانع طبية. تعتبر الأوراق البيضاء والإرشادات المحدثة مهمة ولكنها فعالة فقط إذا كان هناك نشر وترجمة كافيين للمعلومات على مستوى العالم. يتم حاليًا تحديث إرشادات POI من الجمعية الأوروبية للتكاثر البشري وعلم الأجنة (ESHRE) وسيتم نشرها قريبًا.

• سن اليأس المبكر: على الرغم من أنه تم تناول هذا الموضوع بالفعل، من المهم التأكيد على أنه، بالإضافة إلى الأعراض المرتبطة بسن اليأس، يمكن أن يرتبط هذه الفترة من حياة المرأة أيضًا باضطرابات حيض مزعجة، ومتلازمة ما قبل الحيض (PMS/PMDD) ومشاكل صحية جنسية صعبة تتطلب نظم علاج مدروسة جيدًا.

• سن اليأس الناتج عن العلاج الطبي بسبب:  
أسباب حميدة/سرطانات غير معتمدة على الهرمونات – من المقلق أن العديد من النساء اللواتي يمكن أن يستفدن من العلاج بالهرمونات البديلة بعد سن اليأس الحميد أو غير المعتمد على الهرمونات، لم يُعرض عليهن ذلك بعد. المخاطر القصيرة والطويلة الأجل لقصور المبيض المبكر وسن اليأس المبكر على جودة الحياة، والاعتلال المتعدد، والوفيات معروفة الآن جيدًا، خاصة بعد استئصال المبيض الثنائي. لقد كان التركيز لفترة طويلة على تحسين طول العمر في علاج السرطان. بينما يُعتبر طول العمر مهمًا، فإنه يعني القليل جدًا دون جودة حياة عامة وجنسية مثالية.

سرطانات معتمدة على الهرمونات - البحث عن خيارات العلاج التي يمكن استخدامها بعد الأورام الخبيثة المعتمدة على الهرمونات متأخر جدًا. من المشجع أن يتم الآن إجراء أبحاث حول بعض الخيارات العلاجية غير الهرمونية، على سبيل المثال، مضادات مستقبلات NK التي يمكن استخدامها بشكل محتمل لدى النساء اللاتي لديهن تاريخ سابق من الأورام الخبيثة الإيجابية لمستقبلات الهرمونات واللواتي يُمنعن من استخدام العلاج بالهرمونات البديلة.

### أين يمكن الوصول إلى العلاج بالهرمونات البديلة (MHT)؟

تواجه النساء في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط وصولاً محدوداً أو معدوماً إلى العلاج بالهرمونات البديلة - ماذا يمكن فعله؟

الكثير مما كُتب عن العلاج بالهرمونات البديلة يفترض أنه متاح عالمياً، وهو بالتأكيد ليس كذلك. في عدد من البلدان، تتوفر خيارات قليلة أو معدومة للعلاج بالهرمونات البديلة. حتى في الأماكن التي يتوفر فيها العلاج بالهرمونات البديلة، غالباً ما تفتقر الخبرة اللازمة لوصفه بشكل فعال وآمن وأخلاقي. لذلك، من المهم اعتماد أساليب عملية حساسة للمنطقة أو البلد أو الثقافة في إدارة انقطاع الطمث.

تلعب الجمعيات الوطنية والدولية المعنية بانقطاع الطمث دوراً مهماً في توفير التدريب في العلاج بالهرمونات البديلة ورعاية انقطاع الطمث. لدى الجمعية الدولية لانقطاع الطمث حالياً تواصل مع 64 جمعية متعلقة بانقطاع الطمث من خلال مجلس الجمعيات المتصلة بانقطاع الطمث (CAMS) وأعضاء في 90 دولة يمكنهم تقديم المشورة بشأن الأساليب المثلى التي يمكن استخدامها في الإعدادات الوطنية والإقليمية لإدارة انقطاع الطمث.

يقدم CAMS مجلس الجمعيات المتصلة بانقطاع الطمث مجموعة أدوات مبتكرة لبدء جمعية انقطاع الطمث بالإضافة إلى برنامج "تكاتف الأيدي" حيث يتم دعم الجمعيات الصغيرة من قبل الجمعيات الأكبر. توفر الندوات الشهرية "ساعة انقطاع الطمث" تعليماً باللغات المحلية حول قضايا ذات أهمية وطنية وإقليمية. لقد قدمت هذه البرامج إرشادات حاسمة لتشكيل ونمو جمعيات انقطاع الطمث في جميع أنحاء العالم. بدأت جمعيات انقطاع الطمث الآن في الظهور في مناطق من العالم مثل إفريقيا والشرق الأوسط حيث لم تكن هناك جمعيات انقطاع طمث أو كانت قليلة.

إن النمو المستمر لجمعيات سن اليأس في جميع أنحاء العالم أمر بالغ الأهمية لمعالجة الحاجة الملحة لتدريب مقدمي الرعاية الصحية في رعاية سن اليأس ولتنقيف النساء في منتصف العمر حول تأثير سن اليأس على صحتهم ورفاهيتهن.

### هل يقوم المؤثرون (الطبيون، والسياسيون، والاجتماعيون) بخلق توقعات غير واقعية، أم يستعيدون التوازن إلى حيث يجب أن يكون؟

لقد شهدت إدارة سن اليأس مؤخرًا "نهضة" في عدد من الدول، وخاصة في المملكة المتحدة، حيث تم أخيراً لفت الانتباه إلى التأثير المحتمل لسن اليأس من قبل الجمهور ومقدمي الرعاية الصحية، والأهم من ذلك، صانعي السياسات.

في المملكة المتحدة، تم تعيين "أباطرة" السياسة المتعلقة بسن اليأس والعلاج بالهرمونات البديلة وسفراء صحة المرأة للإشراف على توفر العلاج بالهرمونات البديلة لضمان توزيعها بشكل عادل بتكلفة معقولة للجمهور.

بينما كان تمكين النساء للبحث عن المساعدة في سن اليأس تطورًا إيجابيًا إلى حد كبير، إلا أن هناك بعض العواقب غير المتوقعة التي تعتبر أقل رغبة. تشمل هذه ما يلي:

- توقعات غير واقعية بشأن ما يمكن تحقيقه مع خيارات العلاج المتاحة حاليًا بما في ذلك العلاج بالهرمونات البديلة؛

- خيبة الأمل إذا لم يحقق العلاج بالهرمونات البديلة التأثير المطلوب في تخفيف الأعراض، خاصة بالنسبة لمشاكل المزاج والإدراك؛

- خيبة الأمل إذا كانت هناك آثار جانبية غير متوقعة؛

- صعوبة في الوصول إلى العلاج بالهرمونات البديلة أو انقطاع إمدادات العلاج بالهرمونات البديلة؛

- صعوبة الوصول إلى الرعاية الصحية المتعلقة بسن اليأس على المستوى الأول أو الثاني إما بسبب نقص الموارد أو نقص الخبرة؛

- تسويق إدارة انقطاع الطمث الذي يهدف بالتحقيق المفرط والعلاج المفرط؛

- نصائح ودعم غير منظم من خبراء معينين بأنفسهم مع القليل أو عدم وجود تدريب بشكل عام

نشأت هذه العواقب جزئيًا لأن هذه "النهضة" قد قادت العامة والمشاهير الإعلاميون بدلاً من أقسام الصحة الحكومية. لذلك، من المهم أن يتم تطوير نهج منسق لإدارة سن اليأس بشكل كامل من قبل أقسام الصحة لضمان توفير موارد سريرية وتعليمية كافية، والوصول العادل إلى نصائح قائمة على الأدلة، والعلاج بالهرمونات البديلة والبدائل.

## الصراعات المحتملة للمصالح

لقد كانت مسألة الصراعات المحتملة للمصالح ودور صناعة الأدوية قضية مثيرة للجدل بشكل خاص في طب انقطاع الطمث - ربما أكثر من العديد من المجالات الطبية الأخرى. إن تأثير شركات الأدوية في رعاية انقطاع الطمث يصعب قبوله بشكل خاص بين أولئك الذين يرون أن انقطاع الطمث هو مرحلة طبيعية في حياة المرأة ولا تتطلب علاجًا بحد ذاتها، وحتى بين أولئك الذين يقبلون أن الأعراض المزعجة المرتبطة بانقطاع الطمث تستدعي العلاج.

بينما من المفهوم لماذا قد يعتبر البعض التعاون مع صناعة الأدوية غير أخلاقي، إلا أن الواقع هو أن إدارات الصحة الحكومية ووكالات البحث لا يمكنها دعم تكاليف جميع التجارب العشوائية. لن يحدث قدر كبير من البحث والتطوير الطبي والتعليم غير الترويجي إذا لم يكن لصناعة الأدوية دور في ذلك.

وجهة نظر الجمعية الدولية لسن اليأس ومعظم جمعيات سن اليأس هي أن التعاون مع صناعة الأدوية يمكن أن يكون أخلاقيًا طالما أن الأهداف الرئيسية هي كما يلي:

- المستفيد الرئيسي من التعاون هو المرأة/المريض/الجمهور؛

- أي تعاون يكون شفافًا تمامًا مع الإعلان عن جميع تضارب المصالح المحتملة؛

- أبحاث وتطوير الأدوية تعالج الاحتياجات العلاجية غير الملباة، وليست مصممة فقط لزيادة الأرباح المالية؛

• اتجاه أي دعم تعليمي غير مقيد، وغير ترويجي، ويتم تطويره من قبل جمعيات سن اليأس وليس من قبل شركات الأدوية.

إذا كان من المقرر تقليل الاعتماد على دعم المنظمات الربحية، فإنه من الضروري بالطبع أن توفر إدارات الصحة الحكومية على مستوى العالم موارد كافية للبحوث والتطوير المستقلة التي يقودها الباحثون، ولتعليم مقدمي الرعاية الصحية في إدارة المشكلات المتعلقة بسن اليأس، خاصة في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط. يجب بالطبع اتباع معايير أخلاقية مكافئة أيضًا في الدراسات الممولة من الحكومة.

## دور المنظمين

الدور الأساسي للوكالات التنظيمية مثل وكالة الأدوية الأوروبية (اللجنة الخاصة بالمنتجات الطبية للاستخدام البشري) وإدارة الغذاء والدواء الأمريكية ووكالة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية هو حماية وتحسين الصحة العامة. بينما يعملون كحراس أمان لإدخال المنتجات الطبية الجديدة، من المهم أن يكون لديهم، أو يتوافر لهم، خبرة كافية ليتمكنوا من اتخاذ أحكام متوازنة بشأن المنتجات التي يقيمونها. لذا سيكون من المفيد للغاية إذا تعاونت هذه السلطات بشكل روتيني مع الجمعيات الوطنية والدولية المعنية بسن اليأس والتي تمثل مقدمي الرعاية الصحية الذين يهتمون بالنساء اللواتي صُممت هذه المنتجات لفائدتهن. تشمل الأمثلة على الأماكن التي يمكن أن يستفاد فيها التعاون في طب سن اليأس:

• انتشار وصفات الهرمونات البيولوجية المماثلة المركبة/العيادات في بعض الدول، على الرغم من توفر العلاجات الهرمونية البديلة المنظمة تقليديًا؛

• الرفض لإزالة علامات التحذير "القياسية" من بعض الدول (مثل اضطرابات القلب والأوعية الدموية/الخرف/سرطان الثدي/سرطان بطانة الرحم) من العلاجات المحلية منخفضة الجرعة من الإستروجين على الرغم من عدم وجود أي دليل على الأذى؛

• النهج غير المتسق للجهات التنظيمية عالميًا في منح تراخيص المنتجات، على سبيل المثال، جهاز اللولب الرحمي المحتوي على ليفونورجيبستريل غير مرخص كجزء من العلاجات الهرمونية البديلة في الولايات المتحدة وكندا؛

• التردد في ترخيص استخدام التستوستيرون للنساء، والذي تم ترخيصه حاليًا فقط في أستراليا؛

• الميل للتركيز على جانب واحد من المخاطر المرتبطة بالعلاجات الهرمونية البديلة، مثل سرطان الثدي، دون أخذ التوازن العام بين الفوائد والمخاطر في الاعتبار. ما لم تكن هناك أسباب محددة تدعو إلى وجود اختلافات وطنية/إقليمية، فإن اتباع نهج متسق تجاه هذه القضايا وغيرها على الصعيد العالمي مهم لتعزيز الثقة وتسهيل الوصول الشامل إلى منتجات آمنة وفعالة، دون تمييز جغرافي أو عرقي.

## أهمية الجمعيات الدولية لسن اليأس وغيرها من جمعيات سن اليأس

تلعب جمعيات سن اليأس دورًا مهمًا في تعزيز فهم وعلاج وإدارة سن اليأس وصحة النساء في منتصف العمر. تشمل أعمال هذه الجمعيات:

- تعزيز البحث؛
- تطوير ونشر التعليم لمقدمي الرعاية الصحية والنساء والمجتمعات؛
- الدعوة لسياسات حكومية وتمويل؛
- تعزيز الشمولية العادلة والوصول إلى العلاج؛

## • معالجة المعلومات المضللة والوصمة.

هناك جمعيات وطنية وإقليمية تركز على القضايا المحلية والتسليم، وتجمع الجمعية الدولية لسن اليأس، بصفتها الجمعية العالمية الوحيدة لسن اليأس، هذه الجمعيات معًا من خلال CAMS لدعم تحقيق رؤيتها.

بصفتهم أعضاء في CAMS، تعمل الجمعيات معًا لتطوير الموارد، وتبادل المعلومات، وتعزيز بعضها البعض بحيث تكون أعمالهم الحيوية مفيدة لمقدمي الرعاية الصحية والنساء خارج حدود دولهم/مناطقهم. تعمل IMS، من خلال برنامج CAMS Holding Hands، مع مقدمي الرعاية الصحية لإنشاء جمعيات لانقطاع الطمث في المناطق التي لا توجد فيها. تقوم IMS، بالشراكة مع أعضاء CAMS، بإنشاء موارد تعليمية متطورة وفعاليات. تم تطوير هذه الموارد ودعمها من قبل أبرز الخبراء في العالم في مجال انقطاع الطمث وصحة النساء في منتصف العمر، مما يضمن الترويج لأحدث العلوم والاتجاهات الناشئة من جميع أنحاء العالم وجعلها متاحة لمقدمي الرعاية الصحية والنساء.

تشمل هذه الحافظة الكثير من من الفعاليات والموارد التعليمية، المترجمة إلى عدة لغات والعديد منها متاح مجانًا، من أجل زيادة المعرفة، وتعزيز الوعي بين الثقافات، وتحسين الوصول في المناطق المحرومة. تعتبر معالجة هرمون الاستروجين (MHT) موضوعًا رئيسيًا عبر هذه الحافظة التي تشمل ما يلي:

- مؤتمر عالمي دوري عن انقطاع الطمث؛
- يوم انقطاع الطمث العالمي؛
- المجلة الشهرية للجمعية "Climacteric"؛
- IMPART، دورة مجانية عبر الإنترنت لمقدمي الرعاية الصحية؛
- مراجعة خبراء للأبحاث العلمية الرئيسية (Menopause Live)؛
- سلسلة ندوات عبر الإنترنت شهرية؛
- سلسلة مقابلات شهرية؛
- ندوة CAMS الشهرية؛
- سلسلة الندوات السريرية – مناقشات طاولة مستديرة موضوعية بين خبراء انقطاع الطمث في المستقبل وخبراء رائدين؛
- تحديث توصيات الجمعية الدولية لانقطاع الطمث حول صحة النساء في منتصف العمر وانقطاع الطمث، يلي ذلك مراجعة إضافية للبيان العالمي المتفق عليه بشأن MHT؛
- شراكة الجمعية الدولية لانقطاع الطمث مع الجمعية الأوروبية للتكاثر وعلم الأجنة (ESHRE) والجمعية الأمريكية للطب التناسلي (ASRM) ومركز موناخ للبحوث الصحية والتنفيذ (MCHRI)، والتي سهلت تحديثًا لإرشادات ESHRE حول قصور المبيض المبكر؛
- معلومات انقطاع الطمث، التي توفر معلومات موثوقة قائمة على الأدلة للنساء.

من الضروري أن تعمل جميع جمعيات انقطاع الطمث والمنظمات الصحية على المستويين الوطني والعالمي بشراكة لمعالجة الآراء المتباينة حول انقطاع الطمث التي غالبًا ما تترك النساء يشعرن بالارتباك وفقدان القوة.

هذه هي الطريقة الوحيدة لتطوير وتعزيز الإدارة الأخلاقية المستقبلية لانقطاع الطمث، من وجهات نظر عملية وطموحة، وهي العمل معًا كمجتمع واحد خاص بانقطاع الطمث.

لقد قطعنا شوطاً طويلاً منذ ظهور الاستروجينات والبروجستيرونات المتاحة تجارياً لأول مرة. في الوقت الحاضر، يبدو أن العلاج بالهرمونات البديلة المتطابقة مع الجسم المرخص تقليدياً يقدم بعض المزايا مقارنةً بالاستروجينات المقترنة والبروجستيرونات الأندروجينية الاصطناعية.

من المثير للاهتمام أن الإرشادات التنظيمية لا تعترف بالاختلافات في التأثيرات البيولوجية والسريرية مع الأنواع الأكثر "طبيعية" من العلاج بالهرمونات البديلة المنظمة تقليدياً. إن توسيع تمويل أبحاث سن اليأس أمر حاسم لتقييم فوائد وسلامة أنواع العلاج بالهرمونات البديلة الحديثة ولتطوير وتحديد خيارات علاجية جديدة تقلل من الآثار السلبية وتزيد من الفوائد.

لنكون الأولوية الرئيسية في البحث هي تقييم فكرة تروج لها بعض الوكالات ووسائل الإعلام بأن جميع أنواع العلاج بالهرمونات البديلة لها تأثير متطابق على القضايا الصحية المتعلقة بسن اليأس.

من خلال الشراكة البحثية مع صناعة الأدوية، تم تطوير TSECS ومعدلات مستقبلات الاستروجين الانتقائية كطرق علاجية تحافظ على الفوائد مع تقليل الآثار الجانبية. إن البحث والتطوير المستمرين لطرق غير هرمونية مكملة ومعرفية ومرخصة للنساء اللواتي لا يمكنهن، أو اللواتي يفضلن عدم استخدام العلاج الهرموني البديل، أمر بالغ الأهمية.

مثال آخر على التعاون مع الصناعة هو الفهم المحسن للعمليات الفسيولوجية المرضية والغده النخامية التي تؤدي إلى نشوء أعراض انقطاع الطمث المزعجة. وقد أسفرت هذه التعاونات عن خيارات علاجية جديدة مثل مضادات مستقبلات NK التي يمكن استخدامها من قبل النساء اللواتي يفضلن عدم استخدام العلاج الهرموني البديل أو اللواتي لديهن موانع لاستخدامه، ومع النتائج المعلقة من التجارب الجارية، أيضاً للنساء اللواتي لديهن تاريخ من الأورام الحساسة للهرمونات، واللواتي يحتجن إلى العلاج بشكل أكبر.

سيسهل فهم علم الوراثة الدوائية الخيارات العلاجية الفردية الحقيقية لإدارة الأعراض المتعلقة بانقطاع الطمث، كما سيغير نسبة الفائدة إلى المخاطر لصالح الوقاية الأولية لدى النساء اللاتي يُعتبرن في خطر من المضاعفات طويلة الأمد لانقطاع الطمث الطبيعي. لا توصي الهيئات الاستشارية مثل فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية في الولايات المتحدة (USPSTF) حالياً بالعلاج بالهرمونات البديلة للوقاية الأولية على الرغم من الأدلة الإيجابية لفوائد العظام والقلب والأوعية الدموية، والنقد المستمر من خبراء انقطاع الطمث.

## الاستنتاجات

يعتبر انقطاع الطمث نقطة تحول مهمة في مسار حياة المرأة وقد تحمل دلالة تطويرية في الإنسان العاقل. على الرغم من أنها مرحلة معترف بها منذ زمن أبقرط، فقد أصبحت فترة انقطاع الطمث أكثر أهمية لأنها أصبحت مرحلة منتصف العمر للعديد من النساء، وبالتالي لا ينبغي اعتبارها مجرد جزء من عملية الشيخوخة.

بينما كان التركيز مؤخراً على تمكين النساء من إدارة أعراض انقطاع الطمث المزعجة بشكل استباقي، من المهم أيضاً تعزيز نظرة إيجابية تجاه انقطاع الطمث كمرحلة طبيعية في حياة المرأة وفرصة لإعادة تقييم ومعالجة القضايا الصحية الحالية والمستقبلية.

يمكن أن يحرر توقف النشاط المبيضي النساء، من الأعراض المزعجة المرتبطة بالدورة الشهرية مثل متلازمة ما قبل الحيض/اضطراب ما قبل الحيض، والصداع النصفي المرتبط بالحيض، والنزيف الثقيل المؤلم. كما أنها فرصة للتحرر من القلق بشأن الحمل، مما يمنح النساء الفرصة لاستكشاف فرص جديدة في مسار حياتهن.



على مستوى العالم، هناك حاجة ملحة للمعلومات القائمة على الأدلة وخيارات علاج آمنة وفعالة للأشخاص الذين يحتاجون إلى العلاج. سيساهم التقدم المستمر في تدريب مقدمي الرعاية الصحية وتنقيف النساء في منتصف العمر في تحسين الصحة والإنتاجية ليس فقط على المستوى الفردي، ولكن أيضاً على المستوى الاجتماعي، وتقليل عبء الأمراض غير المعدية التي تمثل مصدر قلق صحي كبير في القرن الحادي والعشرين.

يمكن أن يساهم تعزيز رعاية التعليم حول انقطاع الطمث عالمياً أيضاً في تبديد المفاهيم الخاطئة وتقليل الوصمة المتعلقة بانقطاع الطمث وعمر النساء بشكل عام، وبالتالي تشجيع المزيد من النساء على السعي للحصول على الرعاية التي يحتجنها لتحسين صحتهم في منتصف العمر وما بعده. يتحتم على مقدمي الرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم توفير بيئة داعمة ومعلوماتية حيث يمكن للنساء مناقشة انقطاع الطمث بحرية كما يؤثر عليهن بشكل فردي، والتعبير عن مخاوفهن وأولوياتهن، وتلقي رعاية شخصية لتحسين صحتهم ورفاهيتهن في النصف الثاني من حياتهن.

#### ملاحظة رئيسية

بينما تتعلق الغالبية العظمى من التجارب الشخصية مع انقطاع الطمث بالنساء (اللواتي وُلدن إنثاءً ويُعرفن أنفسهن كإناث)، فإن الرجال المتحولين جنسياً وبعض الأشخاص الذين يُعرفون أنفسهم على أنهم لا رجال ولا نساء أيضاً يختبرون انقطاع الطمث. تشير هذه الورقة البيضاء إلى "النساء" بما يتماشى مع البيانات المتاحة، التي لا تحدد عادةً الهوية الجنسية.

هناك نقص في البيانات المتاحة بسهولة حول تجارب المتحولين جنسياً والأشخاص ذوي الهوية الجنسية المتنوعة المتعلقة بانقطاع الطمث. لدى الأشخاص المتحولين جنسياً والأشخاص ذوي الهوية الجنسية المتنوعة احتياجات صحية فريدة تتعلق بالعمر يجب على الأطباء أخذها في الاعتبار، بما في ذلك الإحالة إلى خدمات متخصصة عند الضرورة.

#### بيان الإفصاح

تلقى ن. باناي أتعاباً مقابل العمل الاستشاري ومكتب المتحدثين من أبوت، أستيلاس، باير، بيسينس، جيديون ريشتر، ميثرا، ثيرامكس وفياطرس.

تلقى س.ب. أنغ أتعاباً ومنح سفر من أرجون، نوفو نورديسك، فايزر وأمجين، وهو الأمين العام الحالي لجمعية IMS.

لا يوجد لدى ر. تشيشاير أي تضارب محتمل في المصالح للإبلاغ عنه.

يبلغ س.ر. غولدشتاين عن تضارب محتمل في المصالح الحالية التالية: أستيلاس فارما وفايزر، حيث يشارك في مجلس استشاري لأمراض النساء؛ باير وميثرا، كمجلس لمراقبة البيانات والسلامة (DSMB)؛ ميلان، للجنة التحكيم السريرية؛ كوك لأمراض النساء/النساء (OB/GYN)، كمستشار.

يشارك ب. ماكي في المجلس الاستشاري لأستيلاس وباير، ولديه أسهم في إسترغينيكس، ميدي هيلث وريسبين.

تلقى ر.إ. نابي أتعاباً مقابل العمل الاستشاري ومكتب المتحدثين من أبوت، أستيلاس، باير، بيسينس، إكسيلنتيس، فيديا، جيديون ريشتر، ميرك وشركاه، نوفو نورديسك، شيونوجي، ثيرامكس، فياتريس ومختبرات فيشي.

#### التمويل

لا شيء.

## References

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. in search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129.
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: 10.1093/aje/kws421.
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyoodeen NG, et al. the association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: 10.1016/j.Maturitas.2024.108069.
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: 10.1097/GMe.0000000000001805.
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: 10.1007/s10433-021-00679-7.
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: 10.1126/science.add5473.
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: 10.1038/s41586-024-07159-9.
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: 10.1016/j.cub.2018.12.048.
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: 10.3389/fgene.2016.00222.
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: 10.1038/428128a.
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: 10.2307/2406060.
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: 10.1258/mi.2009.009044.
- [17] Pliny the elder. *Natural history*. vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. the beatification of the ladies. 1562.

- [19] Tilt EJ. The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: 10.1001/jama.1923.02650100027012.
- [21] Greer G. The change: women, ageing and the menopause. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft I. Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women’s health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542.
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: 10.1080/13697137.2020.1804545.
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.02.007.
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409– e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast cancer Res treat*. 2008;107(1):103–111. doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: 10.3109/13697137.2012.669126.
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer. type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):cD002229. doi: 10.1002/ 14651858.cD002229.pub4.
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: 10.1186/s12920-023-01658-w.

- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: 10.1186/s12889-024-19280-5.
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: 10.1097/GMe.0000000000001787.
- [39] Lensen S, Bell RJ, carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: 10.1097/GMe.0000000000001788.
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra c, et al. the 2023 Practitioner’s toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783.
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the workplace: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107983.
- [43] Hickey M, Lacroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X.
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012.
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone therapy Position Statement of the North American Menopause Society” Advisory Panel. the 2022 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: 10.1080/13697137.2016.1196047.
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: 10.1080/13697137.2021.1950967.
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional’s guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: 10.1080/13697137.2022.2122792.
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: 10.1080/13697137.2023.2259793.
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts’

- perspective. *expert Rev clin Pharmacol.* 2023;16(6):507–517. doi: 10.1080/17512433.2023.2219056.
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT eligibility criteria Group. *Maturitas.* 2022;166:65–85. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.008.
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a suggested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health.* 2024;30(1):39–54. doi: 10.1177/20533691231223682.
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019;364:k4810. erratum in: *BMJ.* 2019 Jan 15;364:1162. doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung.* 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in real-world practice. *Maturitas.* 2023;172:23–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.004.
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre-menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleeding on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First time. *Post Reprod Health.* 2024;30(2):95–116. doi: 10.1177/20533691241254413.
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(6):529–534. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.529.
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric.* 2004;7(4):338–346. doi: 10.1080/13697130400012262.
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):726–731. doi: 10.1097/00006250-200005000-00019.
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric.* 2007;10(2):120–131. doi: 10.1080/13697130701298107.
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):443–451. doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.

- [66] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: 10.1136/bmj.c2519.
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: 10.1177/2053369119853123.
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: 10.1093/humupd/3.2.159.
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x.
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: 10.1002/ijc.31401.
- [71] Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: 10.1016/j.tem.2020.04.007.
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.09.002.
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1): 40–46. doi: 10.1177/20533691211058030.
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636357.
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: 10.1210/jc.2016-1271.
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial cancer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust*. 2007;187(4):244–245. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x.
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(2):475–482.e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.028.
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):19. doi: 10.1186/s13643-019-0941-8.
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434. erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: 10.1080/13697137.2019.1637079.

- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: 10.1080/13697137.2022.2139600.
- [82] Panay N. British Menopause Society tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: 10.1177/20533691221104266.
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: 10.1097/GMe.0000000000002206.
- [84] Hale Ge, Hughes cl, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50–59. doi: 10.1097/GMe.0b013e31817ee0c2.
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: 10.1016/j.xfre.2022.11.010.
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. doi: 10.1097/GMe.0000000000000196.
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: 10.1097/GMe.0000000000000383.
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: 10.1007/s11606-008-0655-4.
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: 10.1097/GMe.0000000000002386.
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi Re, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: 10.1001/jama.2024.14618.
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.017.
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: 10.1097/GMe.0000000000001260.
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108006.
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl\_1):deae108.122. doi: 10.1093/humrep/deae108.122.

- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1–15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause.* 2023;30(11):1090–1097. doi: 10.1097/GMe.0000000000002254.
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric.* 2016;19(1):1–2. doi: 10.3109/13697137.2015.1127640.
- [99] Koysombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comninos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: 10.1111/nyas.15185.
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric.* 2015;18(3):339–342. doi: 10.3109/13697137.2015.1012154.
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health.* 2021;27(1):49–55. doi: 10.1177/2053369120983154.
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause.* 2017;24(10):1101–1112. doi: 10.1097/GMe.0000000000000983.
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric.* 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women’s experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health.* 2024;19(1):2326013. doi: 10.1080/17441692.2024.2326013.
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>.