

לב וכלי דם

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא לב וכלי דם | ספטמבר-אוקטובר 2008 | גיליון מס' 7

A Publication of The **MEDICAL** Group

חדשות וחידושים במחקרי יל"ד

◀ **תגובה היפרטנסיבית למאמץ:
המשמעות הקלינית**

◀ **דיאליזה צפקית כטיפול
בחולי אי ספיקת לב**

◀ **שינה ומחלות ווסקולריות**

◀ **טכנולוגיות חדשות בניטור רציף
של גלוקוז בדם בחולי סוכרת**



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: פרופ' אהוד גרוסמן
עיצוב גרפי: רונן סאס



דבר העורך

קוראים יקרים,

התמונה כתוצאה ממחלות לב אינה נחשבת עוד כגורם המוות השכיח ביותר בישראל, כך פורסם לא מכבר. פרופ' אורי רוזנשיין מתייחס לכך וכותב: "ישראל ניצבת באחד המקומות הגבוהים בעולם בכמות הצנתורים המבוצעים בה ביחס לגודל אוכלוסייתה. במקביל, ישנה ירידה מתמדת במספר מקרי המוות כתוצאה מהתקפי לב. כיצד הפך הצנתור לטיפול האופטימלי באוטם חריף בשריר הלב, מה הפך את ישראל למודל חיקוי עולמי ומה הם החידושים האחרונים בענף זה?" כתבות נוספות בתחום רפואת הלב עוסקות ביתרונות השימוש בדיאליזה צפקית לטיפול בחולה אי ספיקת לב הסובל מצבירת נוזלים וזקוק לאשפוזים חוזרים, סיכום קצר של ההנחיות החדשות לטיפול אנטיביוטי מונע לאנדוקרדיטיס וכן כתבה על טיפול חדש נוגד קרישה באירועים כליניים חריפים.

הטיפול בחולי סוכרת מהווה תהליך מתמשך של ניסוי ותהיה. תרופות חדשות מפותחות והמלצות מעודכנות לגבי מינונים ושילובי תרופות מופיעות לפרקים. התייחסנו בגליון זה לתרופות המשלבות ירידה במשקל עם השפעה מיטיבה על סוכר הדם, תפקוד תאי בטא וגורמי סיכון קרדיווסקולריים כגון לחץ דם ושומני הדם; סוגי ודרכי מתן אינסולין בחולי סוכרת סוג 2; וטכנולוגיות חדשות בניטור רציף של גלוקוז בדם בחולי סוכרת.

תחומים נוספים בגליון זה הינם יתר לחץ דם: המשמעות הקלינית של תגובה היפרטנסיבית למאמץ; סקירת מחקרים חדשים ביתר לחץ דם. כלי דם: האם אספירין, קלופידוגרל, דיפירידמול ואטורווסטטין מסייעים במניעה שניונית של שבץ מוח? על שאלות אלה ושאלות נוספות הקשורות בטיפול המניעתי המומלץ לחולים לאחר שבץ מוח איסכמי או אירוע מוחי איסכמי חולף, תקראו בגליון זה; מפרצת בטנית של אבי העורקים מתגלה לרוב ללא סימנים מקדימים ומכאן החשיבות בביצוע בדיקות סקר לאיתור מוקדם של מפרצת בטנית של אבי העורקים באוכלוסיית סיכון, כמפורט כאן.

לסיים, מאמר מרתק על הקשר בין הפיזיולוגיה והפתולוגיה בשינה ובין המחלות הווסקולריות וסקירת מחקרים אשר בדקו את השפעת תוספי מזון מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים על פרופיל השומנים.

אני מקווה שתיהנו מקריאת גליון זה, ואף תפיקו ממנו תועלת. במידה ויש לכם הצעות, תגובות והערות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת

rinat@themedical.co.il

בברכה

פרופ' אהוד גרוסמן

עורך מדעי

מנהל מחלקה פנימית ד' והמכון ליתר לחץ דם

המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

משתתפים: ד"ר אדוארדו פורדחני, ד"ר אליעזר גולן, ד"ר רפי ביצור, ד"ר זהר לנדאו, ד"ר חוליו ויינשטיין, ד"ר שלומית שליטין, פרופ' משה פיליפ, ד"ר יהונתן שרעבי, ד"ר מנחם נהיר, ד"ר איתן אוריאל, פרופ' נתן בורנשטיין, ד"ר נעמי נקש, פרופ' זאב קורזין, ד"ר אלון גרוסמן, ד"ר ירון דגן, פרופ' אורי רוזנשיין, פרופ' יהודה וולף, ד"ר רועי אלדור

סמנכ"ל: רונת בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית 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 הנם 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 והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המדעות ועיצובן.

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

כולל כתובת, לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח.



6	חדשות וחידושים במחקרי יל"ד סקירת מחקרים קליניים חשובים אשר התפרסמו לאחרונה ד"ר אדוארדו פודחריני, ד"ר אליעזר גולן
12	אומגה 3 או פיטוסטרולים? האם משפיעים תוספי מזון מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים על פרופיל השומנים? ד"ר רפי ביצור
18	הטיפול באינסולין בחולי סוכרת מסוג 2 סוגי ודרכי מתן אינסולין, תוך התחשבות בצרכי המטופלים ד"ר זהר לנדאו, ד"ר חוליו ויינשטיין
22	זהירות! סוכר עולה טכנולוגיות חדשות בניטור רציף של גלוקוז בדם בחולי סוכרת ד"ר שלומית שליטין, פרופ' משה פיליפ
24	תגובה היפרטנסיבית למאמץ: המשמעות הקלינית מה מאפיין תגובה היפרטנסיבית למאמץ וכיצד לטפל במצב זה ד"ר יהונתן שרעבי
26	טיפול חדש נוגד קרישה באירועים כליליים חריפים יעילות התרופה אריקסטרה לפי המחקר הקליני OASIS-5 ד"ר מנחם נהיר
29	טיפול תרופתי לצורך מניעה שניונית של שבץ מוח אספירין, קלופידוגרל, דיפירידמול ואטורוסטטין כמסייעים במניעה שניונית ד"ר איתן אוריאל, פרופ' נתן בורנשטיין
32	דיאליזה צפקית כטיפול בחולי אי ספיקת לב יתרונות השימוש בדיאליזה צפקית לטיפול בחולה אס"ל הסובל מצבירת נוזלים ד"ר נעמי נקש, פרופ' זאב קורוזיץ
35	דלקת זיהומית של פנים הלב הנחיות למניעה של האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי ד"ר אלון גרוסמן
38	שינה ומחלות ווסקולריות הקשר בין הפיזיולוגיה והפתולוגיה בשינה לבין המחלות הוסקולריות ד"ר ירון דגן
42	מעצמת צנתורים מה הפך את ישראל למודל חיקוי עולמי ומה הם החידושים האחרונים בענף זה פרופ' אורי רוזנשטיין
46	לנטרל פצצת זמן מתקתקת בדיקות סקר לאיתור מוקדם של מפרצת בטנית של אבי העורקים באוכלוסיית סיכון, עשויות להציל חיי רבים פרופ' יהודה וולף
48	להילחם בהשמנה בדרך לטיפול בסוכרת התחליף "הרזה" לתרופות ההיפוגליקמיות ד"ר רועי אלדור



חדשות וחידושים במחקרי יל"ד

סקירת מחקרים קליניים חשובים אשר התפרסמו לאחרונה

ד"ר אדוארדו פוחרני, ד"ר אליעזר גולן

תר לחץ דם (יל"ד) הוא גורם סיכון משמעותי, בלתי תלוי וניתן לטיפול, לתחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית. הטיפול ביתר לחץ דם השתפר באופן בולט במהלך שלושים השנים האחרונות, עם ירידה בשיעורי התמותה והתחלואה ממחלות קרדיו-וסקולריות.

למרות זאת, נותרו עדיין שאלות משמעותיות בתחום הטיפול ביל"ד שאין להן תשובה חד משמעית. במהלך שנת 2008 פורסמו מספר מחקרים קליניים חשובים, המנסים לתת מענה לחלק משאלות אלו, מתוכם נציג בקצרה שלושה:

1. HYVET STUDY¹ שברק את משמעות הטיפול ביל"ד באוכלוסיית הקשישים מעל גיל 80, פלח אוכלוסייה שגדל באופן משמעותי בעולם המערבי. המחקר תוכנן להימשך 5 שנים אך עקב התוצאות הברורות הוחלט, מסיבות אתיות, לסיים אותו לאחר כשנתיים מעקב².

2. ONTARGET STUDY³ שהשווה את השפעת מתן חוסם הרצפטור לאנגיוטנסין (ARB) למתן מעכב האנזים המהפך (ACEi) ולמתן השילוב של שניהם, על תחלואה ותמותה קרדיו-וסקולריות בחולים בסיכון-גבוה.

3. ACCOMPLISH STUDY⁴ שהשווה את השפעת הטיפול המשולב בחוסם סידן (ACEi+CCB) לעומת הטיפול בשילוב של ACEi+DIURETICS, על תחלואה ותמותה קרדיו-וסקולריות.

מחקר HYVET

HYpertension in the Very Elderly Trial

מחקרים רבים הוכיחו, שאיוון לחץ-דם מוריד את השכיחות של שבץ מוחי (ש"מ - stroke) באוכלוסייה מבוגרת. עם זאת, ההוכחות לגבי הקשישים מעל גיל 80 לא היו חד משמעיות ומחקרים קודמים העלו ספקות לגבי כדאיות הטיפול בלחץ דם בקבוצת גיל זו. מרבית הקווים המנחים (guidelines) לא כללו המלצות ברורות לגבי אוכלוסייה זו. מחקר HYVET מנסה לענות על השאלה האם איוון לחץ-דם מוריד את שכיחות הש"מ גם באוכלוסיית הקשישים שמעל גיל 80.

מן הראוי להזכיר בהקשר זה, שמתוך מטה-אנליזה שפורסמה לאחרונה עולה שטיפול ביל"ד באוכלוסייה זו עשוי להוריד סיכון לש"מ ב-36 אחוז אך תוך עלייה של כ-14 אחוז בתמותה מכל סיבה⁵. עבודה מקדימה של מחקר HYVET הגיעה למסקנות דומות⁶.

HYVET הוא מחקר אקראי, סמוי-כפולות, מבוקר אינבו שבוצע בין השנים 2007-2001. במחקר השתתפו 3,845 חולים מעל גיל 80 עם יל"ד סיסטולי של 160 מ"מ"כ או יותר.

חשוב לציין שלא נכללו במחקר חולים עם אי-ספיקת כליות (רמת קריאטינין בנסיוב מעל 1.7 מג/דל'), חולים עם אי-ספיקת לב, חולים שסבלו מדמנציה או שנוקקו לסייעוד וחולים שעברו ש"מ המורגי בששת החודשים שקדמו למחקר.

החולים חולקו באופן אקראי לשתי קבוצות: טיפול אקטיבי ע"י המשטן אינדאפאמיד (Indapamide) 1.5 מג' ליום בשחרור ממושך או טיפול באינבו. במידת הצורך, לקבוצת הטיפול הוסף ה-ACEi פרינדופריל (Perindopril), במינון של 2 עד 4 מ"ג ובקבוצת האינבו הוסף אינבו.

מטרת הטיפול הייתה הגעה לערכי לחץ-דם של 150/80 מ"מ"כ. נקודת המטרה העיקרית (Primary End Point) הייתה ש"מ עם או ללא תמותה (אירוע מוחי חולף לא נכלל בהגדרה זו). נקודות המטרה המשניות היו מוות מכל סיבה, מוות מסיבה קרדיו-וסקולרית ומוות בגלל ש"מ.

כל קבוצה כללה מעל 1,900 חולים, 60 אחוז מהם נשים. הגיל הממוצע בתחילת המחקר היה 83.6 שנה. לחץ הדם הממוצע היה 173/90 מ"מ"כ, כ-8 אחוז מהחולים סבלו מירידת לחץ-דם בעמידה. ה-BMI הממוצע היה 24. תשעים אחוז אובחנו כסובלים מיל"ד וכ-7 אחוז היו סוכרתיים.

זמן מעקב חצויני היה 1.8 שנים (טווח 0-6.5, ממוצע 2.1 שנים). בתום המחקר, 26 אחוז מהחולים בקבוצת הטיפול האקטיבי טופלו במשתן בלבד, בעוד ש-74 אחוז נוקקו לתוספת פרינדופריל. במהלך המחקר, ערכי לחץ-הדם ירדו משמעותית בקבוצת הטיפול האקטיבי בהשוואה

לקבוצת האינבו (תמונה 1). בתום שנתיים נצפה הבדל בין הקבוצות של 15 מ"מ"כ בלחץ הדם הסיסטולי ו-6.1 מ"מ"כ בלחץ הדם הדיאסטולי. כ-48 אחוז מהחולים בקבוצת הטיפול האקטיבי הגיעו לערכי המטרה לעומת 19 אחוז בקבוצת האינבו ($p < 0.001$).

השינוי בערכי לחץ-הדם התבטא בירידה של 30 אחוז בש"מ (עם או ללא תמותה), של 39 אחוז בתמותה מש"מ, של 23 אחוז בתמותה קרדיו-וסקולרית ושל 21 אחוז בתמותה מכל סיבה. כמו כן, נצפתה ירידה של 64 אחוז בהופעה של אי-ספיקת לב. מגמה זו נצפתה כבר בשנה הראשונה למחקר. יש לציין שהירידה בש"מ ($CI-1$ to 51; $P=0.06$) בתמותה קרדיו-וסקולרית ושהירידה בתמותה ($CI-1$ to 40; $P=0.06$) לא הגיעו למובהקות סטטיסטית, יתכן מאוד שעקב הפסקת המחקר מוקדם מהמתוכנן. מעניין לציין, שפחות תופעות לוואי חמורות דווחו בקבוצת הטיפול האקטיבי.

מחקר HYVET מספק תשובה לגבי הגישה הטיפולית לחולים מעל גיל 80, שאלה שלא היה לה מענה ברור בקווים המנחים שפורסמו עד כה. המסקנות מן המחקר הן שבחולים מעל גיל 80 הסובלים מיל"ד, ללא אי-ספיקת לב או אי-ספיקת כליות, מומלץ להוריד ערכי לחץ-דם לערכים של 150/80 מ"מ"כ. ממאמר המערכת שלוחה את הפרסום ניתן להסיק שהמלצות אלו תתקבלנה בהסכמה בעיתונות הרפואית, על אף הספקות לגבי השלכת מסקנות המחקר על כלל האוכלוסייה הרלבנטית, מאחר ונראה כי החולים שנכללו במחקר זה היו בריאים יחסית לכלל הקשישים בגיל 80 ויותר.

לפחות שתי שאלות נותרו פתוחות:

(1) האם ניתן להשיג אותן תוצאות עם שימוש בתרופות אנטי היפרטנסיביות אחרות? (2) האם הורדת לחץ הדם אל מתחת ל-150/80 תהיה יעילה יותר או תגרום נזק לחולים (כפי שנרמז בעבודות קודמות). יש לזכור, שלמחקר HYVET קיימים תת-מחקרים

החולים טופלו קודם לרנדומיזציה ב-ACEI ולכן לפחות חלק מאלו שסבלו משיעור "נפלו" ולא באו לידי ביטוי בתוצאות הסופיות. המחברים מסכמים שהוכיחו שבחולים עם מחלה וסקולרית או סוכרתיים בסיכון גבוה וללא אי-ספיקת לב, טלמיסרטן הוא חלופה יעילה במידה שווה לרמיפריל ועם פחות אנגיודיזמה. השילוב של שתי התרופות, במינון מלא, לא הביא לתועלת נוספת ואף גרם יותר להפרעה כלייתית, בהשוואה לרמיפריל בלבד. במאמר מערכת שליווה את פרסום המאמר, כותב

בהכפלת רמת הקרטינין (כביטוי לירידה בתפקוד הכליות). בקבוצה שקיבלה את הטיפול המשולב נמצאה שכיחות יתר משמעותית של עליה ברמת האשלגן מעל 5.5 ממו"ל. בקבוצת הטלמיסרטן נצפו באופן משמעותי פחות ארועי אנגיודיזמה אך יותר סימפטומים היפוטנסיביים (אך לא סינקופה). באשר לשיעור, ההבדל בין הרמיפריל לטלמיסרטן היה בולט פחות מהצפוי. הדבר נובע כנראה ממבנה המחקר, שכן חולים שהוגדרו טרם המחקר כ"ACEI intolerant" לא נכללו במחקר זה אלא במחקר המקביל TRANSCEND, ובשלב ה run-in

נוספים שבדקו את השפעה של הטיפול על פעילות קוגניטיבית ועל שכיחות שברים בעצמות. פרסומם בעתיד עשוי להשפיע על הגישה הטיפולית המומלצת.

ON TARGET מחקר **ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End point Trial**

יעילותן של התרופות ממשפחת ה-ACEi בהורדת התחלואה והתמותה הקרדיו-וסקולריות כולל ש"מ בחולים בסיכון גבוה למחלות וסקולריות, הוכחה באופן ברור בעבודות מבוקרות אקראיות שכללו כ-150,000 חולים. לדעת מחברי המחקר, המגבלות העיקריות של תרופות אלו הן: (א) עלייה בשכיחות שיעור ואנגיודיזמה. (ב) פעילותן מהווה חסימה חלקית בלבד של יצור אנגיוטנסין II. מנגד, תכשירים מקבוצת ה-ARB אינם סובלים ממגבלות אלו ותיאורטית יכולים להיות יעילים יותר בחסימת היצור רנין-אנגיוטנסין אך תפקידם, כאלטרנטיבה או תוספת ל-ACEi בחולים בסיכון גבוה, לא נבדק באותה מידה בכל קבוצות החולים בסיכון גבוה, ועל כן אינו ברור.

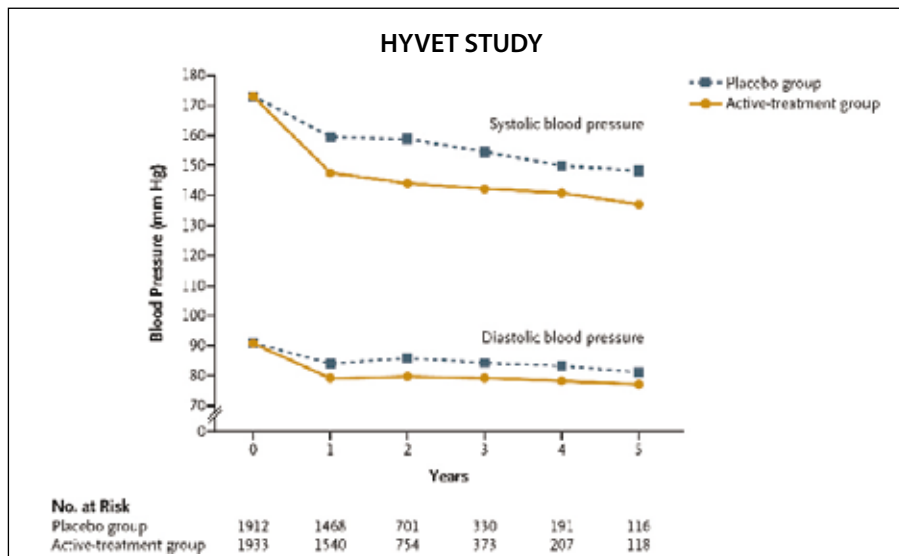
מטרת המחקר העיקרית הייתה לקבוע את היעילות של 80 מג' טלמיסרטן (Telmisartan-ARB) ליום בהשוואה לרמיפריל (Ramipril-ACEi) 10 מג' ליום והאם שילוב של שניהם יעיל יותר לעומת רמיפריל בלבד במניעת אירועים וסקולרים בחולים בסיכון גבוה - חולים עם מחלה וסקולרית או חולים סוכרתיים עם נוק לאיברי מטרה.

המטרה המשנית הייתה לבדוק את השפעת הטיפול על נקודת מטרה המורכבת (composite) ממות מסיבה קרדיו-וסקולרית, מאוטם שריר הלב או משבץ מוחי. בנוסף נבדקו גם פרמטרים נוספים כגון התפתחות סוכרת, אי-ספיקת לב, פרפור פרוזדורים, ירידה קוגניטיבית, נפרופתיה ועוד. במחקר השתתפו 25,620 חולים שחולקו ל-3 קבוצות (טבלה 2). זמן המעקב החצויני היה 56 חודשים.

בתום המחקר, לחץ-הדם הממוצע היה נמוך בקבוצת טלמיסרטן (0.9/0.6 מ"מ"כ ירידה) ובקבוצת הטיפול המשולב (2.4/1.4 מ"מ"כ ירידה) לעומת קבוצת הרמיפריל. בתום המחקר, נקודת המטרה העיקרית הייתה דומה בשלושת הקבוצות (תמונה 2).

גם במטרה המשנית של המחקר לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות (טבלה 3) פרט להפרעה בתפקוד כליות שהתרחשה ב-13.5 אחוז בחולים שקיבלו טיפול משולב לעומת 10.6 אחוז בקבוצת טלמיסרטן ו-10.2 אחוז בקבוצת רמיפריל. חשוב להדגיש, כפי שניתן לראות מהביאור לטבלה, ש"הפרעה בתפקוד הכליות" לא הוגדרה באופן חד משמעי ולא היה הבדל משמעותי בין הקבוצות

תמונה 1. Mean Blood Pressure, Measured While Patients Were Seated, in the Intention-to-Treat Population, According to Study Group



טבלה 1. Main Fatal and Nonfatal End Points in the Intention-to-Treat Population

HYVET STUDY				
End Point	Rate per 1000 Patient-Yr (No. of Events)		Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Active	Placebo		
	no. (%)			
Stroke				
Fatal or nonfatal	12.4 (51)	17.7 (69)	0.70 (0.49–1.01)	0.06
Death from stroke	6.5 (27)	10.7 (42)	0.61 (0.38–0.99)	0.046
Death				
From any cause	47.2 (196)	59.6 (235)	0.79 (0.65–0.95)	0.02
From noncardiovascular or unknown causes	23.4 (97)	28.9 (114)	0.81 (0.62–1.06)	0.12
From cardiovascular cause	23.9 (99)	30.7 (121)	0.77 (0.60–1.01)	0.06
From cardiac cause*	6.0 (25)	8.4 (33)	0.71 (0.42–1.19)	0.19
From heart failure	1.5 (6)	3.0 (12)	0.48 (0.18–1.28)	0.14
Fatal or nonfatal				
Any myocardial infarction	2.2 (9)	3.1 (12)	0.72 (0.30–1.70)	0.45
Any heart failure	5.3 (22)	14.8 (57)	0.36 (0.22–0.58)	<0.001
Any cardiovascular event†	33.7 (138)	50.6 (193)	0.66 (0.53–0.82)	<0.001

* Death from cardiac causes was defined as fatal myocardial infarction, fatal heart failure, and sudden death.

† Any cardiovascular event was defined as death from cardiovascular causes or stroke, myocardial infarction, or heart failure.

* Death from cardiac causes was defined as fatal myocardial infarction, fatal heart failure, and sudden death.
 † Any cardiovascular event was defined as death from cardiovascular causes or stroke, myocardial infarction, or heart failure.

מחקר ACCOMPLISH Avoiding Cardiovascular events in COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

טיפול ביתר לחץ-דם מצריך לעיתים קרובות שילוב של שתיים או יותר תרופות. מרבית הקווים המנחים הקיימים ממליצים לתת טיפול משולב כאשר ערכי ל"ד הם 160/100 מ"מ או יותר. הטיפול המשולב המקובל והנפוץ ביותר הוא ACEi או ARBs עם משתן.

המחקר הנוכחי השווה את היעילות של שילוב קבוע בטבליה אחת של ACEi+CCB לעומת ACEi+diuretics בירידה בתחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית בחולים בסיכון גבוה.

המחקר ACCOMPLISH היא העבודה הראשונה שהשוותה בין שני שילובי תרופות הנטלים בטבליה אחת.

נקודה הקצה הראשונה הייתה מורכבת ממוות מסיבה קרדיו-וסקולרית כולל אוטם שריר הלב, שבץ מוחי, אשפוז עקב תסמונת תעוקתית לא יציבה, רה-וסקולריזציה או מוות פתאומי עם ניסיונות החייה. בעבודה השתתפו 11,454 חולים. הגיל הממוצע היה 68 שנים. ל-46 אחוז מהם היה עבר של סיבוכים קרדיאליים ול-13 אחוז עבר של שבץ מוחי. 60 אחוז היו סוכרתיים ו-97 אחוז קיבלו טיפול לאיזון יתר לחץ-דם. 37 אחוז היו מאוזנים בתחילת המחקר.

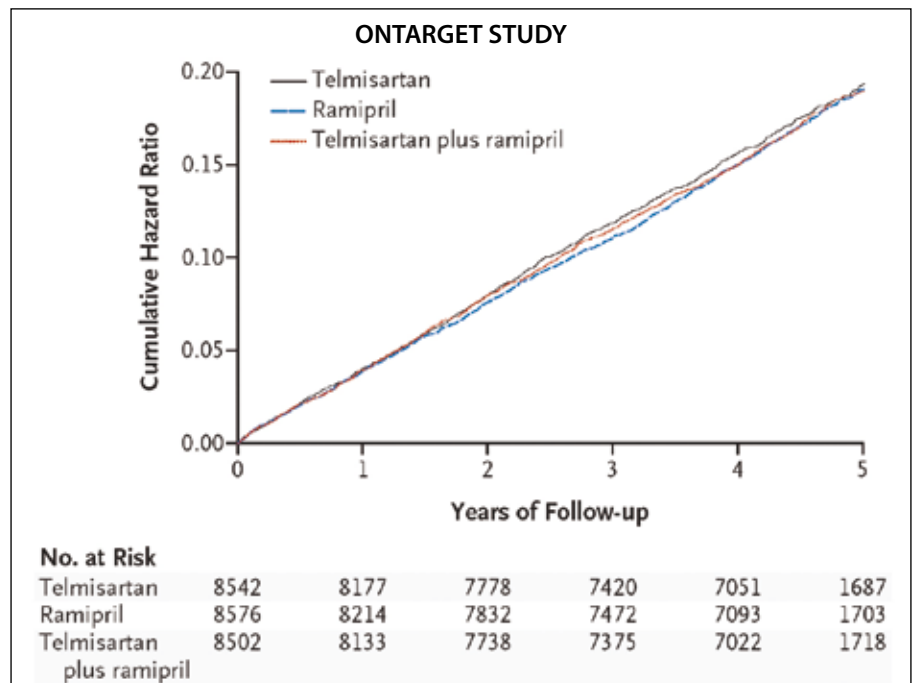
המשתתפים חולקו אקראית לטיפול באמלודיפין (Amlodipine - CCB) 5 מ"ג + בנזפריל 20 (Benazepril - ACEi) או בנזפריל 20 מ"ג + הידרוכלורוטיאזיד (Hydrochlorothiazide - diuretic) 12.5 מ"ג. המיטן הועלה לפי הצורך ולאחר 3 חודשי טיפול ניתן היה להוסיף תרופות נוספות.

באוקטובר 2007, לאור התוצאות ביניים שהתקבלו, הוחלט להפסיק את המחקר.

לאחר מעקב ממוצע של 36 חודשים, ערכי לחץ-דם היו מאוזנים ב-82 אחוז מהחולים שטופלו ב-ACEi+CCB וב-79 אחוז מהחולים שקיבלו ACEi+diuretics. 26 אחוז מהחולים קיבלו תרופות נוספות. הסיבה להפסקת המחקר הייתה ירידה משמעותית של 20 אחוז בסיכון של תחלואה ותמותה מסיבה קרדיו-וסקולרית בקבוצה שטופלה ב-ACEi+CCB לעומת הקבוצה שטופלה ב-ACEi+diuretics, בעיבוד לפי Intent-to-treat. בטבלאות 4 ו-5 מפורטות התוצאות העיקריות, כפי שהוצגו בכנס הקרדיולוגי האמריקאי (AHA) באפריל ובכנס הבינלאומי של יתר לחץ-דם בברלין (ISH+ESH) ביוני השנה.

עד לכתיבת סקירה זו מחקר זה עדיין לא פורסם. מסיכום המחקרים האחרונים מסתמן שיש לטפל באוכלוסייה מעל גיל 80 עם יתר לחץ-דם. הטיפול הראשוני המומלץ הוא משתן ויש להגיע ליעד של

תמונה 2. Kaplan-Meier Curves for the Primary Outcome in the Three Study Groups.



טבלה 2. Baseline Characteristics of the Patients.

Characteristic	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)
Age—yr	66.4±7.2	66.4±7.1	66.5±7.3
Blood pressure—mm Hg†	141.8±17.4/82.1±10.4	141.7±17.2/82.1±10.4	141.9±17.6/82.1±10.4
Heart rate—beats/min	67.9±12.2	68.0±12.3	67.7±12.2
Body-mass index‡	28.1±4.5	28.1±4.6	28.0±4.5
Cholesterol—mmol/liter			
Total	4.9±1.1	4.9±1.1	5.0±1.2
LDL	2.9±1.0	2.9±1.0	2.9±1.0
HDL	1.3±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4
Triglycerides—mmol/liter	1.7±1.1	1.7±1.1	1.7±1.1
Glucose—mmol/liter	6.7±2.6	6.7±2.5	6.7±2.6
Creatinine—μmol/liter	93.5±22.8	93.8±22.8	93.8±22.8
Potassium—mmol/liter	4.4±0.4	4.4±0.4	4.4±0.5
Female sex—no. (%)	2331 (27.2)	2250 (26.3)	2250 (26.5)

(Val-HeFT and CHARM) אך הברלים בסוג החולים ובמיטן התרופות מקשים על ההשוואה. חשוב לציין, שבעבודה זו לא נבחנה ההשפעה של התרופות והשילוב על פרוטאינוריה ולא ניתן להסיק ממנה על היעילות של טלמיסרטן, רמיפריל או השילוב שלהם בפרוטאינוריה.

יש לזכור, שהעבודה בדקה את השפעת התרופות על חולים בסיכון גבוה. השאלה אם ניתן להשליך את תוצאותיה על אוכלוסיות אחרות, כמו חולים היפרטנסיבים שאינם בסיכון גבוה, נותרה פתוחה.

ד"ר מקמרפי שהעבודה הנוכחית אכן מוכיחה ששתי התרופות דומות ביעילותן והטלמיסרטן אינו נחות מרמיפריל, אך מסקנתו העיקרית היא שבעבודה הרביעית והגדולה ביותר עד כה, ה-ONTARGET study מאשר ללא ספק שה-ARBs אינם טובים יותר מה-ACEi בהורדת התחלואה והתמותה הקרדיוסקולריות.

ההחמרה בתפקוד הכליות שנמצאה בטיפול המשולב לא נמצאה בעבודות אחרות בהן המשתתפים קיבלו שילוב של ACEi ו-ARBs.

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. With permission

ONTARGET STUDY			
Characteristic	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)
Age—yr	66.4±7.2	66.4±7.1	66.5±7.3
Blood pressure—mm Hg†	141.8±17.4/82.1±10.4	141.7±17.2/82.1±10.4	141.9±17.6/82.1±10.4
Heart rate—beats/min	67.9±12.2	68.0±12.3	67.7±12.2
Body-mass index‡	28.1±4.5	28.1±4.6	28.0±4.5
Cholesterol—mmol/liter			
Total	4.9±1.1	4.9±1.1	5.0±1.2
LDL	2.9±1.0	2.9±1.0	2.9±1.0
HDL	1.3±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4
Triglycerides—mmol/liter	1.7±1.1	1.7±1.1	1.7±1.1
Glucose—mmol/liter	6.7±2.6	6.7±2.5	6.7±2.6
Creatinine—μmol/liter	93.5±22.8	93.8±22.8	93.8±22.8
Potassium—mmol/liter	4.4±0.4	4.4±0.4	4.4±0.5
Female sex—no. (%)	2331 (27.2)	2250 (26.3)	2250 (26.5)

ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. With permission

טבלה 4. Accomplish study. תוצאות עיקריות של מטרה ראשונה ומרכיביה לפי Intention to treat

Primary endpoint and components	Risk ratio (95%)
Cardiovascular morbidity/mortality	0.80 (0.90-0.71)
Cardiovascular mortality	0.81 (1.06-0.62)
Non-fatal MI	0.81 (1.05-0.63)
Non-fatal stroke	0.87 (1.13-0.67)
Hospitalization for unstable angina	0.74 (1.11-0.49)
Coronary revascularization procedure	0.85 (0.99-0.74)
Resuscitated sudden death	1.75 (4.17-0.73)

טבלה 5. Accomplish study. Incidence of adjudicated primary endpoints (Intention to treat analysis)

Primary and Other Endpoints	Risk ratio (95%)
Composite CV mortality/morbidity	0.80 (0.90-0.72)
Primary w/o revascularization	0.79 (0.92-0.68)
Hard CV endpoint (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke)	0.80 (0.94-0.68)
All cause mortality	0.90 (1.08-0.75)

פחות מ-150/80 מ"מ כ"כ. שילוב של חוסם סידן עם ACEi יעיל יותר משילוב ARB יעילים כמו ACEi, אך אין טעם לשלב אותם. של משתן ו-ACEi.

.....[רשימת מקורות].....

המסקנות העיקריות של המחקר הן:

(1) בחולים עם סיכון קרדיו וסקולרי גבוה יש מקום לשימוש ראשוני בטיפול משולב בטבליה אחת, במטרה לאזן יתר לחץ-דם.

(2) יש עדויות למתן שילוב של ACEi+CCB לעומת ACEi+משתן, הן בגלל היעילות והן בגלל מיעוט תופעות הלוואי.

חשוב לציין, שהמחקר עצמו טרם פורסם כמאמר בעיתונות הרפואית, על כן טרם עבר בקרת עמיתים על כל המשתמע מכך.

מספר שאלות נותרו פתוחות. השאלה המשמעותית היא מקומם של משתנים בטיפול בחולים בסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה. כנראה, ב-ALLHAT נמצאה ירידה משמעותית בשכיחות של אי-ספיקת לב בחולים שטפלו בכלורטלידון. כאמור, גם ב-HYVET נצפתה ירידה משמעותית בהופעה של אי-ספיקת לב בחולים שקיבלו שילוב ש-ACEi+משתן. מנגד, ב-ACCOMPLISH התפתחות של אי-ספיקת לב לא נכללה בנקודת הקצה ראשונה וטרם פורסמו נתונים בשאלה זו. ההבדל במינן המשתן עלול להקשות על ההשוואה גם כאשר פורסמו הנתונים. המינן של הידרוכלורתיאזיד (12.5 מג) במחקר הנוכחי היה נמוך לעומת מחקרים אחרים, בעיקר בהשוואה ל-ALLHAT בו נעשה שימוש בכלורטלידון, משתן שמקובל כ"חזק יותר" מהידרוכלורתיאזיד ובמינן גבוה יותר. יש לזכור, שהמינן שניתן במחקר הנוכחי הוא המינן הממליץ המקובל בשילוב תרופתי לאיזון לחץ-דם בחולים ללא אי-ספיקת כליות או אי-ספיקת לב. מינן זה משיג את מירב השפעה של משתן עם סיכון נמוך להתפתחות תופעות לוואי, בעיקר הפרעות אלקטרוליטים.

ד"ר אדוארדו פורדחני, ד"ר אליעזר גולן, המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי מאיר, כפר-סבא והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת ת"א, תל-אביב

ביאור ראשי-תיבות

Angiotensin Converting Enzyme) ACEi
(Inhibitor) - מעכב האנזים המהפך
(Angiotensin Receptor Blocker) ARB
חוסם הקולטן לאנגיוטנסין-2
(Cardio-Vascular) CV - קרדיו-וסקולרי
(Calcium Channel Blocker) CCB - חוסם תעלות סידן

- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008 May 1;358(18):1887-98.
- Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil-Extremadura B, Forette F, Nachev C, Potter J, Sever P, Staessen J, Swift C, Tuomilehto J. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. Drugs Aging. 2001;18(3):151-64
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008 Apr 10;358(15):1547-59.

- Jamerson K. Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension, the Early Termination of the ACCOMPLISH Trial for Efficacy. Presented at the 37th American College of Cardiology Annual Scientific Session 2008, Chicago, March 29 - April 1, 2008.
- Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. J Am Geriatr Soc 2007;55:383-8.
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003;21:2409-17.
- McMurray, JJV. ACEI inhibitors in cardiovascular disease--unbeatable? N Engl J Med 2008; 358:1515-1516



אומגה 3 או פיטוסטרולים?

סקירת מחקרים אשר בדקו את השפעת תוספי החזון מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים על פרופיל השומנים

ד"ר רפי ביצור

ה

פרעות בשומני הדם הן מגורמי הסיכון העיקריים לתחלואה ולתמותה ממחלה כלילית. לאחרונה, קיים עניין רב בפיתוח אסטרטגיות תזונתיות שיתרמו להקטנת הסיכון ללקות במחלת לב באוכלוסייה הכללית וסייעו (כתוספת לטיפול תרופתי) בהגעה לערכי המטרה באוכלוסיות שבסיכון. סקירה זו תעסוק בשני מרכיבים תזונתיים – חומצות שומן מסוג אומגה 3 ופיטוסטרולים.

אומגה 3

חומצות שומן מסוג אומגה 3 הן חומצות שומן ארוכות-שרשרת (בד"כ 18, 20 או 22 אטומי פחמן), מרובות קשרים כפולים (PUFAs – Poly-Unsaturated Fatty Acids), בהן הקשר הכפול הראשון נמצא על אטום הפחמן השלישי מהקצה המתילי. חומצות השומן העיקריות הנמצאות בדרגים הן EPA ו-DHA. חומצות שומן אלה אינן מצויות בשמנים ממקור צמחי. תזונה מערבית טיפוסית מכילה כ-150-200 מ"ג של חומצות שומן אלה.¹

לחומצות שומן מסוג אומגה 3 מס' השפעות העשויות לתרום להקטנת הסיכון לתחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם:

אפקטים אנטי-פידמיים

חומצות שומן מסוג אומגה 3, מורידות את רמת הטריגליצרידים. באנליזה של 36 מחקרים שונים נמצא, כי צריכה של חומצות שומן אומגה 3 מסוג EPA+DHA בכמות של 3-4 גרם ליום מורידה את רמת הטריגליצרידים ב-24 אחוז בנבדקים עם רמות תקינות של טריגליצרידים וב-34 אחוז בנבדקים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים.²

לחומצות שומן מסוג אומגה 3 אין השפעה על רמת ה-LDL-כולסטרול, אך הן משנות את הפרופיל של חלקיקי ה-LDL ומפחיתות את רמת חלקיקי ה-Small Dense LDL, הנוטים להיות אתרוגניים יותר.³

אפקטים אנטי-איתרמיים

במודלים של חיות, חומצות שומן מסוג אומגה 3 מונעות הפרעות קצב קשות ומוות פתאומי כתוצאה מאיסכמיה.³ חומצות שומן מסוג DHA+EPA משתלבות בממברנת תאי שריר הלב ומשפיעות על תעלות יונים שונים. בין השאר, מונעות חומצות שומן מסוג EPA+DHA "הצפה" של תאי שריר הלב ביוני סידן במצבים של היפוקסיה ומעכבות גם תעלות יוני נתרן.^{4,5} כך יורד פוטנציאל המנוחה של ממברנת תאי שריר הלב והם הופכים עמידים יותר להפרעות קצב כגון פרפור חדרים. במחקר ה-Physicians' Health Study נמצא קשר בין רמה גבוהה של חומצות שומן מסוג אומגה 3 בסרום לבין הקטנת הסיכון למוות פתאומי.⁶

אפקטים אנטי-דלקתיים

דלקת היא אחד המנגנונים העיקריים בהתפתחות טרשת העורקים. חומצות שומן מסוג DHA+EPA גורמות לירידה ברמת ציטוקינים דלקתיים כגון TNFα ו-IL6⁷ ומולקולות החשובות בתהליך הדלקתי, כגון VCAM-1 ו-E-selectin.⁸ אפקטים אלה יכולים לתרום לשיפור תפקוד האנדותרל והיענות העורקים.⁹ יתכן גם, כי טיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 מביא לירידה ברמת ה-CRP, פקטור דלקתי שרמה גבוהה שלו היא אחד מגורמי הסיכון העיקריים לטרשת העורקים.¹⁰ במחקר בו נבדקה השפעת טיפול בכמוסות שמן דגים על הרכב הפלאק הטררשתני בחולים שעמדו לעבור ניתוח עקב הצרות עורק התרדמה, נמצא כי בהשוואה לטיפול בשמן צמחי, הטיפול הביא לצידת פלאקים בעלי כיפה פיברוטית עבה יותר ופחות תאי דלקת וציטוקינים דלקתיים, דבר התורם לייצוב הגע הטררשתני.¹¹

הורדת ל"ד

מס' מחקרים הדגימו ירידה בלחץ הדם כתוצאה מצריכה של חומצות שומן מסוג EPA+DHA,¹² ככל הנראה עקב השפעה דמוית חוסמי ביתא על המערכת האדרנרגית.

אפקטים נוגדי קרישה

חומצות שומן מסוג EPA מתחרה עם חומצה ארכידונית במסלול ליצירת מולקולות פרו-תרומבוטיות כתרומבוקסאן B2 וכתוצאה מכך מעכבת איגור טסיות.¹³

השפעה על סוכרת

חומצות שומן מסוג EPA ו-DHA מעלות את רמת האינסולין בפלסמה בנבדקים עם מאפיינים של התסמונת המטבולית. עדויות ראשוניות מצביעות על כך שייתכן וחומצות שומן מסוג אומגה 3 עשויות להקטין את הסיכון למעבר מאי-סבילות לגלוקוזה (IGT) לסוכרת.¹⁰

השפעה על עקה חימצונית

עקה (סטריס) חימצונית נחשבת לאחד המנגנונים הפתוגנטיים החשובים בהתפתחות טרשת העורקים. מס' מחקרים מצביעים על כך שיתכן וחומצות שומן מסוג אומגה 3 מפחיתות את העקה החימצונית.¹⁴

הגנה על שריר הלב מפני איסכמיה

במודלים של חולדה, נמצא כי טיפול בחומצות שומן מסוג אומגה 3 מקטין את צריכת החמצן של שריר הלב, משפר את הזרימה בעורקים הכליליים, מקטין את מידת הנזק לשריר הלב ומשפר את תפקודו במצבים של איסכמיה.¹⁵

מחקרים אפידמיולוגיים רבים מצביעים על חשיבות חומצות שומן מסוג אומגה 3 במניעת מחלות לב וכלי דם.

במחקר ה-Chicago Western Electric Study-ה-1,822 גברים בני ברוצע מעקב במשך 30 שנה אחר 1,822 גברים בני 40-55 ללא מחלה כלילית.¹⁶ נצפתה ירידה של כ-40 אחוז בתמותה מאוטם שריר הלב בנבדקים שאכלו דגים בכמות הגדולה מ-35 גר' ליום בהשוואה לאלה שלא אכלו דגים כלל. היחס בין צריכת הדגים בדיאטה לירידה בסיכון לתמותה לביתית היה רציף: ככל שצריכת הדגים הייתה גבוהה

יותר, כך הייתה הירידה בסיכון גדולה יותר. במחקר Zutphen בוצע מעקב משך 20 שנה אחר 852 גברים בגיל העמידה ללא מחלה כלילית.¹⁷ נצפתה ירידה של כ-50 אחוז בתמותה מאוטם שריר הלב בנבדקים שאכלו דגים בכמות הגדולה מ-30 גר' ליום בהשוואה לאלה שלא אכלו דגים כלל. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים בדיאטה ליירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף. במחקר ה-Physician's Health Study¹⁸ בוצע מעקב משך 11 שנים אחר למעלה מ-20,000 רופאים בגילאים 40-84, ללא מחלת לב כלילית. נצפתה ירידה של כ-52 אחוז בסיכון למוות פתאומי בקרב אלה שאכלו דגים לפחות פעם בשבוע, יחסית לאלה שאכלו דגים פחות מפעם בחודש. לא נצפה שינוי בהאירעות אוטם שריר הלב. במחקר ה-Nurse's Health Study¹⁹ בוצע מעקב במשך 16 שנה אחר כ-85,000 נשים בגילאים 30-55 ללא מחלת לב כלילית. נצפתה ירידה של כ-34 אחוז בתחלואה ו-45 אחוז בתמותה ממחלת לב כלילית. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים (וחומצות שומן מסוג אומגה 3) בדיאטה ליירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף. במסגרת אותו מחקר, נבדקה השפעת צריכת דגים על למעלה מ-5,000 נשים עם סוכרת מסוג 2. נצפתה ירידה של כ-64 אחוז בסיכון לפתח מחלת לב כלילית, וירידה של כ-45 אחוז בתמותה הכוללת בקרב הנשים שאכלו דגים לעיתים קרובות. גם כאן, היחס בין צריכת הדגים (וחומצות שומן מסוג אומגה 3) בדיאטה ליירידה בסיכון לתמותה לבבית היה רציף.²⁰ במטא-אנליזה שבחנה את הקשר בין צריכת דגים בדיאטה לבין תמותה ממחלת לב כלילית²¹ נכללו נתונים לגבי למעלה מ-222,000 נבדקים מ-24 מחקרים, עם זמן מעקב ממוצע של 11.8 שנים. באנשים שצרכו דגים לפחות פעם בשבוע, נצפתה ירידה של 15 אחוז בסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית בהשוואה לאלה שצרכו דגים פחות מפעם בחודש. גם כאן נצפתה עקומת מינון-תגובה dose-response, כאשר כל עלייה של 20 גרם ליום בצריכת דגים הביאה ליירידה נוספת של 7 אחוז בסיכון לתמותה ממחלת לב כלילית. עיקר התועלת נצפתה במחקרים בהם היה זמן מעקב ארוך (12 שנים ויותר). מחקרים רבים בוצעו לבדיקת השפעת מתן תוספי חומצות שומן מסוג אומגה 3 על הקטנת התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם. שניים מהם בולטים במיוחד:

במחקר ה-GISSI-prevenzione²² נבדקה השפעת טיפול בתוסף אומגה 3 בלמעלה מ-11,000 נבדקים זמן קצר (16 יום בממוצע) לאחר שלקו באוטם שריר הלב. הנבדקים בקבוצת המחקר קיבלו כמוסה שהכילה EPA+DHA במינון של 850 מ"ג. זמן המעקב היה 3.5 שנים. בקבוצת המחקר,

נצפתה ירידה של 15 אחוז בסיכון לתמותה, אוטם שריר הלב ושכיח מוחי, יחסית לקבוצת הביקורת. עיקר ההשפעה נבעה מיירידה בתמותה (ירידה של 20 אחוז בתמותה הכוללת, 30 אחוז בתמותה ממחלות קרדיו-וסקולריות ו-45 אחוז בתמותה ממות פתאומי). ההשפעה נצפתה מוקדם - כבר לאחר כחצי שנה של טיפול נצפה הברל משמעותי בין קבוצת המחקר לקבוצת הביקורת.²³ תוצאות שונות נצפו במחקר ה-DART 2²⁴. במחקר זה נבדקה השפעת הטיפול בתוסף אומגה 3 על כ-3,000 גברים עם תעוקת חזה יציבה. לנבדקים בקבוצת המחקר הומלץ לצרוך לפחות שתי מנות של דגים שומניים בשבוע, או ליטול תוסף אומגה 3. לא נצפתה ירידה בתמותה הכוללת או בתמותה כתוצאה ממחלה כלילית בקבוצת המחקר יחסית לקבוצת הביקורת, של קיבלה המלצות תזונתיות. מחקר ה-DART 2 לקה בכמה היבטים:

1. האבחנה של תעוקת חזה בוצעה על פי רישום של מתן ניטראטים. לא בוצעה כל הערכה ישירה של נוכחות מחלת לב כלילית.
2. הגיוס למחקר לא הושלם והופסק טרם זמנו עקב הפסקת המימון למחקר. עקב כך היו מס' הברלים (אם כי קטנים) בין הקבוצות בנותני הבסיס.
3. המאמר אינו מפרט מה היה מינון תוסף האומגה 3 שניתן.
4. המאמר אינו מפרט את הרכב תוסף האומגה 3 בו השתמשו ובפרט את היחס EPA/DHA בו.
5. לא בוצעה הערכה ישירה של מידת ההיענות לטיפול בתוספי אומגה 3 בקבוצת המחקר. אמנם נצפתה עלייה ברמת ה-EPA בטרם בקבוצת המחקר, אך רמה זו נבדקה רק בחלק קטן מהנבדקים.

שתי מטא-אנליזות ניסו להעריך את השפעת מתן תוספי חומצות שומן מסוג אומגה 3 על הקטנת התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם:

במטא-אנליזה הראשונה²⁵ נכללו 9 מחקרים בהם ניתנו תוספים של חומצות שומן מסוג אומגה 3 ושני מחקרים עם התערבות תזונתית. סה"כ נכללו במטא-אנליזה זו כ-16,000 חולים. במטא-אנליזה זו נצפתה ירידה של 30 אחוז בהאירעות אוטם קטליני בשריר הלב ומוות פתאומי וירידה של 20 אחוז תמותה כוללת בקבוצת המחקר (שקיבלו העשרה באומגה 3) יחסית לקבוצת הביקורת. לאחרונה, פורסמה מטא-אנליזה נוספת²⁶, בה לא הודגמה תועלת של מתן תוספי אומגה 3 במניעת תחלואה ותמותה ממחלות לב. ההברל העיקרי בין שתי המטא-אנליזות הוא הכללתו במטא-אנליזה השנייה של מחקר ה-DART 2, שעל חולשותיו עמדנו. ללא הכללת מחקר זה, גם מטא-אנליזה זו מדימה ירידה של 30 אחוז בהאירעות אוטם קטליני של שריר הלב, 32 אחוז בהאירעות מוות פתאומי וירידה של 27 אחוז בתמותה הכוללת.²⁷

ה-AHA (American Heart Association) פרסמה

המלצות לגבי צריכת חומצות שומן מסוג אומגה 3.²⁸ לפי המלצות אלה, תלויה הצריכה המומלצת של חומצות שומן מסוג אומגה 3 במצבו של המטופל:

6. מטופלים ללא מחלת לב איסכמית: צריכה של דגים שומניים בכמות של 2 מנות בשבוע לפחות (מקביל לכ-500 מ"ג EPA/DHA ליום).
7. מטופלים עם מחלת לב איסכמית: צריכה של EPA/DHA בכמות של 1 גר' ליום באמצעות אכילת דגים שומניים או תוספי תזונה.
8. מטופלים עם רמות גבוהות של טריגליצרידים: צריכה של EPA/DHA בכמות של 2-4 גר' ליום באמצעות תוספי תזונה, בפיקוח רופא.

כמו-כן, מומלץ לשנות את היחס בין חומצות שומן מסוג אומגה 3:אומגה 6 ל-4:1 (במקום 8:1 בתזונה מערבית טיפוסית). מדובר בעלייה ניכרת בצריכת הדגים יחסית למקובל בישראל ובעולם המערבי בכלל, ולכן, רוב המעוניינים להעלות את צריכת חומצות השומן מסוג אומגה 3 נזקקים לתוספים.

פיטוסטרולים

פיטוסטרולים הם סטרולים המצויים באופן טבעי בשמנים שונים ממקור צמחי. אין סינתזה שלהם באדם. המבנה הכימי דומה לזה של כולסטרול. קיימים שני סוגי פיטוסטרולים: סטרולים (בעלי קשרים כפולים בטבעת הסטרולית) וסטנולים (ללא קשר כפול כזה). ספיגתם של הפיטוסטרולים במעי מזערית. כמותם בדיאטה מערבית ממוצעת היא 400-800 מ"ג ליום.²⁹ מאחר ופיטוסטרולים שלא עברו אסטרופיקציה הנם בעלי Bioavailability נמוכה, יש לחיתם כאסטרים של חומצות שומן.³⁰ העובדה שפיטוסטרולים מורידים את רמת הכולסטרול בפלסמה, ידועה מאז 1953.³⁰ עיכוב ספיגת הכולסטרול ע"י פיטוסטרולים נעשה על ידי תחרות על המקום במיצלות המעורבות (Mixed Micelles), שצירייתן דרושה לספיגת כולסטרול ע"י תאי המעי הדק. התוצאה: עיכוב ספיגת הכולסטרול, הן האקוטגני והן האנדוגני (שמקורו במלחי מרה) בכ-50 אחוז. עיכוב זה מביא להורדת רמת הכולסטרול בדם, למרות עלייה קומפנסטורית בסיתות הכולסטרול בכבד.³¹ לאחרונה, הסתבר כי אין הברל בין צריכת פיטוסטרולים פעם ביום לצריכתם עם כל ארוחה. לאור זאת, יתכן שתחרות עם הכולסטרול על שילוב במיצלות אינה המנגנון היחיד של הורדת רמת LDL-כולסטרול ע"י פיטוסטרולים. יתכן, כי רגולציה ע"י פיטוסטרולים של ביטוי טרנספורטרים ממשפחת ה-ABCA, השואבים סטרולים (כולל כולסטרול) מהאנטרוציטים אל חלל המעי, חשובה גם היא. כתוצאה מיירידת הספיגה של כולסטרול, יש עלייה בסיתות הרצפטור ל-LDL בכבד וכתוצאה מכך - ירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול בדם.³²

מתן תוספים של פיטוסטרולים, בד"כ בצורת מרגרינה מועשרת, מוריד לרוב את רמת ה-LDL-כולסטרול ב-10-15 אחוז, ללא שינוי משמעותי ברמת ה-HDL והטריגליצרידים. המינונים הדרושים לשם כך הם של 2-3 גר' ליום ומתן מינונים גבוהים יותר אינו גורם לתוצאות טובות יותר^{31,29}. השפעת הפיטוסטרולים ניכרת הן בתזונה מערבית רגילה והן בשילוב עם תזונה דלת שומן³¹. תוספת פיטוסטרולים לחולים המטופלים בסטטינים מאפשרת הורדה נוספת של 7-11 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול³³⁻³⁶. הורדה זו דומה לזו המושגת בהכפלת מינון הסטטין³⁷. להלן פירוט של מספר מחקרים שהדגימו את השפעת הפיטוסטרולים על רמת ה-LDL-כולסטרול:

22 נשים עם מחלה כלילית מתועדת בצינתור קיבלו מרגרינה מועשרת בסיטוסטנול בכמות של 3 גר' ליום במסגרת מחקר Cross Over שנמשך 7 שבועות. קבוצה נוספת של 12 נשים המטופלות בסימבסטין קיבלו טיפול דומה במשך 12 שבועות. בנשים שלא קיבלו סימבסטין, ירדה רמת ה-LDL-כולסטרול, מ-148 מ"ג ל-120 מ"ג ל-ל"ל בממוצע. 32 אחוז מהנשים הגיעו לרמת LDL-כולסטרול נמוכה מ-100 מ"ג ל-ל"ל, המומלצת בחולים עם מחלה כלילית (אף אחת מהן לא הייתה ברמה כזו ללא הטיפול). לא היה שינוי משמעותי ברמת ה-VLDL-כולסטרול, הטריגליצרידים וה-HDL-כולסטרול. בנשים שטופלו בסימבסטין, ירדה רמת ה-LDL-כולסטרול בכל המטופלות, מ-110 מ"ג ל-91 מ"ג ל-ל"ל בממוצע³⁸. במחקר כפול סמויות על 78 נבדקים היפרכולסטרולמיים שקיבלו דיאטה מועשרת בפיטוסטרולים בכמות של 1.25-5 גר' ליום או פלצבו למשך 15 שבועות, ירדה רמת ה-LDL-כולסטרול ב-13 אחוז בקבוצה שקיבלה העשרה בפיטוסטרולים וב-5 אחוז בקבוצת הפלצבו³⁹. במחקר Cross Over הושושו שלושה טיפולים בני חודש כל אחד ב-34 חולים היפרליפידמיים: דיאטה דלת שומן, דיאטה דלת שומן בתוספת לובסטטין במינון 20 מ"ג ליום ודיאטה עשירה בפיטוסטרולים. היירדה ברמת ה-LDL-כולסטרול היתה 8.5 אחוז, 33.3 אחוז, ו-29.6 אחוז, בהתאמה. כן נצפתה ירידה משמעותית ברמת ה-ApoB והחס ApoB/ApoA1 הנחשבים כגורם סיכון למחלה כלילית. 71 אחוז מהנבדקים הגיעו לערך המטרה של ה-LDL-כולסטרול (פחות מ-130 מ"ג ל-ל"ל) עם הדיאטה המועשרת בפיטוסטרולים. 26 אחוז מהנבדקים הגיעו לערכי ה-LDL-כולסטרול נמוכים יותר עם דיאטה עשירה בפיטוסטרולים מאשר עם לובסטטין⁴⁰.

במחקר נוסף, נבדקה השפעת תוספת מרגרינה מועשרת בפיטוסטרולים (3 גר' ליום) על פרופיל

שומני הדם ב-20 נבדקים שלא הגיעו לערך המטרה של ה-LDL-כולסטרול עם טיפול מקסימלי בסטטינים. רמת ה-LDL-כולסטרול ירדה ב-15.6 אחוז בקבוצה שקיבלה העשרה בפיטוסטרולים, לעומת ירידה של 7.7 אחוז בקבוצת הביקורת⁴¹. במחקר הגדול ביותר, חולקו 224 נבדקים ל-3 קבוצות: כלכלה רגילה וכלכלה דלת שומן מועשרת בפיטוסטרולים במינונים של 1.1 גר' ליום ו-2.2 גר' ליום. נצפתה ירידה של כ-10 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול בשתי הקבוצות שקיבלו העשרה בפיטוסטרולים⁴².

פיטוסטרולים מורידים את רמת ה-LDL-כולסטרול וה-Non-HDL-כולסטרול בחולים סוכרתיים כבחולים שאינם סוכרתיים⁴³, בחולות פוסט-מנפאווליות כבחולים אחרים⁴⁴.

במחקר קטן נצפתה ירידה של כ-40 אחוז ברמת ה-CRP (הנחשב לגורם סיכון להתפתחות מחלות לב וכלי דם) בחולים עם מחלה כלילית בהם הוספה מרגרינה המכילה פיטוסטרולים לטיפול בסטטינים⁴⁴.

במאמר שסקר את תוצאותיהם של 41 מחקרים, נמצא כי היירדה ברמת ה-LDL-כולסטרול בפלסמה בתגובה לטיפול בפיטוסטרולים עולה עם הגיל. היירדה הממוצעת ברמת ה-LDL-כולסטרול הייתה כ-10 אחוז⁴⁵.

רוב המחקרים השתמשו במרגרינה מועשרת בפיטוסטרולים. במחקר אחד, נבדקה השפעת תוספת טבליה שהכילה פיטוסטרול במינון 1.8 גר' ליום על רמת שומני הדם ב-26 נבדקים היפרכולסטרולמיים שטופלו במקביל בסטטינים. נצפתה ירידה של 9.1 אחוז ברמת ה-LDL-כולסטרול יחסית לנבדקים שנטלו פלצבו. הנבדקים שרמת ה-LDL-כולסטרול שלהם הייתה גבוהה יותר עם טיפול בסטטינים, הראו את היירדה הגדולה ביותר ברמת ה-LDL-כולסטרול עם תוספת טבליית הפיטוסטרול⁴⁶.

השפעת תוספי פיטוסטרולים על שכיחות מחלה כלילית לא נבדקה. מתן כלכלה עשירה בפיטוסטרולים הפחיתה יצירת פלאקים טרשתיים במודל של עכברים טרנסגניים³². חישוב מראה, כי היירדה ברמת ה-LDL-כולסטרול המושגת עם תוספי פיטוסטרולים צפויה להוריד את הסיכון לתחלואה כלילית ב-25 אחוז תוך כשנתיים³¹.

מבחינת בטיחות, אמנם במחלת ה-Sitosterolemia יש רמות גבוהות מאוד של פיטוסטרולים בפלסמה, עם סיכון מוגבר למחלה כלילית גם בהיעדר רמות גבוהות של כולסטרול, אך מדובר ברמות הגבוהות בהרבה מהרמות המושגות על ידי מתן תוספי פיטוסטרולים³².

בכל הנוגע לוויטמינים מסיסי שומן, במתן תוספי פיטוסטרולים נצפו ירידות קלות ברמת ה-β-קרופן, אך לא ברמת ה-α-קרופן, הליקופן, ויטמין E, ויטמין D או פקטורי קרישה תלויי

ויטמין K⁴⁵.

המלצות ה-ATP III: מומלץ להוסיף עד 2 גר' פיטוסטרולים ליום על מנת לעזור בהורדת רמת ה-LDL-כולסטרול ב-6-15 אחוז. למרות עדויות ראשוניות שסטטולים רוויים יעילים יותר מסטרולים במניעת ספיגת כולסטרול, אין הוכחות חד-משמעיות לכך ולכן אין המלצה נפרדת לגבי שני סוגי הפיטוסטרולים⁴⁷.

המשלב הטיפולי המוצע

קיים מעט מאוד מידע בספרות על שילוב של שני המרכיבים שנסקרו.

במחקר בו בוצעה הערכה סטטיסטית של ההשפעה הצפויה של שילוב אסטרטגיות תזונתיות, נמצא כי שילוב של פיטוסטרולים וחומצות שומן מסוג אומגה 3 צפוי לגרום להשפעה בלתי תלויה על הורדת ערכי ה-LDL-כולסטרול (פיטוסטרולים) וטריגליצרידים (אומגה 3)⁴⁸.

במחקר אחד נבדקה השפעת תוסף של פיטוסטרולים שעברו אסטרופיקציה לשמן דגים על 21 נבדקים היפרליפידמיים. נצפתה ירידה ברמת הטריגליצרידים (הן בצום והן לאחר הארוחה), ירידה ברמת ה-LDL-כולסטרול, וירידה ביחס ApoB/ApoA1 בנבדקים שקיבלו את השילוב. רמת ה-HDL-כולסטרול לא השתנתה, אך רמת חלקיקי HDL₂ (הנחשבים יעילים יותר כאנטיאטורוגניים) עלתה. השפעות אלה היו גדולות יותר מאשר השפעות כל אחד מהמרכיבים לחוד⁴⁹.

במחקר נוסף, נבדקה השפעת מינונים שונים של פיטוסטרולים שהוספו למינון מועשר בדיאטילגליצרולים על רמת שומני הדם ב-66 חולים עם היפרכולסטרולמיה. נמצאה ירידה תלויה מינון ברמת ה-LDL-כולסטרול, ללא שינוי ברמת הטריגליצרידים או ה-HDL-כולסטרול⁵⁰. היירדה ברמת ה-LDL-כולסטרול נצפתה כבר במינון נמוך של פיטוסטרולים (0.3 גר' ליום), ויתכן שהאינטראקציה בינם ובין הדיאטילגליצרולים הביאה ליעילות מוגברת שלהם. במחקר זה לא נצפתה ספיגה מוגברת של פיטוסטרולים המומסים בדיאטילגליצרולים יחסית לאלה המומסים בטריאטילגליצרולים.

בהקשר זה, מעניין לציין כי במחקר שהשווה בין ההשפעות על פרופיל השומנים של פיטוסטרולים המומסים בדיאטילגליצרולים לאלה המומסים בטריאטילגליצרולים, נמצא כי לפיטוסטרולים המומסים בדיאטילגליצרולים יעילות רבה יותר בהורדת ערכי ה-LDL-כולסטרול⁵¹.

לגבי השילוב של אומגה 3 ופיטוסטרולים עם טיפול אנטיאגרגנטי ונוגד קרישה - אין עדיין מידע. יש לנקוט זהירות בשימוש במינונים גבוהים של אומגה 3 בחולים המטופלים בנוגדי קרישה.

סיכום

לכל מרכיבי השילוב המוצע יש פוטנציאל לשפר את פרופיל השומנים ובכך לתרום להקטנת הסיכון לתחלואה כללית.

חומצות שומן מסוג אומגה 3 הן בעלות רקע מחקרי רב יותר וצריכתן מומלצת גם ע"י ה-AHA

ה-NIH. לאוכלוסיה הכללית מומלצת צריכה של כחצי גרם ליום, לחולים במחלת לב איסכמית - גרם ליום, ולחולים עם היפרטריגליצרידמיה - 2-4 גרם ליום.

לגבי פיטוסטרולים, הידע הקיים הוא מועט יותר אך עקבי וגם כאן קיימות המלצות של ה-NIH.

התצורות המומלצת היא של 2-3 גרם ליום. השילוב המוצע נחקר מעט מאוד, אך מעט המידע הקיים - חיובי.

ד"ר רפי ביצור, מרכז הליפידים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

.....(רשימת מקורות).....

- Holub DJ and Holub BJ. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem* 263: 217-225, 2004.
- Harris WS. n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 65:1645-54S, 1997.
- Billman GE, Kang JX, Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 99:2452-57, 1999
- Leaf A, Kang JX. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of lethal cardiac arrhythmias. *Curr. Opin. Lipidol.* 8: 4-6, 1997.
- Kang JX, Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation.* 94:1774-1780, 1996.
- Albert CM, Campos H, Stampfer MH, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 346:1113-8, 2002.
- Trebbles T, Arden NK, Stroud MA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor- α and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br. J. Nutr.* 90:405-12, 2003.
- Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, et al. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. *Lipids* 36:1183-93, 2001.
- Morgan DR, Dixon LJ, Hanratty CG et al. Effects of dietary Omega-3 fatty acid Supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 97:547-551, 2006.
- Nettelton JA, Katz R. n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Type 2 Diabetes: A Review. *J Am Diet Assoc.* 105:428-440, 2005.
- Thies F, Garry M, Yaqoob P et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 477-85, 2003
- Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88:523-33, 1993.
- Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17:279-86, 1997.
- Mori TA, Woodman RJ, Burke V, et al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radical Bio Med.* 35: 772-781, 2003.
- Pepe S, McLennan PL. Cardiac membrane fatty acid composition modulates myocardial oxygen consumption and postischemic recovery of contractile function. *Circulation* 105: 2303-8, 2002.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenica AJ. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 336: 1046-53, 1997.
- Kromhout D, Bosschier EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 312: 1205-09, 1985.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al. Fish consumption and the risk of sudden cardiac death. *JAMA* 279: 23-28, 1998.
- Hu FB, Bronner L, Willet WC et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 287:1815-21, 2002.
- Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al. Fish and Long-Chain ω -3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease and Total Mortality in Diabetic Women. *Circulation* 107:1852-57, 2003.
- He K, Song Y, Daviglus ML, et al. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation* 109:2705-11, 2004.
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 354: 447-55, 1999.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early Protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 105: 1897-1903, 2002.
- Burr ML, Ashfield-Watt PAL, Dunstan FDJ, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 57, 193 - 200, 2003.
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med* 112:298-304, 2002.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 332:752-760, 2006.
- Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD003177.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub2.
- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 106: 2747-57, 2002.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Andrea Bonanome A, et al. Bioactive Compounds in Foods: Their Role in the Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *Am J Med.* 2002; 113(9B):71S-88S.
- Grundey SM. Stanol Esters as a Component of Maximal Dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):47D-50D
- Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-864
- Plat J, Mensink RP. Plant Stanol and Sterol Esters in the Control of Blood Cholesterol Levels: Mechanism and Safety Aspects. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):15D-22D
- Blair SN, Capuzzi DM, Gottlieb SO, et al. Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86:46-52.
- Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis* 2001; 156:329-327.
- Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:737-740.
- O'Neill FH, Brynes A, Mandeno R, et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14:133-142.
- Thompson GR. Additive Effects of Plant Sterol and Stanol Esters to Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(suppl):37D-39D.
- Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of Serum Cholesterol in Postmenopausal Women With Previous Myocardial Infarction and Cholesterol Malabsorption Induced by Dietary Sitostanol Ester Margarine. *Circulation.* 1997;96:4226-4231
- Tikkanen MJ, Ho"gstro"m P, Tuomilehto J, et al. Effect of a Diet Based on Low-Fat Foods Enriched With Nonesterified Plant Sterols and Mineral Nutrients on Serum Cholesterol. *Am J Cardiol* 2001; 88:1157-1162
- Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 380-7.
- Cabezas MC, De Vries JHM, VAN Oostrom AJHHM, et al. Effects of a Stanol-Enriched Diet on Plasma Cholesterol and Triglycerides in Patients Treated with Statins. *J Am Diet Assoc.* 2006; 106:1564-1569.
- Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, et al. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step 1 diet. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:33-43.
- Lau WYV, Journoud M, Jones PJH. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1351-8.
- Cater NB, Garcia-Garcia AB, Lena Vega G, Grundey SM. Responsiveness of Plasma Lipids and Lipoproteins to Plant Stanol Esters. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):23D-28D
- Katan MB, Grundey SM, Jones P, et al. Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:965-978
- Goldberg AC, Ostlund RE, Bateman JH, et al. Effect of Plant Stanol Tablets on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering in Patients on Statin Drugs. *Am J Cardiol* 2006;97:376-379
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
- Castro IA Barroso LP, Sinnecker P. Functional foods for coronary heart disease risk reduction: a meta-analysis using a multivariate approach. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:32-40.
- Demonty I, Chan YM, Pelled D, Jones PJH. Fish-oil esters of plant sterols improve the lipid profile of dyslipidemic subjects more than do fish-oil or sunflower oil esters of plant sterols. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:1534-42.
- Saito S, Takeshita M, Tomonobu K, et al. Dose-dependent cholesterol-lowering effect of a mayonnaise-type product with a main component of diacylglycerol-containing plant sterol esters. *Nutrition* 2006; 22: 174-178
- Meguro S, Higashi K, Hase T, et al. Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect. *Europ J Clin Nutrition* 2001; 55: 513-517.



הטיפול באינסולין בחולי סוכרת מסוג 2

טיפול באינסולין הינו הכרחי ואפקטיבי להשגת איוון גליקמי ופיזיולוגי בסוכרתיים שלא מצליחים להגיע לנורמוגליקמיה בטיפול בתרופות פוסיות בלבד. על סוגי ודרכי מתן אינסולין תוך התחשבות בצרכי המטופלים

ד"ר זהר כנדאו, ד"ר חוליו ויינשטיין

חולה סוכרת המגיע למרפאה עם איוון לא מיטבי וטיפול פומי מקסימלי במטפורמין ובסולפוניאוריאה הינו דבר בו אנו נתקלים יום יום.

בסוכרת מסוג 2 קיימת תנגודת לאינסולין יחד עם כשל בהפרשתו מתאי הבטא. במרבית החולים, התנגודת לאינסולין החלה שנים לפני ביטוי המחלה; בשנים הראשונות יש עלייה בתנגודת עם התייצבות רמת התנגודת בהמשך. בתחילה, תאי הבטא מסוגלים לפצות על העלייה בתנגודת ורמות הגלוקוז תקינות. בהמשך, תאי הבטא אינם יכולים עוד לפצות על התנגודת ונוסף המרכיב של כשל בהפרשת האינסולין. אז נמצא רמות גלוקוז גבוהות בצום ואחרי ארוחות. עליית ערכי הגלוקוז לכשעצמן מביאות להידרדרות נוספת של הפרשת אינסולין ושל פעילות האינסולין, תופעה הקרויה Glucose toxicity.

עם השנים המחלה מתאפיינת בירידה פרוגרסיבית בתפקוד תאי הבטא, ללא עלייה נוספת בתנגודת לאינסולין. ממחקר ה-UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) למדנו כי חולי הסוכרת אשר טופלו בתרופות שונות, נזקקו לתרופות נוספות או לעלייה במינון, עם הזמן, כדי לשמור על איוון הסוכרת.

בציור 1 ניתן לראות את הירידה ההדרגתית החלה בתפקוד תאי הבטא מזמן אבחנת הסוכרת. אם נשליך מכך על המתרחש טרם האבחנה, ניתן להבין כי הכשל התפקודי של תאי הבטא החל 10-12 שנים טרם אבחנת המחלה¹.

שאיפתנו בחולה הסוכרתי, ללא סיבוכים קרדיווסקולריים, להביאו לרמת HbA1c של 6.5 אחוז על מנת להקטין הסיכונים להתפתחות סיבוכים בעתיד. באופן אידיאלי יש לטפל בצורה פרוגרסיבית כדי להגיע לאיוון טוב. ה-ADA (American Diabetes Association) וה-EASD (European Association for the study of Diabetes), ממליצות כי כאשר HbA1c שווה או גבוה מ-7 אחוז יש צורך בהתחלה או בשינוי של הטיפול הקיים, כדי להגיע לרמות HbA1c קרובות ככל האפשר לטווח הרצוי.

בחולה המטופל בשתי תרופות אנט-דיאבטיות, הוספת תרופה פומית שלישית לא תביא לרוב לירידה הרצויה בערך ה-HbA1c, כמו תוספת אינסולין².

החסמים המעכבים התחלת טיפול באינסולין

עיכוב התחלת טיפול באינסולין נובע מחסמים של החולה והרופא. לעיתים קרובות, החולים חוששים מזריקות ומהיפוגליקמיה. בחלק מהמקרים החולים רואים בהתחלת טיפול באינסולין כסימן אישי לכישלונם לטפל בסוכרת³. התחלת טיפול באינסולין מעוכבת על ידי הרופאים בשל חששות מאירועי היפוגליקמיה ועלייה במשקל. רופאים וחולים תופסים את הטיפול באינסולין כטיפול מורכב הדורש מאמץ והשקעה מרובה. הסיכון להיפוגליקמיה בחולי סוכרת מסוג 2 נמוך, וסיכון זה אף נמוך יותר בתכשירי האינסולין האנלוגיים החדשים⁴.

אמנם, צפויה עלייה קלה במשקל עם הטיפול באינסולין (בדומה לעלייה במשקל הנצפית בטיפול בתרופות המביאות להפרשת אינסולין), אך היתרונות שבהטבה באיוון הסוכרת עולים על הבעייתיות של עלייה קלה במשקל. בחולים עם סוכרת מתקדמת ולא מאוזנת יש צורך לעיתים במתן אינסולין מספר פעמים ביום. אך בהתחלה מוקדמת של טיפול באינסולין ניתן לאמץ שיטות פשוטות ואפקטיביות של מתן אינסולין.

הוספת אינסולין אנאלוג בזאלי (detemir/glargine) לפני השינה, פעם ביום, הינה גישה נוחה וישירה לטיפול בהיפרגליקמיה. טיפול זה יכול להינתן על ידי רופא המשפחה ואינו מחייב שינוי נוסף בתרופות אותן מקבל המטופל. חלק מהחולים מביעים חשש מהזרקה, אולם השימוש במחטים החדשות אינו כרוך כמעט בכאב. מתן אינסולין פעם ביום לפני השינה אינו מחייב את המטופלים לשאת עימם אינסולין במשך כל שעות היום, כשמתן הזריקה נעשה בבית בתנאים נוחים ומוכרים. התאמת מינון האינסולין יכולה להיעשות על ידי המטופל לפי ערכי הגלוקוז בצום.

הרציונאל להתחלה מוקדמת של הטיפול באינסולין

מחקר ה-UKPDS החשוב הראה כי התערבות מוקדמת להשגת איוון מיטבי, הביאה לירידה

של 25 אחוז בסיכון להתפתחות סיבוכים מיקרו-וסקולריים וירידה של 16 אחוז בסיכון לאוטם לבבי⁵. במשך שש השנים הראשונות למחקר ה-UKPDS, מעט יותר ממחצית החולים (53 אחוז) אשר טופלו בסולפוניאוריאה במינון מקסימלי, לא היו מאוזנים היטב⁶. הוספת אינסולין לטיפול הביאה לשיפור משמעותי באיוון ללא עלייה בשכיחות אירועי היפוגליקמיה או עלייה במשקל. הנתונים הללו מדגישים תפישה מהותית בסוכרת מסוג 2: זוהי מחלה עם ירידה פרוגרסיבית בתפקוד תאי הבטא ולצורך השגת איוון מיטבי יש צורך בשינויים שונים של תרופות, כמו תרופות פומיות ואינסולין.

הפרופיל הפיזיולוגי של הפרשת האינסולין האנדוגני: הרציונאל לגישת הטיפול על ידי אינסולין בזאלי ופראנדיאלי

באנשים ללא סוכרת, תאי הבטא מפרישים אינסולין בצורה רציפה (בזאלית) עם סדרות פולסים של הפרשת אינסולין במשך היום, עם הארוחות (פראנדיאלי). רמות הגלוקוז בצום מווסתות על ידי הפרשת אינסולין בזאלית, בעוד רמות הגלוקוז שאחרי ארוחות מווסתות על ידי האינסולין הבזאלי והפרנדיאלי. מאחר והפרשת האינסולין נפגעת בחולי הסוכרת, הרי יש צורך במתן אינסולין אקסוגני שיחקה את ההפרשה האנדוגנית התקינה של האינסולין.

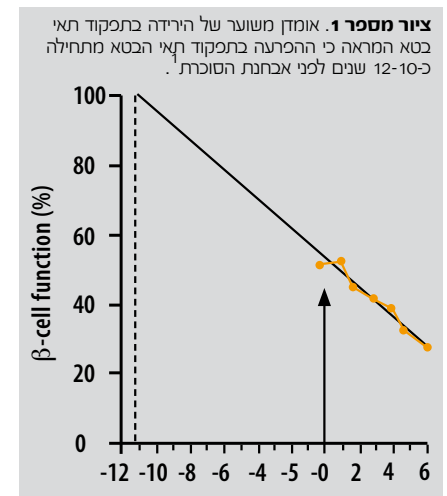
האינסולינים האנאלוגיים החדשים, הן הפרנדיאליים המהירים (Aspart, Glulisine), והן הבזאליים (Lispro, Detemir, Glargine), מאפשרים חיקוי מוצלח מאוד של ההפרשה האנדוגנית התקינה של האינסולין במחיר יחסית נמוך של היפוגליקמיה ועלייה במשקל.

האסטרטגיות לטיפול באינסולין בסוכרת מסוג 2

קיימות מספר אסטרטגיות לטיפול באינסולין. יש לבחור את האסטרטגיה הטיפולית לפי רמת האיוון של המטופל, אורח החיים שלו והתחלואה הנלווית.

אינסולין בזאלי בשילוב תרופות פומיות

הוספת אינסולין בזאלי לתרופות פומיות הינו פשוט לביצוע, נסבל היטב ומאד אפקטיבי - במיוחד בחולים עם ערך HbA1c בין 7-10 אחוז⁸. קיימות הוכחות מוצקות התומכות בהוספת אינסולין בזאלי לטיפול פומי כאסטרטגיה התחלתית ויעילה להתחלת טיפול באינסולין. גישה טיפולית זו מתאימה לחולים רבים עם HbA1c בטווח שבין 7-10 אחוז. אם רמת הגלוקוז לאחר ארוחה נותרת גבוהה למרות רמת גלוקוז בצום תקינה, יש צורך בטיפול יותר אינטנסיבי. במקרים אלו יש לשקול הוספת אינסולין קצר טווח לכיסוי הארוחות. עדכון סל הבריאות 2008 הסיר את המגבלות שהיו קיימות לגבי האנאלוגים הבזאליים ובכך אפשר מתן סוג זה של אינסולין על ידי כל רופא ולכל רופא הזקוק לכך.



התחלת טיפול באינסולין ברמות HbA1c גבוהות מ-10 אחוז

טיפול באינסולין בשיטת בזאל / בולוס
בעבודה אשר בחנה יותר מ-8,000 חולי סוכרת מסוג 2, נמצא כי ב-34 אחוז מהם הטיפול באינסולין הוחל רק כשרמת HbA1c הייתה גבוהה מ-10 אחוז⁹. חולים אלו מהווים קבוצה עם תנגודת גבוהה לאינסולין וחסר אינסולין. בחולים אלו יש

מקום לטפל באינסולין בזאלי ופרנדיאלי. רוב המחקרים שבדקו שיטת טיפול זו עסקו בחולים עם סוכרת מסוג 1. יש מקום למחקרים קליניים נוספים בקרב חולי סוכרת מסוג 2 בשיטת טיפול זו. בשיטה זו מינון האינסולין קצר הטווח נקבע לפי גודל הארוחה (למעשה, תכולת הפחמימות שלה) ולפי רמת הגלוקוז הנמדדת לפני הארוחה. מינון התחלתי מקובל בחולי סוכרת מסוג 2 הינו מתן יחידת אינסולין עבור כל 10 גרם פחמימה בתוספת יחידת אינסולין אחת לכל 30 מג' לדציליטר מעל רמת היעד של הגלוקוז (בדרך כלל 100 מג' לדציליטר). במקום חישוב שכזה ניתן לתת למטופל טווח מתן אינסולין עבור כל ארוחה. בשלב ראשון ניתן להוסיף אינסולין קצר טווח לארוחה העיקרית של היום.

באופן טיפוסי בשיטה זו, 40-50 אחוז מהאינסולין ניתן על ידי תכשיר אינסולין בזאלי והשאר על ידי אינסולין קצר טווח עם הארוחות. חסרון השיטה הוא בריבוי הזריקות. יתרונותיה טמונים בגמישות שהיא מאפשרת בגודל ובזמן הארוחות. בחולים המטופלים בשיטה זו מקובל להפסיק את הטיפול בסולפוניאוריאה (או תרופות אחרות הגורמות להפרשת אינסולין) עם המשך טיפול בתרופות המביאות לירידה בתנגודת לאינסולין, כדוגמת המטפורמין.

טיפול על ידי תרכובות אינסולין מוכנות (Premixed combinations)

אסטרטגיה טיפולית חלופית בחולים הזקוקים למתן אינסולין פרנדיאלי הינה מתן תערובת מוכנה של אינסולין. בתכשירים אלו, היחס בין האינסולין ארוך הטווח וקצר הטווח קבוע ולא ניתן לשנותו. כמו כן, שיטה זו מחייבת זמני ארוחות קבועים. Raskin וחבריו¹⁰ השוו טיפול על ידי תערובת אינסולין מוכנה למתן אינסולין בזאלי, בחולים אשר לא היו מאוזנים בטיפול במטפורמין כתרופה בודדת או בשילוב עם תרופות אוראליות אחרות. הטיפול על ידי האינסולין הביפאזי הביא לירידה משמעותית יותר של ערכי ה-HbA1c, אך נצפו יותר אירועי היפוגליקמיה וכן העלייה במשקל הייתה יותר משמעותית. עבודות נוספות מראות

תוצאות דומות. יש מקום לעבודות אשר ישו טיפול בשיטת בזאל/בולוס לטיפול בתערובות אינסולין מוכנות.

שיטת הבזאל/בולוס יעילה יותר מאשר שימוש בתערובות מוכנות מחד, אולם מאידך, כרוכה במספר גדול יותר של זריקות ואינה מתאימה לחלק מחולי סוכרת מסוג 2, במיוחד המבוגרים שבהם. חולים אלו עשויים ליהנות מטיפולים של תרכובות אינסולין מוכנות מראש.

סיכום

נראה, כי טיפול באינסולין הינו הכרחי ואפקטיבי להשגת איזון גליקמי בסוכרתיים שלא מצליחים להגיע לתורמוגליקמיה בטיפול בתרופות פומיות בלבד. יתר על כן, אין לעכב את התחלת הטיפול באינסולין.

הוספת אינסולין בזאלי לטיפול הפומי יעילה ביותר לשם הורדת ערכי הגלוקוז בצום וכן אחרי ארוחות. לפיכך, זוהי אסטרטגיה טיפולית פשוטה ויעילה להתחלת טיפול באינסולין, במיוחד בחולים עם ערכי HbA1c בין 7-10 אחוז. חולים עם רמת HbA1c שווה או גבוהה מ-10 אחוז ואלו עם ערכים תקינים של גלוקוז בצום ו-HbA1c גבוה, צריכים תוספת של אינסולין קצר טווח לארוחות. מתן אינסולין לפי שיטת הבזאל/בולוס הינה פיזיולוגית יחסית ומאפשרת גמישות. שיטה זו מחייבת מתן מספר זריקות אינסולין ליום. שילוב של אינסולין בזאלי עם אינסולין קצר טווח עם הארוחה העיקרית יכול להתאים לחלק מהחולים. בכל מקרה, בהתוויית התוכנית הטיפולית יש להתחשב בגיל החולה, אורח חייו, היענות לטיפול, העדפותיו האישיות ותחלואה נלווית.

עם העלייה בשכיחות סוכרת מסוג 2 והשמנה, עליו לקחת בחשבון את התחלואה והתמותה המתלווים למחלה ולסיכוכיה. מטרתנו הינה להגיע ליעדי האיזון הרצויים בחולי סוכרת מסוג 2 על ידי התחלת טיפול בטוחה, יעילה ופיזיולוגית בשלב מוקדם במהלך מחלה פרוגרסיבית זו.

ד"ר זהר לנדא וד"ר חולי ויינשטיין, היחידה לסוכרת, המרכז הרפואי ע"ש וולפסון, חולון

1. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. Diabetes research and clinical practice. 1998 Jul;40 Suppl:S21-5.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care. 2006 Aug;29(8):1963-72.
3. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. Diabetes care. 1997 Mar;20(3):292-8.
4. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. Diabetes care. 2000 Aug;23(8):1130-6.
5. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2003 Jun 17;138(12):952-9.

6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
7. Wright A, Burden AC, Paisley RB, Cull CA, Holman RR. Sulphonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes care. 2002 Feb;25(2):330-6.
8. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes care. 2003 Nov;26(11):3080-6.
9. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. Jama. 1997 Nov 26;278(20):1663-9.
10. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes care. 2005 Feb;28(2):260-5.

זהירות! סוכר עולה

טכנולוגיות חדשות בניטור רציף של גלוקוז בדם בחולי סוכרת

ד"ר שלומית שליטין, פרופ' חשה פיליפ

במחקרים קליניים רבים הוכח, כי איזון הדוק של רמות הסוכר בדם הקרובות לערכים הנמדדים אצל אנשים בריאים ורמות נמוכות של HbA1c, מגנות על החולה מפני סיבוכי סוכרת מיקרו ומקרו - וסקולריים ארוכי טווח. לצורך שמירה על איזון מטאבולי הדוק ורמות סוכר קרובות ככל האפשר לערכים אצל הנורמלי, מומלץ לחולי סוכרת טיפול אינטנסיבי המשלב מדידות תכופות של רמות הגלוקוז בדם עם התאמת מינוני האינסולין לפעילות הגופנית ולתפריט המשתנה. מאידך, נמצא כי שמירה על איזון הדוק כרוכה בעלייה בסיכון

להיפוגליקמיה ולעלייה במשקל. לפיכך, נעשים בעולם הרפואי והתעשייתי מאמצים לבנות לבלב מלאכותי שהוא מערכת בקרה עצמאית שתפקח על רמות הסוכר בדם. המערכת האידיאלית הדרושה לפיתוח ה"לבלב המלאכותי" היא מערכת סגורה המחקה את פעילות הבלב עם הפרשת אינסולין המותאמת לערכי הגלוקוז בדם ומאפשרת שמירה על ערכי גלוקוז קרובים לערכים התקינים. מערכת כזו דורשת שלושה מרכיבים עיקריים, הקשורים ביניהם במערכת סגורה: (א) מערכת להזלפת אינסולין, המאחסנת ומשחררת אינסולין בצורה יעילה ובטוחה

אך ורק לפי צורך (ב) חיישן המודד בצורה רציפה ומדויקת את רמות הגלוקוז בדם (ג) מערכת בקרה מדויקת ובטיחותית, המווסתת את שחרור האינסולין בהתאם לערכי הגלוקוז בדם. מערכות ניטור והזלפת אינסולין תוך ורידיות הן המערכות המדויקות ביותר המאפשרות התאמה לשינויים מהירים ברמות הסוכר בדם. כיום, מטעמים טכניים ובטיחותיים, מרבית המערכות שבפיתוח מתבססות על ניטור והזלפה ברקמה התת-עורית. להלן נפרט את המצוי היום בתחום חיישני הגלוקוז:



מערכת בדיקת סוכר רציפה Navigator

החיישן המושתל

חיישן זה מבוסס על מערכת אנזימטית מושתלת תת עורית, והוא הסוג המבטיח ביותר בדרך לפיתוח ה"לבלב המלאכותי". כיום נמצאים בפיתוח חיישנים המושתלים לתוך הווריד¹ אך בשלב זה נראים פחות יעילים לשימוש ממושך, עקב חשש לבעיות קרישה וזיהומים.

סיכום

שאיתם הרופאים המטפלים בסוכרת היא איוון טוב ככל האפשר של רמות הגלוקוז בדם, על מנת למנוע סיבוכים ארוכי טווח של המחלה, הפוגעים בכלי דם קטנים וגדולים, תוך הימנעות מהסיכון של היפוגליקמיה קשה. הטיפול צריך להיות מותאם לגיל המטופל, דרגת פעילותו הגופנית, אורח חייו וצרכיו התזונתיים.

איוון קפדני של חולי סוכרת דורש ניטור תכוף של רמות הגלוקוז בדם, התאמת מינוני האינסולין ותכנון מדויק של הרכב הארוחות והפעילות הגופנית.

מערכת עצמאית שתשמור על ערכי הגלוקוז בטווח ערכי היעד היא שאיפתם של חולי הסוכרת, משפחותיהם והצוות המטפל. המערכות הקיימות כיום אינן מדויקות דיין על מנת לשמש תחליף טוב ללבלב. אך בדרך לפיתוח ה"לבלב המלאכותי" יכולים חולי הסוכרת ליהנות בינתיים מהפיתוחים הטכנולוגיים הקיימים כיום, המקלים על סדר יומם ומשפרים את איכות חייהם ככל האפשר.

ד"ר שלומית שליטין, רופאה בכירה

פרופ' משה פיליפ, מנהל המכון

לאנדוקרינולוגיה וסוכרת, המרכז הארצי לסוכרת נעורים בישראל, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב

קיים גם חיישן המנטר את רמות הגלוקוז בנוזל האינטרסטיציאלי בצורה רציפה, ובעל יכולת להתריע באמצעות מערכת אזעקה על רמות סוכר בתחום ההיפוגליקמיה או ההיפרגליקמיה, בהתאם לערכי יעד שמוזנים אליו.

לאחרונה הושקה מערכת בדיקת סוכר רציפה הקרויה Navigator עם חיישן המותאם ל-5 ימי שימוש. מערכת זו מבוססת על טכנולוגיה חדשה, המשיגה דיוק גבוה במיוחד גם בהיעדר חמצן או בהמצאות גורמים מתערבים בדם. המערכת דורשת רק 4 בדיקות כיל במשך חמישה ימי שימוש והחיישן אינו דורש תנאי אחסון וטמפר' מיוחדים. החיישן מוחדר בצורה אוטומטית לזרוע או לבטן בעומק של 5 מילימטר ומשדר בצורה אלחוטית את קריאות הסוכר אחת לדקה, במשך חמישה ימים, ליחידת "מקלט" קטנה.

המערכת מאפשרת בנוסף להתראות סף רמת סוכר גבוהה או נמוכה, גם התראה מוקדמת המזהירה מפני היפוגליקמיה או היפרגליקמיה מבעוד מועד. נכון להיום, מערכת זו הינה היחידה אשר קיבלה אישור מרשויות הבריאות באירופה ובישראל להסתמך עליה לקבלת החלטה רפואית מיידית מבלי הצורך לבצע בדיקת סוכר סטנדרטית לאישור.

החיישן הזעיר פולשני הקרוי "Gluco Watch" מבוסס על עקרון הינטופוריס והעלאת הנוזל האינטרסטיציאלי אל ממברנה המכילה את אנזים הגלוקואוקסידאז, היוצר סיגנל ביחס לרמת הגלוקוז בנוזל האינטרסטיציאלי, עם מתאם טוב בין הסיגנל המתקבל לרמות הגלוקוז בדם². מגבלות טכניות של המכשיר כלולות זמן ההשייה בין המידע של החיישן למדידת הגלוקוז בדם, רגישות נמוכה באבחון היפוגליקמיה ותגובות עוריות באזור חיבור החיישן. המכשיר יעיל לניטור ערכי הגלוקוז לטווח הקצר, אך אינו יכול לשמש כמכשיר לפיו מווסתת מערכת הולפת האינסולין.

קיים חיישן נוסף (GlucoDay) המבוסס על מיקרו דיאליזה³. דרך צינורית תת עורית מוחדר דוגם המאפשר מדידת רמות הגלוקוז בנוזל האינטרסטיציאלי בצורה מתמשכת ביחידה חוץ גופית המכילה גלוקוז אוקסידאז. מכיוון שיכולים להיות הבדלים משמעותיים בין רמות הגלוקוז בנוזל האינטרסטיציאלי והדם, גם יחידה זו אינה מדויקת מספיק כדי לשמש כחלק מה"לבלב המלאכותי".

בעבודות רבות הודגם, כי ככל שמרבית במספר דיגמות הגלוקוז בדם, ניתן לקבל תמונה מדויקת יותר של העקומה הגליקמית היומית ואיוון מטאבולי טוב יותר. בדיקת הסוכר כיום היא חודרנית ומחייבת דקירה בכל מדידה. לפיכך התעורר הצורך בפיתוח מיכשור המאפשר ניטור תכוף של רמות הגלוקוז בדם, באמצעות חיישן גלוקוז שאינו מחייב דקירות חוזרות. התכונה הבסיסית הדרושה לחיישן לצורך שימוש קליני היא דיוק, אמינות ויציבות במדידת ערכי הגלוקוז. מספר רב של חיישנים פותחו, אך רק מעטים עמדו בדרישות אלו.

חיישני הגלוקוז הבלתי פולשניים

חיישנים אלה כוללים את החיישן האופטי, שמטרתו למדוד את רמת הגלוקוז בדם ע"י קרן אור המועברת דרך קצות האצבעות או הירידות. השיטה מבוססת על עיקרון ספיגת האור הקרוב לאינפרה-אדום, היכולה להימדד כמותית ביחס לרמת הגלוקוז בדם. לשיטה זו בעיות של הפרעות ביציבות המדידות ובכיוול ועד היום אין מכשיר המבוסס על שיטה זו בשימוש קליני².

חיישני הגלוקוז המבוססים על השיטה האנזימטית

חיישנים אלה מבוססים על התגובה האנזימטית של חמצון גלוקוז עם יצירת סיגנל ביחס לריכוז הגלוקוז בסביבת החיישן. דיוק החיישן יכולה להיפגם כתוצאה מחוסר חמצן, הפרעות כימיות, חוסר שפעול אנזימטי והפרעות בריפוחה באזור החיישן³.

החיישן המושתל תת עורי (Continuous Glucose Monitoring System), מתחבר בצינורית או משדר בגלי רדיו אינפורמציה ליחידת ניטור קטנה, המקליטה את הסיגנלים מהחיישן במשך מספר ימים. המידע מועבר למחשב המציג את רישום ערכי הגלוקוז באופן מתמשך. את החיישן יש לכייל ביחס לערכי הגלוקוז בגלוקומטר מספר פעמים ביממה.

באמצעות שימוש בחיישן עם ניטור מתמשך של ערכי הגלוקוז, ניתן לאבחן מאפיינים של חריגות גבוהות בערכי הגלוקוז בדם או היפוגליקמיות ליליות, שלא אותרו בעת המדידות השגרתיות בגלוקומטר. ממצאים אלה יכולים לעזור בשיפור איוון הסוכרת^{4,5}.

(רשימת מקורות)

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329 (14): 977-986.
2. Gough DA, Armour JC. Development of the implantable glucose sensor: what are the prospects and why is it taking so long? Diabetes 1995; 44:1005-1009.
3. Mastrototaro JJ. The MiniMed continuous glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther 2000; 2 (suppl 1):s13-s18.
4. Yogeve Y, Ben-Harush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - pilot study. Diabet Med 2003; 20:558-562.
5. Yogeve Y, Chen R, Ben-Harush A, Phillip M, Jovanovic L, Hod M. Continuous glucose

- monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2003; 101:633-638.
6. Potts RO, Tamada JA, Tierney MJ. Glucose monitoring by reverse iontophoresis. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18 (suppl 1): s49-s53.
7. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. Diabetes Care 2002; 25:347-352.
8. Updike SJ, Shults MC, Gilligan BJ, Rhodes RK. A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range, and stability of calibration. Diabetes Care 2000; 23:208-214.
9. Renard E. Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. Curr Opin Pharmacol 2002; 2(6):708-716

תגובה היפרטנסיבית למאמץ: המשמעות הקלינית

מה מאפיין תגובה
היפרטנסיבית למאמץ
וכיצד לטפל במצב זה

ד"ר יהונתן שרעבי

ניטור לחץ דם ל-24 שעות שהראה ממוצע לחץ דם סיסטולי ודיאסטולי גבוהים יותר מקבוצת הביקורת ויתרה מזאת, גם תגובות גבוהה יותר של לחץ הדם על פני היממה. אפיין המודינמי הראה שמסת החדר השמאלי של אלו עם התגובה ההיפרטנסיבית למאמץ מעט גבוהה יותר, עם עלייה ניכרת בסך התנגדות הפריפרית במאמץ. כשבוחנים את מידת העלייה של קטכולאמינים בתגובה למאמץ רואים שלא זו בלבד שרמתם במנוחה מעט גבוהה יותר, אלא שהעלייה של נוראפינפרין ואפרנפרין בשיא המאמץ היא גבוהה במיוחד. תופעה דומה נראית גם בתגובה למבחן קור. נבדקים אלה, שהם בריאים על פי ההגדרות הרפואיות המקובלות, כבר מראים ירידה באלסטיות אבי העורקים, ירידה בתפקוד הדיאסטולי ואף סימנים ראשונים של טרשת בעורקי התרדמה. מאפיינים נאורוהורמונאליים מראים כי תפקוד הברורפלס בחולים אלה מופרע, הטונס הסימפטטי מוגבר, עם רמה גבוהה יחסית של ציטוקינים דלקתיים והפרעה בתפקוד האנדותרל.

משמעות פרוגנוסטית

לאור כל האמור לעיל, לא מפתיעה העובדה כי לאלה הסובלים מתגובה היפרטנסיבית במאמץ יש סיכון רב יותר לתחלואה קרדיוסקולרית. במיוחד נכון הדבר לגבי הסיכון לפתח יתר לחץ דם. תוצאות סקרים שונים על מאות ואפלי נבדקים עם תגובה היפרטנסיבית למאמץ, תוך מעקב בן מספר שנים, מראות כי לנבדק בריא עם תגובה היפרטנסיבית למאמץ סיכון של פי 2-5 לפתח יתר לחץ דם תוך 5 שנים. מכאן, שזו אינה תופעה שפירה כלל ועיקר ויש להתייחס לנבדק המציג תופעה זו בכובד ראש. עובדה זו הביאה אף מספר מובילי דעה בתחום להצעה לשקול ביצוע מדידת לחץ דם במאמץ כמבחן סקר, הואיל ותגובה היפרטנסיבית במאמץ מזהה קבוצת נבדקים בסיכון משמעותי לפתח יתר לחץ דם. כך או אחרת, אנו עדים ליותר ויותר נבדקים העוברים בדיקה זו בלאו הכי במסגרת

עלייה בלחץ הדם לערכים גבוהים במיוחד בתגובה למאמץ גופני, הינה מצב קליני הקורה פעמים רבות לאנשים שהינם בריאים. משום כך, ההתייחסות הרפואית למצב זה הינה בעייתית וקיימת תחושת אי בהירות רבה בקרב קלינאים כאשר לאופן בו עליהם לייעץ לנבדק המציג מצב זה. מטרת הסקירה היא לדון בהיבטים שונים של התגובה ההיפרטנסיבית למאמץ ולספק לקלינאי כלים להבין את התופעה ולגבש גישה מושכלת בבואו לנהל מצב זה.

כדוגמה, אתאר מקרה של ספורטאי שעבר סדרת בדיקות רפואיות לקראת צירופו לסגל נבחרת כדורסל. הבדיקות כללו אק"ג, אקו לב, בדיקות מעבדה שגרתיות ולחץ דם במנוחה. תוצאות בדיקות אלו היו תקינות אולם, במסגרת ביצוע בדיקת סיבולת לב ריאה נמדד לחץ דם של 260/40 מ"מ כ"ס. ההנחיות שקיבל היו להפסיק, ומיד, כל פעילות גופנית. מעבר לכך לא הומלץ כל בירור או טיפול. במהלך הסקירה נבחן את השאלה האם זו אכן הדרך לטפל במקרה שהוצג.

הגדרה

הגדרת תגובה היפרטנסיבית למאמץ הינה במידה רבה שרירותית. בספרות שדנה בנושא נוהגים מחברים רבים להשתמש בסף של 200 מ"מ כ"ס סיסטולי ו/או 100 מ"מ כ"ס דיאסטולי, שנמדדים במאמץ, כערך שמעליו מוגדרת תגובה היפרטנסיבית למאמץ.

מאפיינים

במספר לא קטן של עבודות ניסו חוקרים לאפיין את אלו המציגים תגובה היפרטנסיבית למאמץ. בהשוואה לנבדקים שלא הראו תגובה היפרטנסיבית למאמץ, התופעה קורית יותר בגברים, כשלרבים מהם היסטוריה משפחתית של יתר לחץ דם. המאפיין הבולט ביותר שלהם הוא העובדה שלחץ הדם במנוחה אמנם תקין, אך נמצא בטווח העליון של הנורמה. עובדה זו הודגמה היטב בניתוח תוצאות

בדיקות מאמץ שגרתיות או כבדור לכאבי חזה. גם במסגרת חוק הספורט התקף בארץ, רבים נשלחים למבחן מאמץ לצורך קבלת אישור לבצע פעילות גופנית במסגרת מכוני הכושר. נכון להיום, אין בחינת עלות תועלת לשאלה האם יש מקום לכלול בדיקת לחץ דם במאמץ באוכלוסיה הכללית אולם, מומלץ לשקול ביצוע בדיקה פשוטה זו כנבדקים עם היסטוריה משפחתית ליתר לחץ דם או כבאלה עם לחץ דם בטווח העליון של הנורמה.

הגישה הקלינית

כיום אין הנחיות מקצועיות ברורות כיצד יש לנהוג כנבדק עם תגובה היפרטנסיבית למאמץ אולם, יש בנמצא מאמרים שדנו בנושא ומהם ניתן להסיק מסקנות. אם נחזור לנבדק שהוצג, נבחן תחילה האם ההמלצה להפסיק פעילות גופנית היא מבוססת. מספר מאמרים בדקו את ההשפעות של תכנית אימונים מתונה-עד-בינונית (60 אחוז מקצב לב מקסימלי או 70 אחוז מצריכת החמצן המקסימלית). התוצאות הראו שתוך 2-3 חודשים התגובה ההיפרטנסיבית למאמץ מתמתנת וכמו כן העלייה המוגזמת בתנגודת הפריפרית ועליית הנוראפינפרין במאמץ משתפרות אף הן. על כן, לא נכון היה להורות לנבדק להפסיק כל פעילות גופנית אלא צריך היה להתאים לו תכנית אימונים אירובית מתונה.

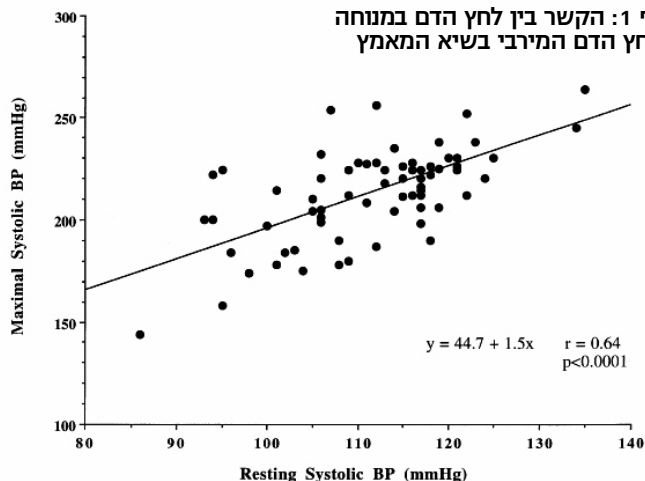
באשר לטיפול תרופתי, הדבר מורכב יותר ודורש שיקול קליני החורג מההקשר המצומצם של לחץ דם במאמץ. הספרות הרפואית (המעטה) שבחנה את אפשרויות הטיפול התרופתי בתגובה היפרטנסיבית במאמץ, כמו גם ההבנה הפתופיזיולוגית של התופעה, מאפשרות לקבוע כי ניתן לטפל ולמנוע את עליית לחץ הדם במאמץ-על באופן תרופתי. אין מידע האם טיפול זה יעבב או ימנע את יתר לחץ הדם העתידי. תיאוריות ותיקות המתייחסות למנגנונים האחראים להתפתחות יתר לחץ דם, קובעות כי לב היפרדינמי בעשורים הראשונים לחיים אחראי להופעת יתר לחץ דם בעשורים מתקדמים, שלב בו כבר לא מזהים היפרדינמיות לבבית. גם כאן, תגובה היפרטנסיבית במאמץ קשורה בתגובתיות המודינמית מוגברת. בספורטאי שהוצג קודם לכן נמדד אינדקס לבבי של 8.1 L/min/m². על כן, יש הגיון מסוים במתן חוסמי ביטא בתקווה שהטיפול לא רק שימנע את העלייה החדות בלחץ הדם, יתכן שיוכל אף לעכב את השינויים המבניים המביאים ליתר לחץ דם. יש לציין שנושא זה לא נבדק עד כה במחקר רפואי מבוקר.

יש לזכור, שאורח החיים של נבדקים צעירים כולל גם מאמצים גופניים ניכרים בעבודה ובשעות הפנאי, החושפים את הנבדק לעליית לחץ דם לערכים גבוהים במיוחד ואיסור ביצועם - פוגע באיכות החיים של הנבדק. על כן, כאמור, השיקול הקליני חורג מההקשר המצומצם ויש להתחשב במרכיבים נוספים באורח חיו ורצונותיו של המטופל. מגוון קבוצות התרופות האנטיהיפרטנסיביות נבדקו ונערכה ביניהן השוואה. הניסיון הראשון בחסימת הקולטנים לאנגיוטנסין למניעת תגובה היפרטנסיבית במאמץ נכשל. בהמשך, עבודה שבחנה את חוסמי ביטא בהקשר זה הראתה ירידה בולטת של לחץ הדם בשיא המאמץ לערכים של לחץ דם סיסטולי נמוך מ-180 מ"מ כ"ס. לאור החשיבות של מערכת העצבים הסימפתטית בבסיס התופעה, תוצאה זו לא מפתיעה.

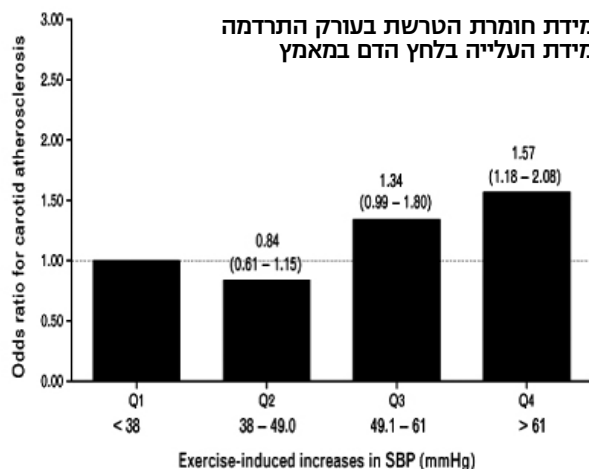
לסיכום: תגובה היפרטנסיבית למאמץ הינה תופעה שכיחה יחסית ואנו עדים ליותר ויותר חולים המציגים אותה, בשל השימוש ההולך וגובר במכחני מאמץ שונים. תופעה זו מצביעה על סיכון גבוה להתפתחות יתר לחץ דם. ללוקים בה פרופיל המודינמי ונאורוהורמונאלי טיפוסי. ניהול נבדק הסובל מתגובה היפרטנסיבית במאמץ מחייב התאמת תכנית פעילות גופנית ההולמת מצב זה ובמידת הצורך שקילת תוספת חוסמי ביטא וזאת כדי לאפשר ניהול אורח חיים תקין ובריא. מידע רב בתחום חסר עדיין ואני תקווה ששאלות רבות שעדיין נותרו פתוחות, תתבררנה במחקר עתידי.

ד"ר יהונתן שרעבי, מנהל המכון ליתר לחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

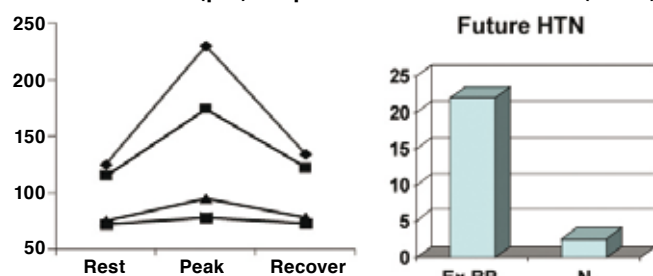
גרף 1: הקשר בין לחץ הדם במנוחה בלחץ הדם המירבי בשיא המאמץ



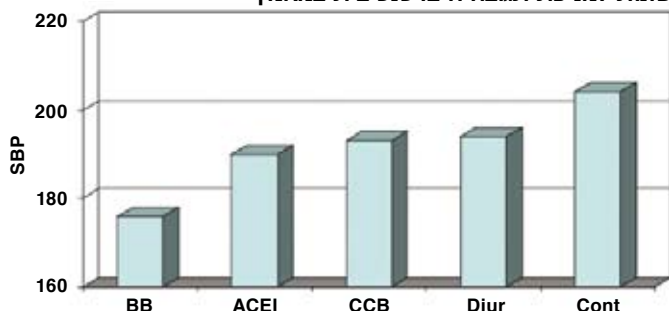
גרף 2: מידת חומרת הטרשת בעורק התרומה ביחס למידת העלייה בלחץ הדם במאמץ



גרף 3: המשמעות הפרוגנוסטית של עליית לחץ דם במאמץ (שמאל) לאבחנה עתידית של יתר לחץ דם (ימין)



גרף 4: השוואה בין תרופות אנטיהיפרטנסיביות שונות למניעת תגובה היפרטנסיבית במאמץ





טיפול חדש נוגד קרישה באירועים כליליים חריפים

במחקר הקליני OASIS-5, אשר בחן את יעילות הטיפול באריקסטרה (פונדאפרינוקס) באירועים כליליים חריפים, נמצאה ירידה משמעותית באירועי התמותה במטופלי האריקסטרה. הממצא העיקרי היה הפחתה באירועי הדם

ד"ר מנחם נהיר

ה

חומרים המקובלים העיקריים לטיפול נוגד קרישה הם קומאדין (וארפארין) והפרין. קומאדין מעכב את פעולתו של ויטמין K, מרכיב הכרחי לתפקודם התקין של גורמי הקרישה II, VII, IX, X, המאפשר להם לקשור יוני סידן, לצורך פעולתם בתהליך הקרישה. התרופה ניתנת דרך הפה, אך פעולת הקומאדין מופיעה רק לאחר מספר ימים, כאשר נוצרים בכבד גורמי קרישה חדשים. הטווח הטיפולי שלו צר ותפקודו משתנה בתגובה לתרופות או מאכלים שונים.

הפרין הינה מולקולה ארוכה, הנקשרת לאנטיטורומבין וטורומבין, ובכך מגבירה את פעילות האנטיטורומבין על הטורומבין. התרופה ניתנת בעידוי תוך ורידי ופעולתה מיידית. מאידך, להפרין מספר חסרונות, שכן הוא מהווה תערובת מולקולות בגדלים שונים, של עד 20 אלף דלטון, שרק לחלקן פעילות נוגדת קרישה. הוא נקשר לחלבונים שונים בפלסמה וכתוצאה מכך, רמת חלבונים גבוהה תשנה את יעילותו. הפרין אינו יעיל לקריש קיים ואחת מתופעות הלוואי המסוכנות שלו היא טרומבוציטופניה אימונית, המלווה באופן פרדוקסאלי בייצור קרישים חדשים.

בכדי לשפר את פעילותו של ההפרין פותח התכשיר "הפרין קטן מולקולארי". תכשיר זה מבוסס על הפרין שעבר פירוק וניטל ממנו החלק הפעיל, שהינו בגודל 3,000 דלטון בלבד, הנקשר לאנטיטורומבין III ומעכב פעילות של גורם הקרישה Xa. חלבון קצר זה נקשר הרבה פחות לחלבונים בדם וכך, פעילותו הפרמקוקינטית יציבה יותר וניתנת לחישוב לפי משקל החולה, ללא צורך בבדיקות מעבדה לצורכי ניטור. יעילות הפרין קטן מולקולארי נבדקה בקבוצות רבות של חולים, כולל חולי אירועים כליליים חריפים והתרוצאות החיוניות גרמו לאיגודים הקרדיולוגים – האמריקאי והאירופאי, להמליץ עליו כקו ראשון בחולים אלו. תכשירי הפרין קטן מולקולארי נבדלים זה מזה לפי שיטת הפירוק של ההפרין וכוללים אנוקספארין (קלקסן), ארדפארין (נורמפלו), סרטופארין (סאנדופארין), פארנאפארין (פלוקסוס), טנזופארין (אינופה, לוגיפרין), דלטפארין (פרגמיין), רביפארין (קליבארין) ונאדגורפארין (פראקסיפארין). כפי שניתן

להניח, תוצרים שהוכנו בתהליכים שונים, אינם זהים בתכונותיהם הפיזיקליות, הכימיקליות והביולוגיות. ביולורדיין הינו מעכב ישיר של טורומבין ומהווה אנאלוג סינטטי של הירודין, המעכב טורומבין ישירות על ידי חיבור למולקולה¹. התרופה ניתנת תוך ורידית, תוך ניטור aPTT או זמן קרישה. בניגוד להפרין, היא לא נקשרת לחלבוני פלסמה כך שפעילותה ניתנת לחיזוי. בשלב זה, השימוש בה נעשה בהקשר להתערבויות תוך כליליות בלבד².

טיפול חדש נוגד קרישה מעכב ישיר של פקטור Xa

אריקסטרה (Arixtra), הינו טיפול חדש נוגד קרישה, מעכב ישיר של פקטור X³. גורם קרישה Xa מהווה מטרה טיפולית מועדפת לתרופות נוגדות קרישה. מיקומו באשר (סקאדה) הקרישה הוא בנקודת ההתכנסות בין המערכת החיצונית והפנימית (אקסטרינזית ואינטרינזית). למעשה, שפעול מולקולה בודדת של גורם X והפיכתה לגורם X פעיל (Xa) יוצרת 1,000 מולקולות של טורומבין, כך שעסיכ פקטור Xa יעיל יותר מאשר טיפול במעכב טורומבין⁴.

אריקסטרה מהווה שלב נוסף בפיתוח השימוש בהפרין. זוהי מולקולה סינתטית המורכבת מחמישה סוכרים (1,728 דלטון)⁵, הוזה לפולימר קצר, הקיים במולקולת ההפרין. פולימר זה נקשר לאנטיטורומבין בלבד, ללא קישור לטורומבין והוא מעכב ספציפי לגורם קרישה Xa. העסיכ אינו ישיר וחייב להיות מתווך ע"י אנטיטורומבין. התוצאה היא הפחתה בייצור טורומבין ופיברין. בין שאר התכונות של החומר, יש לציין כי האריקסטרה לא מגיב בהצלבה עם סרום של חולים הסובלים מטרומבוציטופניה הנגרמת מהפרין (HIT), עובדה המכוננת לכך כי נטילת התרופה לא תגרום לטרומבוציטופניה אימונו-אלרגית.

אריקסטרה היא תרופה היכולה להינתן תוך ורידית או תת עורית. בהורקה תת עורית החומר נספג באופן מלא ומהיר לפלסמה. משך הזמן לשיא הרמה בפלסמה הוא פחות משעתיים, לעומת 3 עד 5 שעות בהפרין קטן מולקולארי⁶. זמן זה קצר בהרבה כאשר החומר ניתן תוך ורידית, אף כי זמן

מחצית החיים לא מושפע. ההשפעה חלה במינון קבוע בלבד ואינה תלויה במשקל הגוף או בחולה הפרטני ובכך נמנע הצורך להתאמת מינונים או ניטור בפרקטיקה היום יומית.

יש לזכור כי הפרין קטן מולקולארי, ביולורדיין ואריקסטרה, מופרשים בכליות וקיימת הורית נגד לשימוש בהם בנוכחות אי ספיקת כליות.

בחולים מבוגרים או בחולים עם עודף משקל ניכר יש להתאים את המינון של הפרין קטן מולקולארי בהתאם לרמת הפעילות של פקטור Xa.

יעילות קלינית משמעותית בהפחתת אירועי תסחיפים ופקקת ורידים

יחס עלות-תועלת קלינית של אריקסטרה נבדק במחקרי פאזה III, למניעת תסחיפי קרישים בחולים אורטופדים. נמצא, כי הטיפול באריקסטרה הפחית אירועי תסחיפים בכ-50 אחוז, ואירועי פקקת ורידים עמוקים ב-60 אחוז. המינון של 2.5 מ"ג נמצא כיעיל בטווח רחב של משקלי גוף. במחקר נוסף, נבדקה התרופה בקרב 1,309 חולים שעברו ניתוח בטן⁷. השימוש בתרופה הפחית ב-81 אחוז את אירועי פקקת הוורידים. דמם משמעותי היה שכיח במטופלים, 1.6 אחוז לעומת 0.2 אחוז, אך אף אחד מהמקרים לא היה כרוך בתמותה. יעילות התרופה בחולים פנימיים קשים נבדקה במחקר אקראי, כפול סמיות, בהשוואה לאינבו⁸. קבוצת החולים כללה 849 חולים עם אי ספיקת לב ו/או מחלה נשימתית חריפה ו/או זיהום או תהליך דלקתי חריף, אשר היו צפויים לשכיבה ממושכת. התרופה ניתנה למשך 14-6 יום. נמצא, כי התכשיר הביא להפחתה של 46.7 אחוז באירועי תסחיפים טרומבואמבוליים.

שימוש טיפולי בחולי פקקת ורידית נבדק בשני מחקרים גדולים, אקראיים, המבוססים על השוואת יעילות שאינה פחותה (Non inferiority). במחקרים אלו (MATISSE trials)⁹⁻¹⁰ נעשה ניסיון לתת מספר מינונים אפשריים של התרופה – 5, 7.5 ו-10 מ"ג ליום – לחולים רזים, בינוניים ושומנים בהתאמה, אף כי רוב החולים קבלו את המינון האמצעי. מטרת הטיפול, כמו בהפרין,

כבר ביום התשיעי ונמשך עד 6 חודשים לאחר האירוע. השינוי התבטא בעיקר בחולים שטופלו בטרומבוליזה או באלו שלא טופלו כלל. באופן פרטני נצפתה ירידה בתמותה של כ-13 אחוז בימים 9, 30 ולאחר 180 יום, עם תוצאות משמעותיות סטטיסטית. נצפו מעט יותר דימומים, אך לא בערך משמעותי.

המלצות טיפוליות

תוצאות המחקר OASIS-5 ובמיוחד ההפחתה בדימומים, מתבטאות בקווים המנחים שפורסמו לאחרונה על ידי האיגוד הקרדיולוגי האירופאי, וכן האיגודים האמריקאיים ACC/AHA לשימוש באריקסטרה באירועים כליליים חריפים ללא עליות ST ובחולים המטופלים באופן חודרני או שמרני, למעט מצבים דחופים. ההמלצה היא ברמת class Ia, לאור יחס יעילות/בטיחות עדיף. יש לציין, שאנוקספרין מומלץ רק במקרים בהם הסיכון לדמם נמוך וההמלצה היא ברמת IIa-B. בזמן צינתור מומלץ להוסיף הפרין או ביולידרין תוך ורידי.

השימוש בתרופה

אריקסטרה (פונדאפרינוקס) קיבלה את אישור משרד הבריאות הישראלי. במחלקה הקרדיוסקולארית בבית החולים ע"ש ברוך פדה, פוריה, נמצאת התרופה בשימוש מזה כחצי שנה, תחת האישור לתכשיר שאינו רשום (טופס 129). עד לאחרונה, בחולים לאחר התערבות מלעורית תוך כלילית. עד כה, טופלו במחלקתנו כ-100 חולים, מתוכם כ-80 עברו השתלת תומכון תוך כלילי. החולים מטופלים בתחילה בהפרין תוך ורידי, עד להגעה לערך PTT טיפולי, ולאחר מכן מועברים לטיפול באריקסטרה. כל החולים טופלו במינון אחיד של 2.5 מ"ג, בוריקה תת עורית, פעם ביום, במשך 3 ימים לאחר ההתערבות התוך כלילית. באף אחד לא נצפה אירוע טרומבוטי חריף ומאידך, לא נצפה אירוע דמם.

ד"ר מנחם נהיר, טיפול נמרץ לב, המרכז הרפואי פוריה, טבריה



הזמן של שלושים יום ומאה שמונים יום. לעומת זאת, נצפתה ירידה משמעותית באירועי התמותה במטופלי האריקסטרה, של 17 אחוז לאחר חודש ושל 11 אחוז לאחר חצי שנה, הבדלים משמעותיים סטטיסטית. הממצא העיקרי היה ההפחתה באירועי הדמם. כאשר נבדקו ביום התשיעי, הם נמצאו מופחתים לעומת הקבוצה השנייה כ-48 אחוז (2.2 לעומת 4.1 אחוז). בסה"כ, התועלת הקלינית הייתה לטובת אריקסטרה (7.3 אחוז לעומת 9 אחוז, עם $P < 0.001$) והבדל זה נמשך עד היום המאה שמונים. הבדלים אלו נמצאו בכל תת הקבוצות של נחקרים, כולל אלה שטופלו בהתערבות כלילית מלעורית או בחולים עם הפרעה בתפקוד הכליות. בקרב החולים שעברו צנתור, היווצרות קרישים בצנתר הופיעה במספר זעום בשתי הקבוצות וטופלה ביעילות באמצעות תוספת הפרין במעבדה.

אוטם חריף עם עליות ST

המחקר OASIS-6 היה אקראי, כפול סמיות והשווה אריקסטרה (2.5 מ"ג, פעם ביום) לטיפול סטנדרטי (אינו, או הפרין) בקרב 12,092 חולי אוטם חריף¹³. החולים נכללו במחקר ללא קשר לשיטת הטיפול באוטם, קרי טרומבוליזה, טיפול מלעורי ראשוני או ללא טיפול. החולים חולקו לפי הוריה לטיפול בהפרין, על בסיס החלטת החוקר. כאשר לחולה לא הייתה הוריה לטיפול הפרין הוא נכלל בקבוצת מטופלי אריקסטרה, לעומת אינו, למשך 8 ימים, או שחרור מבית החולים, במידה ותאריך זה היה מוקדם יותר. המעקב נמשך 180 יום. נקודת הסיום העיקרית הייתה שילוב של מוות או אוטם לאחר חודש, והיא נצפתה באופן משמעותי פחותה ב-14 אחוז בקבוצת מטופלי האריקסטרה (ערך $P = 0.008$). שיפור זה נצפה

הייתה לגשר עד להגעה ל-INR טיפולי, כאשר את נגרי ויטמין K החלו לתת ביום הראשון. 2,205 חולים עם אירוע ראשון של פקקת ורידים עמוקים (DVT) חולקו באופן אקראי והמחקר נעשה בהשוואה לאנוקספרין תת עורי, במינון 1 מ"ג/ק"ג, פעמיים ביום. במהלך מעקב של שלושה חודשים, התוצאות של "אירועים טרומבוטיים חוזרים" היו זהות (4 אחוז) ואירועי הדימומים היו זהים (1.1 אחוז). במחקר נוסף, פתוח, טופלו 2,213 חולים עם תסחיף ריאתי סימפטומטי באריקסטרה, לעומת הפרין תוך ורידי, תוך התאמת מינונים¹¹. מספר האירועים החוזרים, במעקב של שלושה חודשים, היו דומים וכך גם מספר אירועי DVT חוזרים ואירועי דימומים.

טיפול באירועים כליליים חריפים

יעילות הטיפול באריקסטרה, לאירועים כליליים חריפים, נבדקה בשני מחקרים גדולים - OASIS-5 ו-OASIS-6. המינון שנבחר לטיפול היה 2.5 מ"ג, חד פעמי ליום, על בסיס מספר מחקרי התאמת מינון בהקשר קליני זה. המחקר OASIS-5 הוא אקראי, כפול סמיות, שהשווה טיפול באריקסטרה, במינון של 2.5 מ"ג ליום, עם אנוקספרין 1 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום. החולים בשתי הורעות טופלו עד יום השחרור, מקסימום 8 ימים, והמעקב נמשך חצי שנה¹². במחקר השתתפו 20,078 חולים, אשר טופלו אקראית באחת משתי השיטות, במשך 5.3 ימים בממוצע. נמצא, כי אריקסטרה היה לא פחות יעיל מאנוקספרין מבחינת שילוב נקודות הסיום של מוות, אוטם ואיסכמיה עמידה לטיפול ביום התשיעי, אשר הופיעו בכ-5.7 אחוז מהחולים בשתי הורעות. תוצאות דומות נמצאו בנקודות

.....(רשימת מקורות).....

1. Bassand JP et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non ST segment elevation acute coronary syndromes. EHJ 2007;28:1598-1660
2. Bassand JP. The place of fondaparinux in the ESC and ACC/AHA guidelines for anticoagulation in patients with non ST elevation acute coronary syndromes. EHJ. 2008;10 suppl. C C22-C29
3. Trurpie AGG. Selective factor Xa inhibition with fondaparinux: from concept to clinical benefit. EHJ 2008;10 (suppl C)
4. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? J thromb Haemost 2007;5(Suppl.1):60-64
5. Herbert JM et al. SR 90107/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent. Cardiovasc Drug Rev 1997;15:1-26
6. Donat F et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 2002;41(Suppl. 2):1-9
7. Turpie AGG et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression versus intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous

- thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double blind comparison. J Thromb Haemost 2007;5:1854-61
8. Cohen AG et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients; randomized placebo controlled trial. BMJ 2006; 332:325-9
9. Buller HR et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004;140:867-73
10. Buller HR et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. NEJM 2003;349:1695-1702
11. Buller HR et al. Subcutaneous fondaparinux vs. IV unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. NEJM 2003;349:1695-1702
12. Yusuf S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. NEJM 2006;354:1464-76
13. Yusuf et al JAMA 2006;295:1519-30

טיפול תרופתי לצורך מניעה שניונית של שבץ מח

על אספירין, קלופידוגרל,
אטורווסטין ודיפירידמול כמסייעים
במניעה שניונית של שבץ מח

ד"ר איתן אוריאל, פרופ' נתן בורנשטיין

קיימים סימני שאלה רבים בנוגע לטיפול המונע המיטבי בחולים לאחר שבץ מח איסכמי או אירוע מוחי איסכמי חולף (TIA). נסה לסקור בעזרת שאלות ותשובות קצרות את הטיפולים המונעים הנבחרים, בהסתמך על הספרות העדכנית בנושא.

מהן האפשרויות העומדות בפנינו כטיפול נוגד צימות ססיות לאחר שבץ מח?

התכשירים הבאים בחשבון הינם האספירין הישן והטוב, קלופידוגרל (פלוקס) במינון יומי של 75 מ"ג וטיפול משולב של דיפירידמול (קרוקסין) בשחרור מושהה במינון יומי של 200 מ"ג פעמיים ביום, יחד עם אספירין במינון יומי של 25 מ"ג פעמיים ביום. התכשיר המשולב נקרא אגרנוקס והוא עדיין אינו משווק בישראל, מכיוון ששני המרכיבים בנפרד ניתנים לרכישה.

מהי יעילותו של אספירין כטיפול מניעתי לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף?

במטהאנליזה שכללה 11 מחקרים כפולי סמיות שהעריכו טיפול באספירין במינונים שונים מול אינבו, הטיפול באספירין הוריד את הסיכון היחסי (Relative Risk Reduction) RRR לשבץ, אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות ב-13 אחוז בלבד.

מהו המינון המיטבי לטיפול באספירין כמניעה שניונית?

התשובה לשאלה זו עדיין נותרה פתוחה. ה-FDA אישר שימוש באספירין במינונים הנעים בין 50-325 מ"ג ליום. באירופה, ובעיקר בגרמניה, נפוץ כיום השימוש במינון יומי של 100 מ"ג.

האם קלופידוגרל אכן יעיל יותר מאספירין?

מחקר ה-CAPRIE, שהיה כפול סמיות ונערך בקרב למעלה מ-19,000 חולים, השווה את הטיפול (קלופידוגרל) במינון יומי של 75 מ"ג מול הטיפול באספירין במינון יומי של 325 מ"ג בחולים לאחר שבץ מח, אוטם שריר הלב או מחלה תסמינית של כלי דם היקפיים. המחקר הדגים כי טיפול בקלופידוגרל, ביחס לאספירין, הוריד את הסיכון היחסי לשבץ מח,



אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות ב-7.8 אחוז. הידירה המחלטת בסיכון (ARR), עמדה על 0.51 אחוז, דהיינו, יש צורך לטפל ב-200 חולים בקלופידוגרל כדי למנוע אירוע אחד.

בחלוקה לתת קבוצות נראה כי קבוצות מסוימות, כגון חולי סוכרת או חולים לאחר ניתוח מעקפים, הרוויחו יותר מהטיפול בקלופידוגרל. חשוב לציין כי החלוקה לתת קבוצות נעשתה לאחר תום המחקר ולא הוגדרה מראש. שיעור הדימומים והסיכונים במערכת העיכול נמצא נמוך באופן משמעותי בקבוצה שטופלה בקלופידוגרל ביחס לאספירין. לסיכום, ניתן לומר כי קלופידוגרל אכן נסבל טוב יותר מאספירין וערכו העדיף במניעה שניונית ינו קטן ביחס לאספירין. עם זאת, יתכן שהוא עדיף בקבוצות חולים מסוימות.

האם ניתן לשלב טיפול באספירין וקלופידוגרל במניעה שניונית?

מאחר והערך המניעתי של אספירין וקלופידוגרל בנפרד אינו גבוה ומנגנוני הפעולה שלהם שונים, נראה הגיוני לנסות ולשלב את שתי התרופות הפועלות כנוגדות צימות טסיות במנגנונים שונים. מחקר MATCH בדק את השילוב של אספירין במינון יומי של 75 מ"ג בשילוב עם קלופידוגרל במינון זהה מול טיפול בקלופידוגרל כתרופה יחידנית בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף. בתקופת המעקב של 18 חודשים לא נצפה הבדל מובהק בשיעורי ההיארעות של שבץ מח, אוטם שריר הלב או מוות מסיבות וסקולריות, אולם נצפתה הכפלה במקרי דמם מסכן חיים בקבוצת הטיפול המשולב (3.1 אחוז לעומת 2.6 אחוז). תוצאות דומות נצפו גם במחקר ה-CHARISMA שבדק טיפול משולב באספירין ובקלופידוגרל מול טיפול יחידני באספירין.

לסיכום: הטיפול המשולב, להוציא התוויות נבחרות, כגון לאחר הכנסת תומכן בעורקים הכליליים, עורקי התרדמה או בכלי דם תוך גולגולתיים, אינו מומלץ וטומן בחובו סיכונים רבים ללא תוספת תועלת משמעותית.

.....(רשימת מקורות).....

לאור תוצאות מחקר ה-MATCH, האם קיים שילוב תרופתי של תרופות נוגדות צימות שנמצא כיעיל ובטוח?

מחקר ה-ESPS2 נערך בקרב 6,602 חולים לאחר שבץ או אירוע מוחי חולף שחולקו באופן אקראי לארבע זרועות טיפוליות: טיפול באספירין במינון יומי של 25 מ"ג פעמיים ביום, טיפול בדיפירידמול בשחרור מושה במינון יומי של 200 מ"ג פעמיים ביום, שילוב של שתי התרופות האחרונות ואינבו. הטיפול המשולב הוריד את הסיכון היחסי (RRR) לשבץ חוזר ב-23 אחוז ביחס לאספירין וב-37 אחוז ביחס לאינבו. לא נצפה הבדל משמעותי בשיעורי הדמם בין קבוצות הטיפול. תוצאות הדמם גם במחקר ESPRIT. גם אם ההדגמה יעילות הטיפול המשולב בדיפירידמול ואספירין מול אספירין או אינבו, עדיין לא ברור מהי יעילותו ביחס לטיפול יחידני בקלופידוגרל.

יעילות הטיפול המשולב מול טיפול בקלופידוגרל, לצורך מניעה שניונית, נבדקה במחקר PROFESS שתוצאותיו טרם פורסמו. חשוב לציין את תופעת הלוואי של כאבי ראש בחולים המטופלים בדיפירידמול העשויה להימנע על ידי טיטריציה איטית או טיפול מניעתי בפרצטמול.

האם יש מקום לטיפול בנוגדי קרישה למניעה שניונית של שבץ מח ממקור לא לבבי?

שלושה מחקרים השוו בין טיפול נוגד צימות לטיפול נוגד קרישה בחולים לאחר שבץ מח ללא מקור לבבי או פרפור עליות. מחקר SPIRIT השווה בין נוגדי צימות במינון נמוך לנוגדי קרישה עם ערכי מטרות גבוהים של INR (3-4.5). במחקר ה-WARSS נבדקו ערכי מטרות של 1.4-2.8 ובמחקר ה-ESPRIT נבדקו ערכי מטרות שבין 2-3. באף אחד מהמחקרים לא הודגמה יעילות של הטיפול בנוגדי הקרישה ולכן באופן חד משמעי לא קיימת התוויה לטיפול מניעתי בנוגדי קרישה בחולים לאחר שבץ ממקור לא לבבי.

מהו טיפול הבחירה ביתר לחץ דם בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף?

מחקר ה-PROGRESS היה המחקר הגדול הראשון שבחן טיפול ביתר לחץ דם בחולים לאחר שבץ או

אירוע מוחי חולף. המחקר כלל למעלה מ-6,000 משתתפים שעברו רנדומיזציה לטיפול בחסם ACE, פרינורפיריל, בתוספת המשתן אינרפמיד מול אינבו. בקבוצת המחקר, ערכי לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי ירדו ב-9/5 מ"מ בהתאמה. בקבוצת המחקר הודגמה ירידה אבסולוטית בסיכון לשבץ (ARR) (Absolute Risk Reduction) של 4 אחוז בקבוצת המחקר. לא היה הבדל בין החולים שסבלו מיתר לחץ דם לבין הנורמוטנסיבים. השאלה האם הידירה המשמעותית בסיכון לשבץ הייתה תוצאה של הטיפול בלחץ הדם או כתוצאה מאפקט ייחודי של חסמי ACE בשילוב עם משתן, נותרה פתוחה. מחקר MOSES הדגים כי טיפול בחסמי הרצפטור לאנגיוטנסין (אפרוסרטן) היה יעיל באופן משמעותי מטיפול בחסמי סידן במניעת שבץ חוזר, למרות ירידה דומה בערכי לחץ דם בשתי הקבוצות. לאור תוצאות אלו ומחקרים נוספים, נראה כי הטיפול בחסמי ACE או חסמי הרצפטור עם או בלי משתנים ממשפחת התאיידים, מהווה טיפול בחירה ליתר לחץ דם לאחר אירוע מוחי.

מה מקום הטיפול בסטטינים כטיפול מניעתי לאחר שבץ מח?

מחקר SPARCL, שתוצאותיו פורסמו לאחרונה, היו מחקר כפול סמיות שבדק טיפול באטורווסטטין במינון יומי גבוה יחסית של 80 מ"ג מול אינבו בחולים לאחר שבץ מח או אירוע מוחי חולף בששת החודשים האחרונים, ללא מחלה כללית. ידועה וערכי LDL שנועו בין 100-190 מ"ג ל"ל. ערכי ה-LDL הממוצעים בקבוצת הטיפול עמדו על 73 מ"ג ל"ל מול ערכים ממוצעים של 129 מ"ג ל"ל בקבוצת הביקורת. הטיפול בסטטינים הוריד את הסיכון המחלט לאירוע וסקולרי חמור בתקופה של חמש שנים ב-3.5 אחוז, כך שנראה כי לטיפול בסטטינים יש ערך מניעתי מעבר להורדת ערכי כולסטרול. יש לציין, כי נצפתה עלייה קלה בשיעור מקרי שבץ דימומי בקבוצת הטיפול.

פרופ' נתן בורנשטיין, ד"ר איתן אוראל, המחלקה לנירולוגיה ויחידה לשבץ מח, המרכז הרפואי ת"א

1. Algra A et al. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Feb;66(2):255
2. Primary and Secondary Prevention of Cerebral Ischaemia. Joint Guidelines issued by the German Neurological Society. 2005.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
4. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: The MATCH trial results. Lancet 2004;364:331-334.
5. Diener HC. Modified-release dipyridamole combined with aspirin for secondary stroke prevention. Aging Health 2005;1:19-26. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2.
6. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13
7. Gorter JW, for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Major bleeding during anticoagulation after

- cerebral ischemia. Neurology 1999;53:1319-1327.
8. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-1451.
9. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-1041
10. Schrader J, Luder S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005;36(6):1218-26.
11. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997;42:857-865.
12. ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006 20;367:1665-73.
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High dose atorvastatin after stroke or TIA. N Engl J Med. 2006 ;355:549-59.

דיאליזה צפקית כטיפול בחולי אי ספיקת לב

יתרונות השימוש בדיאליזה צפקית
לטיפול בחולה אס"ל הסובל מצבירת
נוזלים וזקוק לאשפוזים חוזרים





י ספיקת לב (אס"ל) מהווה בעיית בריאות ציבורית ראשונה במעלה ומובילה לתמותה ותחלואה בהיקפים משמעותיים.

בארה"ב, שכיחות אס"ל הינה כ-10 מקרים לכל 1,000 תושבים מעל גיל 65 והשכיחות עולה עם הגיל¹. אס"ל היא הסיבה העיקרית לביקורים אצל הרופא (12-15 מיליון ביקורי רופא בשנה) ומהווה חלק גדול מסך ימי האשפוז (6.5 מיליון ימי אשפוז בשנה). בארה"ב, בשנת 2005 בלבד, עלות הטיפול באס"ל הוערכה ב-27.9 מיליארד דולר².

מעבר לכשלון הלב כמשאבה, בפתופיזיולוגיה של אס"ל משתתפים גורמים נוספים כמו מנגנונים נירווהומורליים כגון מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (Renin-angiotensin-aldosterone-RAAS system), מערכת העצבים הסימפטטית (Sympathetic nervous system - SNS), הורמון האוזופרסין (Vasopressin) ומתבטאות גם פעילות מערכת החיסון (שחרור ציטוקינים פרו דלקתיים כגון TNF ו-IL1) ואי ספיקת כליות. כתוצאה מתפוקת הלב הידודה, פעילות אנגיוטנסין II ואלדוסטרון ופעילות האוזופרסין, גורמות ירידה בקצב הפילטרציה הגלומרולרית (GFR - Glomerular filtration rate) ואצירת נתרן ומים. אותם גורמים אחראים גם לתגובה מופחתת למשתנים.

מעל 90 אחוז מהאשפוזים בחולי אס"ל הם בגין עורך נזלים. במרבית החולים הללו הטיפול במשתנים נכשל. בסקירה שפורסמה בשנת 2005, 21 אחוז מהחולים שאושפזו בגלל עורך משקל בשל צבירת נוזלים, שוחררו מהאשפוז ללא ירידה ואף עם עלייה במשקלם³. הטיפול במשתנים, בעיקר מקבוצת ה-Loop diuretics, הוא אכן יסוד בחולי אס"ל אולם טיפול זה הינו חרב פיפיות מאחר והוא גורם לירידה נוספת בזילוח הכלייתי והחמרת אי ספיקת הכליות. הפחתת GFR לכשעצמה, גם אם מתונה, הוכחה כקשורה בעלייה בתחלואה ובתמותה בחולי אס"ל.

אס"ל עקשנית לטיפול (Refractory CHF; Stage 4 - NYHA; D- AHA; Class 4) מאופיינת בירידה ב-GFR ובתנגודת לטיפול במשתנים, אשר שילובם גורם להצטברות נוזלים ובצקת כל גופית קשה⁴. מצב זה הוגדר כתסמונת לב-כליה (Cardiorenal syndrome). ההישרדות לששה חודשים בחולי אס"ל עקשנית היא מתחת ל-50 אחוז⁵.

במאמר זה נסקור בקצרה את השימוש בדיאליזה צפקית כטיפול חריף או כרוני בחולי אס"ל.

הטיפול בדיאליזה בחולי אס"ל

באס"ל עמידה, התהליך הפתופיזיולוגי העיקרי הוא, כאמור, אצירת נתרן ומים וכן אוטמיה משנית ליירדה בזלוח הכלייתי. לאור האמור לעיל, טיפול הגיוני בחולים אלו הוא על ידי דיאליזה, אשר נותנת מענה הן להיפרולמיה והן לאוטמיה.

במידה זו קיימת.

בחולים אלו, הסובלים מעודף נוזלים, היפותרמיה, מיעוט שתן וקוצר נשימה ושאינם מגיבים לטיפול פרמקולוגי נוסו גישות טיפוליות שונות כמו טיפול רציף בשיטת - CVVH (Continuous venous hemofiltration) או אולטרפילטרציה איטית רציפה או יומימית⁶. הניסיון מראה שלמרות העלות הגבוהה של הטיפולים הללו, התוצאות מבחינת ההישרדות לטווח ארוך נותרו דלות. עד כה, המופילטרציה והמודיאליזה משמשות כטיפול בשלב החריף, לטווח קצר - אולם אינן יעילות כטיפול ארוך טווח.

יתרונות הטיפול בדיאליזה צפקית

למרות שכל צורות הדיאליזה נוסו בחולי אס"ל, דיאליזה צפקית הינה הטיפול הפשוט ביותר ובעלת מספר יתרונות. בניגוד להמודיאליזה, הטיפול הוא ביתי ואינו מצריך מכשור משוכלל. כמו כן, דיאליזה צפקית קשורה בשימור התפקוד הכלייתי השארי, ביציבות המודינמית טובה יותר בשל אולטרפילטרציה רציפה ומתונה, בפינוי טוב יותר של מולקולות במשקל מולקולרי בינוני, בפינוי יעיל יותר של מים חופשיים ושימור רמת נתרן תקינה בדם (Sodium sieving) ויתכן שהיא קשורה גם בהפחתת תהליכי דלקת⁷.

• פינוי מולקולות במשקל בינוני הינו בעל חשיבות מאחר וציטוקינים ופקטורים הומורליים אחרים מעורבים בהחמרת אס"ל. לדוגמא, TNF ו-IL1 (מולק' במשקל בינוני) הם בעלי השפעה מדכאת על המיוקרד ופינויים טוב יותר בדיאליזה צפקית בהשוואה להמודיאליזה.

• היפותרמיה ידועה זה מכבר כסמן לפרוגנוזה גרועה בחולי אס"ל⁸. 50 אחוז מסך נפח האולטרפילטרציה מתבצע דרך נקבוביות בקרום הצפף הנקראות Ultrasmall pores. מבחינה מבנית, נקבוביות אלה הן בעצם תעלות מים (Aquaporines) האחראיות למעבר מים בלבד ללא נתרן. בצורה זו מתאפשרת הפרדת הקשר בין כמות המים לכמות הנתרן המסתננים דרך הקרום (Sodium sieving). השגת רמות נתרן תקינות בדם באמצעות תכונת ה-Sodium sieving מהווה יתרון פוטנציאלי נוסף לדיאליזה הצפקית.

• אי ספיקת כליות (אס"ל) מעלה משמעותית את הסיכון לתמותה בחולי אס"ל. Hillegel ושותפיו מצאו כי בחולי אס"ל, GFR נמוך מ-44 מ"ל/דקה העלה את הסיכון לתמותה פי 3 לעומת חולים עם GFR מעל 76 מ"ל/דקה. אס"ל נמצאה כמגדילה סיכון לתמותה יותר מאשר מקטע פליטה נמוך של שריר הלב. גם כאן, לדיאליזה צפקית יתרון מאחר ובהשוואה להמודיאליזה התפקוד הכלייתי השארי נשמר למשך זמן ארוך יותר⁹.

הטיפול בדיאליזה צפקית כטיפול חריף (RESCUE) בחולי אס"ל ללא אי ספיקת כליות (ESRF) סופנית

דיאליזה צפקית יכולה לשמש כאמצעי לטיפול חריף בחולי אס"ל חדה, גם בהיעדר אוטמיה. בשנת 1949 דיווח Schneerson לראשונה על שימוש מצלח בדיאליזה צפקית כטיפול בחולה אס"ל חדה עמידה¹⁰. דיווחים דומים נוספו במהלך השנים ובהם מתוארים ירידה בנפח הפלזמה, שיפור ההיפותרמיה, שיפור התגובה למשתנים ועלייה בפינוי הגלומרולרי. עם זאת, הנתונים באשר לפרוגנוזה ארוכת הטווח של טיפול חריף בדיאליזה צפקית בחולי אס"ל הינם מועטים. לא קיימים מחקרים מבוקרים אשר השווא את יעילות הטיפול בדיאליזה צפקית לעומת hemofiltration Continuous כטיפול חריף בחולי אס"ל עמידה חדה.

חסרון אפשרי של טיפול בדיאליזה צפקית לעומת המופילטרציה, במצב החריף, נובע מהעובדה שהוצאת הנוזלים בדיאליזה צפקית היא פחות צפויה וניתנת לשליטה. חסרון אפשרי נוסף הוא הסיכון להתפתחות דלף סביב קטטר הדיאליזה. דווח על מספר קטן של מקרים בהם התחלת טיפול בדיאליזה צפקית במצב החריף הגבירה את הסיכון לדלף סביב הקטטר¹¹.

דיאליזה צפקית אינטרמיטנטית (Intermittent PD-IPD)

בשנות השישים הופיעו דיווחים רבים של חולי אס"ל חדה שטופלו בדיאליזה צפקית, בסך הכל 56 דיווחים. דיווחים אלו תיארו קצב הוצאת נוזלים שנע בין 67-546 מ"ל לשעה ושיפור משמעותי בתסמינים ברוב החולים. להוצאת הנוזלים נלווה שיפור ברמות הנתרן בדם אך עם זאת, רק בחלק מהמקרים נצפתה השפעה מיטיבה על תפוקת הלב¹². בחלק מהחולים הטיפול בדיאליזה צפקית הביא לשיפור בתגובה למשתנים ולשיפור בתפקוד הכליות. Shilo ושותפיו הראו שיפור משמעותי ב-GFR ובזרימת הדם הכלייתית ב-9 חולי אס"ל עמידה שטופלו ב-IPD. עם זאת, הטיפול שהיה חריף וניתן לסירוגין ולא באופן רציף לא הביא לשינוי במהלך אורך הטווח של מחלתם¹³.

חסרונות ה-IPD: האפשרות להישנות אגירת הנוזלים בין הדיאליזות וכן האפשרות ליירדת לחץ דם, בשל ירידת נפח תוך וסקולרי מהירה בזמן הטיפול. מגבלה נוספת של IPD הינה הצורך באשפוזים תכופים בבית"ח, לצורך מתן הטיפול.

הטיפול בדיאליזה צפקית כטיפול ארוך טווח בחולי אס"ל

מאותן סיבות שצוינו לעיל, דיאליזה צפקית מהווה טיפול כרוני יעיל בחולי אס"ל, גם בהיעדר אס"ל סופנית.

רוב הדיווחים בספרות בנושא יעילות הדיאליזה הצפקית בחולי אס"ל דנים בטיפול הכרוני ורק מיעוטם דנים בניסיון הקיים בטיפול החריף. בחולים אלו, הטיפול כולל לרוב 1-3 שחלופים ליממה עם תמיסות סוכר היפרטוניות.

דיאליזה צפקית אמבולטורית רציפה CAPD [Continuous ambulatory PD -

למרות האכזבה הראשונית מהשפעת IPD על המהלך ארוך הטווח של חולי אס"ל, נעשו ניסיונות טיפול בשיטת CAPD במחשבה שטיפול זה יהיה יעיל יותר. ואכן נמצא, ברוב הדיווחים, כי טיפול זה משפר תסמיני אס"ל במרבית החולים ושיעורי האשפוז בגין אס"ל פחתו משמעותית.

Konig ושותפיו דיווחו על טיפול ב-CAPD בארבעה חולי אס"ל סופנית עמידה לטיפול קונבנציונאלי. נצפו שיפור בדרגת החומרה של אס"ל מ-NYHA class IV ל-NYHA Class II. בחולים הושגה הפחתה משמעותית בכמות הנוזלים בגוף ללא ירידה מהירה בלחץ הדם - שהיא תופעת לוואי שכיחה של אולטרפילטריציה המושגת ע"י המורדיאליזה. באמצעות CAPD משגת הפחתה מתונה והדרגתית של נפח הנוזלים ללא ירידה חדה בנפח החוץ תאי¹³.

Elhalel - Dranitzki ושות' טיפלו בתשעה חולים עם אס"ל NYHA class IV ופניו קראטינין של 4.4 ± 3.4 מ"ל/לדקה ב-CAPD. נצפה שיפור משמעותי בתפקוד הלב ומספר ימי האשפוז התקצר משמעותית מ- 16.8 ± 7.8 ל- 1.7 ± 28.7 ימים לשנה. כמו כן נצפתה ירידה במספר התרופות להן נזקקו החולים¹⁴.

באשר להשפעה על קצב התקדמות מחלת אס"ל ושיעורי התמותה, ישנם דיווחים סותרים. Kim ושותפיו דיווחו בשנת 1985 על שיפור בתסמינים בחולי אס"ל שטופלו ב-CAPD, אולם לא נמצא מתאם בין שיפור הדרגה התפקודית של החולה למקטע הפליטה של חדר שמאל (LVEF)¹⁵.

בדיווחים מאוחרים יותר נמצא, כי הטיפול ב-CAPD שיפר את ה-Cardiac work index וכן הקטין את שיעורי התמותה לשנה מ-80 ל-10 אחוז¹⁶. קשה להעריך את השפעת הטיפול ב-CAPD על ההישרדות, וזאת משום שמירב המידע מתבסס על תיאורי מקרה ולא נעשו עבודות המשוות טיפול בדיאליזה צפקית לטיפול סטנדרטי.

תמיסות דיאליזה צפקית חדשות

תמיסות הדיאליזה המקובלות הינן תמיסות היפראוסמוטיות על בסיס ריכוזי סוכר שונים.

במשך שנים נעשו מאמצים לפתח תמיסות היפראוסמוטיות חלופיות הגורמות לאולטרפילטריציה יעילה יותר. תמיסה מסוג זה מבוססת על Icodextrin, מולקולות פוליגלוקוז, תוצר פירוק של עמילן, אשר כמעט ואינן עוברת מחלל הצפק לזרם הדם. המשקל המולקולרי הממוצע של תמיסה זו הוא בסביבות 16 אלף דלטון והאולטרפילטריציה מתבצעת ע"י עקרון של colloid osmosis. האולטרפילטריציה המושגת היא רציפה בקצב קבוע לאורך שעות.

כניסתן של תמיסות חדשות כגון Icodextrin לשימוש בדיאליזה צפקית גרמה להפחתה נוספת בנפח החוץ תאי ולשיפור תהליכים המודינמיים בחולים. בהשוואת השימוש בתמיסות דקסטרוז לתמיסת Icodextrin בחולי אס"ל, נמצא שתמיסת Icodextrin גרמה לאולטרפילטריציה טובה יותר ולירידה במסת חדר שמאל בלב¹⁷.

לתמיסת Icodextrin מספר יתרונות:

- אולטרפילטריציה פיזיולוגית יותר
- שימור מצב וולמי תקין, ללא צורך בשיחלופים נוספים על בסיס דקסטרוז
- מאפשרת שיחלוף יומי בודד ובכך משפרת את איכות חיי החולה וכן מפחיתה סיכון לפריטוניטיס
- יתכן ולשימוש מופחת בתמיסות דקסטרוז יש השפעה מיטיבה על תהליכי דלקת בפריטונאום.

ישנם מספר דיווחים בספרות על שימוש בתמיסות Icodextrin לטיפול בחולי אס"ל עמידה. Bertoli ושותפיו תיארו שני חולי אס"ל NYHA class III-IV ללא תסמיני אורמיה אשר טופלו בשחלוף לילי בודד בן 12 שעות עם תמיסת Icodextrin. לאחר טיפול בן 12-15 חודשים, נצפו שיפור בשני החולים ב-NYHA class, שיפור בפינוי הכלייתי ושיפור במקטע הפליטה (EF). החולים לא נזקקו לאשפוזים בגין תסמיני אס"ל או סיבוכי דיאליזה וזאת בניגוד לאשפוזים חוזרים מרובים טרם התחלת הטיפול¹⁸.

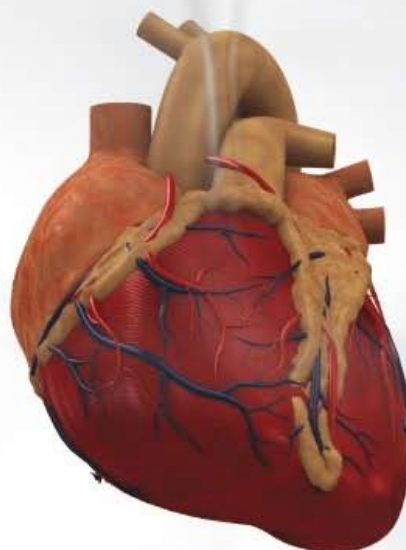
סיכום

ללא קשר לתפקוד הכליות של החולה, דיאליזה צפקית הינה אמצעי יעיל נוסף לטיפול בחולה אס"ל הסובל מצבירת נוזלים וזקוק לאשפוזים חוזרים, בשל היעדר תגובה לטיפול שגרתי. הספרות מדווחת על שיפור בתסמינים ובמצבו התפקודי של החולה בתגובה לטיפול זה באס"ל חדה ועל שיפור בתסמינים הקליניים והפחתה משמעותית במספר האשפוזים גם בתגובה לטיפול לטווח ארוך. ישנם, כאמור, גם דיווחים על שיפור התפקוד הלבבי, מקטע הפליטה והאטת התקדמות המחלה הלבבית-משניים להפחתת נפח הוצאתם של פקטורים כגון ציטוקינים, התורמים לפגיעה נוספת במיירקד. לאור שכיחות מחלת אס"ל ושיעורי התחלואה והתמותה הגבוהים יש צורך במחקרים השוואתיים מבוקרים אשר יבדקו את השפעת הטיפול בדיאליזה צפקית על התסמינים, מדדי תפקוד הלב וההישרדות. לפי שעה, אנו סבורים שיש לשקול טיפול זה בכל חולה אס"ל בו הטיפול הקונבנציונאלי כשל.

ד"ר נעמי נקש ופרופ' זאב קורדיץ, יחידה לדיאליזה צפקית, המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי ע"ש ספיר, כפר-סבא מקבוצת הכללית

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. Heart Fail Rev 2000; 5:167-173.
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2005 update. Dallas, TX: American Heart Association 2005.
3. Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Adhere). Third quarter 2004 national benchmark report. Mountain View, CA: Scios Inc.; 2005.
4. Barter DC, Day B, Burdette A, & Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. Kidney Int 1984; 26:183-9.
5. Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. Cleve Clin J Med 2006; 73(suppl 2):S8-13, S30-3.
6. Canaud B, Leblenc M, Leray-Moragues H, et al. Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(suppl 4):S51-55.
7. Krishnan A, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in congestive heart failure. Adv Perit Dial 2007; 23:82-9.
8. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD et al. Lower serum sodium is associated with increased short term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. Circulation 2005; 111:2454-60.
9. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. Circulation 2000; 102:203-10.
10. Schneerson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema

- of cardiac origin. Am J Med Sci 1949; 218:76-9.
11. Cnossen N, Kooman JP, Konings CJ, et al. Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. Nephrol Dial Transplant 2006; 21(suppl 2):63-6.
12. Shilo S, Slotki IN, Iaina A. Improved renal function following acute peritoneal dialysis in patients with intractable congestive heart failure. Isr J Med Sci 1987; 23:842-4.
13. Konig P, Geissler D, Lechleitner P. Improved management of congestive heart failure. Use of continuous ambulatory peritoneal dialysis. Arch Intern Med 1987; 147:1031-34.
14. Elhalel - Dranitzki M, Rubinger D, Moscovici A. CAPD to improve quality of life in patients with refractory heart failure. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:3041-42.
15. Kim D, Khanna R, Wu G, Fountas P, Druck M, Oreopoulos DG. Successful use of continuous ambulatory peritoneal dialysis in refractory heart failure. Perit Dial Bull 1985; 5:127-30.
16. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end - stage congestive heart failure: a challenge facing a no - win situation. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(suppl 7):vii32-36.
17. Konings CJ, Kooman JP, schonck M. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. Kidney Int 2003; 63:1556-63.
18. Bertoli SV, Ciurlino D, Maccario M. Home peritoneal ultrafiltration in patients with severe congestive heart failure without end - stage renal disease. Adv Perit Dial 2005; 21:123 -7.



דלקת זיהומית של פנים הלב [Infective Endocarditis]

הנחיות למניעה של האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי

ד"ר אלון גרוסמן

איגוד הלב האמריקאי (AHA) פרסם בשנת 2007 מסמך, שמטרתו לעדכן את ההנחיות למניעה של דלקת זיהומית של פנים הלב. המסמך הינו עדכון של ההמלצות הקודמות משנת 1997. קבוצת מומחים בתחום זה, כמו גם נציגים מהאיגוד לרפואת שיניים, מהחברה למחלות זיהומיות ומהאקדמיה לרפואת ילדים, מונתה על ידי איגוד הלב האמריקאי וזו סקרה נתונים של מומחים לאומיים ובינלאומיים לדלקת זיהומית של פנים הלב (IE). ההמלצות במסמך זה משקפות ניתוח ספרות רלבנטית לגבי בקטרמיה הקשורה בפרוצדורות (Procedure-related bacteremia) ולגבי IE, רגישות in vitro של המחוללים הנפוצים ביותר הגורמים ל-IE, תוצאות מחקרים פרופילקטיים

טבלה מס. 1: מצבים לבניים עבורם מומלץ טיפול מונע לפני טיפולי שיניים

- מסתם לב תותב.
- חולים עם היסטוריה של דלקת זיהומית של פנים הלב IE.
- מחלת לב מולדת CHD (Congenital Heart Disease)*.
- CHD כיחלונית בלתי מטופלת, הכוללת דלפים פליאטיביים ושנטים מום מולד בלב שטופל לחלוטין על ידי חומר תותב או מכשיר, באם הונח על ידי ניתוח או צנתור במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר הפרוצדורה †
- CHD מטופל עם פגמים שנותרו באתר, או סמוך לאתר בו יש טלאי תותב או מכשיר תותב (המונע התחדשות שכבת האנדורל)
- מושטלי לב המפתחים valvulopathy לבבית.

*למעט התנאים המפורטים לעיל, לא מומלץ על טיפול מונע אנטיביוטי עבור כל צורה של CHD.
† טיפול מונע מומלץ מאחר ההתחדשות שכבת האנדורל בחומר תותב מתרחשת בטווח של שישה חודשים לאחר הפרוצדורה.

טבלה מס' 2: טיפולי שיניים עבורם מומלץ טיפול מונע ל-IE עבור מתורגמים המופיעים בטבלה מס' 1

כל הפעולות בהן ישנה פגיעה של רקמת החניכיים או של איזור פריאפיקלי, או פגיעה בשלמות רירית הפה כולל הוצאת תפרים והרכבה ראשונית של מיכשור אורתודונטי.

הפעולות הבאות אינן דורשות טיפול מונע:

זריקות דרך רקמה לא נגועה, צילומים דנטליים, הנחה או הסרה של מכשירים פרוטטיים או אורתודונטיים, כיוון מכשירים אורתודונטיים, הנחת סמכים אורתודונטיים, נשירת שיני חלב ודימום כתוצאה מטרומה בשפתיים או ברקמה הרירית.

לאורך חודש מצטברות 5,370 דקות של חשיפה לבקטרמיה, כתוצאה מחשיפה אקראית בעקבות לעיסת מזון, צחצוח שיניים ושימוש בחוט דנטלי והשווה זאת עם משך חשיפה של 6-30 דקות בזמן עקירת שן בודדה. רוברטס העריך כי צחצוח השיניים פעמיים ביום למשך שנה מגביר את הסיכון לחשיפה לבקטרמיה פי 154,000 לעומת עקירת שן בודדת. החשיפה המצטברת במהלך שנה לבקטרמיה מפעולות יומיות עשויה להיות גבוהה פי 5.6 מיליון מהחשיפה הנובעת מעקירת שן בודדת, פרוצדורה שדווחה כגורם הסביר להתפתחות בקטרמיה. יש נתונים לגבי בקטרמיה לאחר עקירת שן, אולם החישובים לגבי בקטרמיה הנובעת מפעילויות יומיות הינם גסים ביותר, לפיכך אי אפשר להשוות ביניהם באופן מדויק. עם זאת, אפילו אם קיימת סטייה בפקטור של 1,000 בהערכת לגבי בקטרמיה מפעילויות יומיות לאורך שנה, הן עדיין גבוהות בהרבה מההערכות לגבי בקטרמיה הנובעת מפרוצדורה דנטלית. ואן דר מיר

במודלים של חיות מעבדה לגבי דלקת פנים לב ניסויית ומחקרי עבר ועתיד לגבי מניעת IE. הקבוצה התבססה על מספר עקרונות יסוד שלפיהם בוצעו השינויים העיקריים בהמלצות. אנסה לסקור את הנחות היסוד הללו ולהדגיש את השינויים העיקריים בהמלצות לטיפול מניעתי של דלקת פנים הלב. ככלל, נעשה שינוי הן במומי הלב עבורם מומלץ טיפול אנטיביוטי מונע והן בסוג הפעולות המצריכות טיפול אנטיביוטי מונע.

טיפולי שיניים

תדירות ועוצמת הבקטרמיה הנגרמת בעת טיפולי שיניים קשורה ככל הנראה לעוצמת הפגיעה ברקמה, לצפיפות המיקרופלורה ולמידת הזיהום והדלקת, אם כי אין הוכחות על הקשר הנ"ל. יתר על כן, קיימות ראיות כי שמירה על היגיינת הפה וחיסול מחלות דנטליות, מפחיתות תדירות הופעת בקטרמיה כתוצאה מפעילויות יומימיות כגון צחצוח שיניים ושימוש בחוט דנטלי. גונטרות' העריך כי

ועמיתיו פרסמו מחקר לגבי פרוצדורות דנטליות בהולנד ויעילות טיפול אנטיביוטי מונע במניעת IE בחולים עם מסתמי לב טבעיים או תותבים. הם הסיקו כי פרוצדורות דנטליות ואחרות גרמו, ככל הנראה, למספר קטן ממקרי ה-IE וכי טיפול מונע, גם אם יהיה יעיל ב-100 אחוז, ימנע מספר מועט של המקרים. אותם חוקרים ערכו מחקר מקרה לאורך שנתיים. מתוך 20 חולים להם הומלץ טיפול מונע, אצל 5 התפתח IE למרות קבלת הטיפול האנטיביוטי. הכותבים הסיקו כי טיפול מונע אינו יעיל. במחקר נפרד, דיווחו חוקרים אלה על מודעות נמוכה להמלצות לטיפול מונע בקרב חולים ורופאים כאחד. סטורס ועמיתיו ערכו מחקר מקרה רב מרכזים (Multicenter case-control study) כדי להעריך טיפול מונע דנטלי וגורמי סיכון קרדילוגיים. הכותבים דיווחו כי צניחת מסתם דו-צניפי (Mitral valve prolapse - MVP), מחלת לב מולדת (Congenital heart disease - CHD), מחלת לב שגרונית (Rheumatic heart disease - RHD) וניתוחים קודמים מסתם הלב, היוו גורמי סיכון להתפתחות IE. במחקר זה, סביר היה שקבוצת הביקורת ללא IE תעבור פרוצדורות דנטליות ($P=0.03$). החוקרים הסיקו כי טיפול דנטלי אינו מהווה גורם סיכון ל-IE אפילו בחולים הסובלים ממחלת לב מסתמית (valvular heart disease), וכי מקרים מעטים של IE היו נמנעים על ידי טיפול מונע. מחקרים אלה תואמים למחקר צרפתי שפורסם לאחרונה ובו הסיקו החוקרים כי יידרש מינון גבוה מאוד של טיפול מונע, על מנת למנוע מספר מועט של מקרי IE. למרות שלא ניתן להעריך את הסיכון האבסולוטי ל-IE הנובע מפרוצדורה דנטלית, ההערכה הקרובה ביותר היא כדלהלן: אם טיפול דנטלי גורם לאחוז אחד ממקרי IE הנגרמים על ידי סטרפטוקוקוס מקבוצת ה-viridans מדי שנה בארה"ב, הסיכון הכולל באוכלוסייה הכללית הוא נמוך ביותר ומוערך כמקרה אחד של IE ל-14 מיליון פרוצדורות דנטליות. הסיכון האבסולוטי המוערך ל-IE עבור חולים הסובלים ממצבים קרדילוגיים מקדימים הוא כדלהלן: MVP, 1 ל-475,000; CHD, 1 ל-142,000; פרוצדורות; RHD, 1 ל-114,000; קיום IE בעבר, נכחות מסתם תותב, 1 ל-114,000; קיום IE בעבר,

טבלה מס' 3: הנחיות לטיפול אנטיביוטי מונע בטיפולי שיניים

צורת טיפול: מנה בודדת 30-60 דקות לפני הפרוצדורה			
מצב	תכשיר	מבוגרים	ילדים
פומי	Amoxicillin	2 גרם	50 מ"ג/ק"ג
אי יכולת לקבל תרופות בצורה פומי	Ampicillin	2 גרם IM או IV	50 מ"ג/ק"ג IM או IV
	Cefazolin או ceftriaxone	1 גרם IM או IV	50 מ"ג/ק"ג IM או IV
אלרגיה לפניצילין	Cephalexin*†	2 גרם	50 מ"ג/ק"ג
	Clindamycin	600 מ"ג	20 מ"ג/ק"ג
	Azithromycin או clarithromycin	500 מ"ג	15 מ"ג/ק"ג
אלרגיה לפניצילין או אמפיצילין-אוראלי וגם אי יכולת לקבל תרופות בצורה אוראלית	Cefazolin או ceftriaxone†	1 גרם IM או IV	50 מ"ג/ק"ג IM או IV
	Clindamycin	600 מ"ג IM או IV	20 מ"ג/ק"ג IM או IV

IM מציין הזרקה תוך שרירית, IV מציין הזרקה תוך ורידית.

* או צפלוספורינים אוראליים במינון מקביל עבור מבוגרים או ילדים.

† אין להשתמש בצפלוספורינים בפציינטים עם דיסטוריה של אנאפילקסיס, אנג'ידאימה או אורטיקריה כתוצאה משימוש בפניצילינים.

אנדוסקופיה או ציסטוסקופיה, מומלץ לתת טיפול מונע שיכסה גם אנטרוקוקים, כגון אמפיצילין או ונקומיצין, במידה וקיים מום לב המצוין בטבלה מספר 1.

זיהומים עוריים

מומלץ לתת טיפול מונע לפני התערבות פולשנית של גנעים עוריים מזוהמים כגון מורסות. הטיפול צריך להיות מכון כנגד סטפילוקוקים וסטריפטוקוקים.

חולים תחת טיפול אנטיביוטי

חולים אלה זקוקים לעיתים לטיפול שיניים תוך כדי הטיפול. במקרים בהם החולה מטופל תקופה ארוכה בתכשיר מסוים, כגון פניצילין למניעת הישנות של קדחת שגרונתית, יש לקחת בחשבון התפתחות פלורת פה העמידה לטיפול הקבוע אותו נוטל המטופל. במקרים אלה מומלץ, לכן, לתת טיפול מונע בקלינדימיצין, אוזיתרומיצין או קלריתרומיצין. בחולים המטופלים בטיפול תוך-וריד מומלץ לתת את המנה הקבועה כחצי שעה טרם ביצוע טיפול השיניים.

חולים המטופלים בקומדין

יש להימנע ממתן טיפול מונע לשרירי. טיפול פומי מונע הוא האופציה המועדפת. במקרים בהם החולה אינו מסוגל לבלוע יש לתת טיפול מונע תוך-וריד.

לסיכום: ההנחיות החדשות של האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי צמצמו הן את מספר המצבים להם נדרש טיפול אנטיביוטי מונע והן את סוג הפעולות הדרושות טיפול אנטיביוטי מונע באותם מצבים לבביים. הנחיות חדשות אלו תפחתנה באופן משמעותי את מספר החולים הנדרש לטיפול מונע טרם פעולות וכן תאפשרנה לבצע מחקרים שאכן יעריכו נכונה את יעילותו של טיפול אנטיביוטי במניעת דלקת זיהומית של פנים הלב.

ד"ר אלון גרוסמן, מחלקה פנימית ה', המרכז הרפואי רבין, קמפוס בילינסון, פתח תקווה

בין פעולות אלו ואנדוקרדיטיס. נראה, כי נכון להמליץ על טיפול אנטיביוטי מונע לחולים במצבים המפורטים בטבלה מס' 1 העוברים ניתוחים של דרכי הנשימה העליונות בהם מבוצע חיתוך של הרידית, כגון כריתת שקדים או אדנואידים. אין המלצה למתן טיפול אנטיביוטי מונע בחולים העוברים ברונוסקופיה, אלא אם כן מבוצע חיתוך של הרידית. בחולים בהם מבוצע ניקוח של תהליך זיהומי פעיל, כגון אמפימה או מורסה, בנוכחות אחד מהמצבים הלבביים המפורטים מעלה, מומלץ לתת כיסוי לסטרפטוקוק וירידנס. במידה וקיים חשד לזיהום סטפילוקוקלי, מומלץ לתת כיסוי אנטיביוטי מתאים.

פעולות בדרכי השתן או העיכול

גם כאן אין מחקרים המקשרים בין אנדוקרדיטיס ופעולות פולשניות. כיום אין המלצה לתת טיפול מונע בחולים העוברים קולונוסקופיה או גסטרוסקופיה אבחנתית. במידה וישנו זיהום בדרכי העיכול או השתן ומבוצעת פעולה פולשנית, כגון

1 ל-95,000. למרות שאלו הן הערכות בלבד, סביר להניח כי מספר מקרי IE הנובעים מפרוצדורות דנטליות, הינו נמוך ביותר. לפיכך, מספר המקרים שיימנעו על ידי טיפול מונע (אפילו אם יהיה 100 אחוז אפקטיבי) יהיה נמוך בהתאמה. אי לכך נראה כי הסבירות לבקטרמיה בעקבות פעולות דנטליות היא אפסית לעומת פעולות יומיומיות וכן לא ברורה מידת היעילות של טיפול אנטיביוטי במניעת בקטרמיה זו. ישנה חשיבות, כך על-פי סיכום הוועדה, להקפדה על היגיינת פה בחולים עם מומי לב קשים בהם הסיכון שבבקטרמיה הוא גבוה במיוחד. המצבים בהם מומלץ טיפול מונע מפורטים בטבלה מספר 1. הטיפולים עבורם מומלץ מתן טיפול מונע מפורטים בטבלה מספר 2. ההנחיות לאופן מתן הטיפול מפורטות בטבלה מספר 3.

פעולות בדרכי הנשימה

פעולות אלו בהן ישנה פגיעה ברידית כרוכות בבקטרמיה חולפת, אך אין תיעוד ברור על הקשר



שינה ומחלות ווסקולריות

הקשר בין הפיזיולוגיה והפתולוגיה
בשינה לבין המחלות הווסקולריות

ד"ר ירון דגן

רופאים בארץ ובעולם לומדים למעשה רק את הרפואה של האדם הער. על שליש מהיממה של החולים אשר בטיפולנו אין בתי הספר לרפואה מלמדים כמעט דבר - לא על הפיזיולוגיה ולא על הפתולוגיה של גוף האדם בשינה. עד שנות השלושים של המאה הקודמת נחשבה השינה לשלב עלום ומיסטי. האדם המשנה את מצב הכרתו נראה כמת. במקורותינו נחשבת השינה למוות זמני - "אחד משישים למיתה" (ברכות נ"ז, ב') ובתפילת ההשכמה מברכים: "מודה אני לפניך מלך חי וקיים שהחזרת בי נשמותי בחמלה, רבה אמונתך". מאידך, בבוקר יודעים הישנים לספר סיפורים מוזרים, חסרי הגיון ורצף - אלה הם החלומות. הצירוף של תפיסת השינה כמוות זמני עם תוצרים קוגניטיביים כל כך בלתי מוכרים, הקנו לשינה ולחלומות מקום מיסטי/ נבואי. שלב זה

של החיים הוא עם גילוי ה-EEG בתחילת המאה הקודמת. אז הסתבר, כי גלי המוח הנרשמים בשינה שונים באופן מהותי מאלה הנרשמים בערות וכן כי קיימת חוקיות של מחזורי שינה המוגדרים ע"י EEG, תנועות עיניים (EOG) ומתח שרירי תת הלסת (EMG).

ככלל, קיימים שני סוגים של פעילות בשינה: REM - שלב בו יש פעילות ערה מאד של כל מערכות הגוף, כולל המוח, בצד שיתוק שרירי השלד אשר מונע ביצוע פעילות מוטורית, ו-Non-REM - השלבים האחרים משינה שטחית ועד שינה עמוקה. פריצת דרך זו אפשרה מחקר פורה מאד אשר ניסה, בין היתר, לחקור את תפקידי השינה. לא זה המקום לסקור ידע נרחב זה, אך ככלל ניתן להצביע על שתי מטרות חשובות: (1) האטה בפעילות המערכות השונות לצורך חסכון באנרגיה. (2) ארגון הזיכרון, המהווה אבן יסוד ליכולת הלמידה.

רבים מחוקרי השינה עוסקים, מטבע הדברים, בכרונוביולוגיה - אותו תחום מדעי הבוחן את התנהגות עולם החי והצומח מתוך הסתכלות מחזורית. הסתבר, כי הורמון הגדילה, למשל, מופרש בעיקר בשליש הראשון של השינה בשלבי השינה העמוקה ואחראי על חידוש התאים. יחד איתו חלה ירידה בטמפרטורת הגוף ועלייה במלטונין ולקראת בוקר, עם ההתכוננות לפעילות היום הבא, יש עלייה בטמפרטורת הגוף, ירידה במלטונין, עלייה בקורטיזול וכל זאת מתרחש בזמן שלב ה-REM הארוך שבסוף הלילה.

סוגי הפרעות שינה

הפרעות השינה מתחלקות לארבע משפחות: אינסומניה - נדודי השינה המוכרים מאד לכל רופא, פרסומניה - פעולות אוטומטיות הנלוות לשינה כגון: הליכת לילה, הרטבת לילה וכו', הפרעות בתזמון השינה והפרסומניה - ישנניות יתר. לקטגוריה זו שייכות גם הפרעות באיכות השינה, אשר הישן אינו מודע לקיומן והן מתבטאות בעייפות. המרכזית שבהן היא תסמונת הפסקות נשימה בשינה - OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome). זו ההודמנות לציין בפני קהל הרופאים הקוראים מאמר זה, כי אני מתנגד למונח העברי שהשתרש: "דום נשימה בשינה" שהוא מונח אשר אינו מהווה תרגום נאות של המושג באנגלית ומבהיל את המטופלים שלא לצורך, כאילו יחנקו למוות בשינה בדומה לדום לב.

OSAS מתבטא בהפסקות נשימה מלאות או חלקיות המתרחשות בשינה, למשך 10 שניות לפחות, החל מחמישה אירועים כאלה בשעה. בסוף רוב האירועים הללו יש גם ירידה ברמת ריויי החמצן בדם. מבחינה קלינית, הסימפטומים החשובים הם: נחירה (חובה),

יובש בפה בלילה או בבוקר (סימן מובהק מאד), עייפות וישנניות יתר במשך היום, השמנת יתר בדרך כלל, גברים יותר מנשים לפני מנופאזה. הפתופיזיולוגיה מערבת גורמים אנטומיים של מבנה הלוע וגורמים פיזיולוגיים של מתח רקמות הלוע. לאף ברוב המכריע של המקרים אין קשר להפרעה זו וחשוב לציין זאת בגלל ריבוי ניתוחים מיותרים ובלתי יעילים ליישור מחיצת האף והסרת קונכיות המוצעים לחולים אלה. קיימים מספר טיפולים להפרעה זו: ירידה במשקל - פתרון יעיל אך קשה ליישום, מכשיר להורמת אוויר דרך האף בלחץ חיובי (CPAP) הפותר את ההפרעה באופן מלא, ניתוחי א.א.ג. בטכניקות שונות והתקנים דנטליים - שניהם יעילים לטיפול בנחרנים ובמקרים הקלים בלבד של OSAS.

יתר לחץ דם

גם לחץ הדם מתנהג באופן פיזיולוגי בצורה מחזורית. הוא יורד במהלך השינה, עולה באופן חד לקראת הבוקר ומתייצב במשך היום על ערך קבוע פחות או יותר. התנהגות זו של לחץ הדם משתלבת בתפקידי השינה כפרק של מנוחה והעלייה החדה לקראת בוקר, תפקידה לאפשר את "ההתנעה" של הגוף לקראת פעילות היום. בקרת השינויים הללו בלחץ הדם במהלך השינה, מקורה בשינויים בפעילות הנוראדרגית בשלבי השינה השונים.

אלה בהם מתקיימת הפעילות הפיזיולוגית הנורמאלית של לחץ הדם נקראים dippers. גם אם הם סובלים מיתר לחץ דם ביום, אך לחץ דמם יורד בלילה הם שונים מה - Non-dippers שלחץ דמם נשאר דומה לזה שבערות או מה - Raisers אשר לחץ דמם בשינה עולה אפילו על זה שבערות. Hermida, חוקר ספרדי, פרסם עשרות מאמרים בנושא זה, אשר חלקם הגדול התפרסמו בעיתונות מובילה כגון: Hypertension, BMJ, JAMA וכתבי עת נוספים. מחקריו מתבססים על מדידת לחץ דם רציפה של מאות אנשים במתארי מחקר שונים. הוא מצא כי באלה אשר אינם מורידים את לחץ הדם שלהם בלילה ובוודאי באלה המעלים אותו, שיעור התחלואה הנלווית והתמותה גבוהים באופן מובהק יותר מאשר ב-dippers. באחד המחקרים הוא אף מצא נתון מעניין: באנשים ללא יתר לחץ דם ביום שאינם מורידים את לחץ דמם בשינה, שיעור התחלואה גבוה יותר מאשר בחולים עם יתר לחץ דם שלחץ דמם יורד בשינה.

הכרונופרמקולוגיה מביאה בחשבון שגם הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה משתנים כפונקציה של הזמן ביממה וקשורות גם הן למחזוריות בפעילות הספיגה של המעיים, המטבוליזם של הגוף והמחלה שבטעייה נלקחות

התרופות. Hermida מצא גם כי יש משמעות לעיתוי נטילת התרופות ליתר לחץ דם. במחקר שערך¹ נבחרו 250 מקרים של יתר לחץ דם עמיד לטיפול אשר קבלו שלוש תרופות ללחץ דם בבוקר. רק 17 אחוז מביניהם היו Hermida, Dippers. חילק אותם לשתי קבוצות. האחת קיבלה תרופה נוספת בבוקר והקבוצה השנייה קבלה אותה התרופה בערב. בקבוצת הבוקר לא היה שינוי משמעותי בערכי לחץ הדם בלילה ואילו בקבוצת הערב, הפכו 57 אחוז ל-dippers. מחקרים הראו שלאספירין יש אפקט של מעכב אנגיוטנסין II. גם כאן מצא אותו חוקר² במחקר שכלל 328 נבדקים, כי מתן מינון נמוך של אספירין (100 מ"ג) בערב לחולי יתר לחץ דם שאינם מטופלים תרופתית, מוריד את לחץ הדם במהלך כל היממה באופן מובהק, לעומת מתן אותה תרופה בבוקר. דוגמאות אלה באות לעורר את המודעות של הרופא הקורא מאמר זה, לחפש ולקרא עוד מעבודותיו של אותו חוקר ושל חוקרים אחרים על משמעות עיתוי מתן הטיפול נוגד לחץ הדם למטופליו.

יתר לחץ דם הוא אחת מתופעות הלוואי של תסמונת הפסקות נשימה בשינה (OSAS), הקשורה באופן מיוחד להיעדר ירידת לחץ דם בלילה. האטיולוגיה לכך לא ברורה לחלוטין. יש הסבורים כי מדובר ככל הנראה בתוצאה של פעילות יתר נוראדרגית במהלך השינה כתוצאה מהמצוקה הנשימתית וקטיעת השינה³. בצד זה קיימים גם מחקרים⁴ המצביעים על כך שמצב לחץ כזה והירידה בחמצן המתרחשים בגוף כשליש מהיממה כל לילה במשך שנים רבות, גורמים לתהליך דלקתי המוכר כאחד ההסברים להיווצרות טרשת עורקים. OSAS נמצא כגורם עצמאי הקשור ליתר לחץ דם גם כאשר מנטרלים גורמים ידועים אחרים כגון משקל, מין וגיל. האם טיפול ב-CPAP משפר גם את לחץ הדם? על כך, למרבה הפלא, יש עדויות סותרות. יש אשר מצאו⁵ כי הטיפול ב-CPAP משפר את תפקודי האנדותרל אצל חולי OSAS המטופלים ב-CPAP והסיקו מכך כי הדבר אמור לשפר גם את יתר לחץ הדם. אחרים מצאו ירידה בערכי לחץ הדם בעקבות הטיפול. במאמר ערכני נמצא כי ירידה משמעותית בלחץ הדם בעקבות טיפול ב-CPAP אינה קשורה לירידה ברמת ריויי החמצן כפי שסברו קודם לכן, אלא בקטיעת השינה. מאידך ישנן מחקרים⁶ אשר לא הצביעו על ירידה משמעותית בלחץ הדם בעקבות הטיפול ב-CPAP. התהליכים של פגיעה באנדותרל אצל חולי OSAS עומדים, קרוב לוודאי גם מאחרי העובדה כי נמצא שיעור גדול יותר של מחלת לב כלילית אצל חולי OSAS.

קונגרסים חסביב לעולם

27-24 בספטמבר, וינה, אוסטריה
6th World Stroke Congress
stroke2008@kenes.com

27-26 בספטמבר, סלוניקי, יוון
6th Advanced Symposium on
Congenital Heart Disease in the Adult
thesis@thesis-pr.com

27-26 בספטמבר, אתונה, יוון
AICT 2008: Athens Interventional
Cardiovascular Therapeutics
info@erasmus.gr

4-2 באוקטובר, בסטון, מסצ'וסטס, ארה"ב
Advances in Diabetes 2008
hms-cme@hms.harvard.edu

18-16 באוקטובר, אטלנטה, ג'ורג'יה, ארה"ב
Cardiology in Primary Care
cme@emory.edu

18-17 באוקטובר, טורינו, איטליה
8th Symposium on Advances in
Cardiac Diseases
acd2008@aristea.com

24-23 באוקטובר, פלימות', מיאמי, ארה"ב
Cardiac and Vascular CT and MRI:
Everything You Need to Know
OCME@umich.edu

25-11 באוקטובר, איסטנבול, טורקיה
Rheumatology & Cardiovascular
Medicine
cruises@seacourses.com

האמיץ שבין הפיזיולוגיה והפתולוגיה בשינה לבין המחלות הווסקולריות אשר עומדות בחזית עניינה של הרפואה. הספרות המחקרית, אשר רק קמצוץ ממנה הוזכר כאן, מצביעה על קשר ברור וייחודי בין הפרעות נשימה בשינה לבין מחלת לב כלילית וארועי שבץ מוחי והיכולת לתרום באופן משמעותי לאותם חולים ע"י שימוש ב-CPAP, למשל. האם לא הגיע הזמן, אם כן, להוסיף לאנמנזה שלוקח הרופא איתור הפרעת נשימה בשינה? האם פחות חשוב לשאול על נחירות, יובש בפה בבוקר ועייפות יתר יומית מאשר לשאול על עישון? האם בדיקת שינה לאיתור OSAS אינה ראויה לעמוד בצד בדיקות הדמיית לב ומוח אחרות אצל חולים אלה? האם בדיקת דופלר של עורקי הצוואר חשובה יותר אצל חולי שבץ מוחי מאשר בדיקת שינה אצל חולים כאלה אשר גם מדווחים על נחירה? התשובה לשאלות אלה, ברורה. מתוך הכרה בחשיבות האבחון והטיפול בהפרעות הנשימה בשינה נכללת בדיקת שינה לאיתור OSAS בסל הבריאות ומסופקת ע"י כל הקופות. הטיפול ב-CPAP לחולים אלה ממומן ברובו המכריע על ידי קופות החולים.

גם הידע על הכרונביולוגיה וכתרופרמקולוגיה של האבחון והטיפול ביתר לחץ דם, כפי שתואר בתחילת הסקירה, חשוב שייכנס לתודעת הרופאים העוסקים בלחץ דם. ההבנה של ההתנהגות המחזורית של לחץ הדם וחשיבות המידע על התנהגותו בלילה, אינם מותרים ספק בדבר הצורך לבצע הערכת לחץ דם רציפה באמצעות הולטר לחץ דם ולשקול את עיתוי מתן הטיפול התרופתי.

עורר עמית הרופאים - המחלות אינן הולכות לישון בלילה!

ד"ר ירון דגן, מנהל המכונים לרפואת שינה, אסותא מרכזים רפואיים, המחלקה לרפואה רחופה במרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר, וראש החוג לחינוך רפואי, ביה"ס לרפואה, אוניברסיטת ת"א

שבץ מוחי

אירועי שבץ מוחי (CVA, TIA) מהווים גם הם ביטוי להפרעות בכלי הדם בדומה ליתר לחץ דם ובעיקר למחלות לב כליליות. גם כאן, באיחור של מספר שנים בהשוואה לידע הנרכש על הקשר בין OSAS למחלות לב כליליות, הסתבר כי קיים קשר אמיץ בין שתי המחלות. במחקר גדול (OSAS Cohort study) אשר פורסם ב-NEJM, נמצא כי OSAS היה גורם סיכון עצמאי מובהק לשבץ מוחי לאחר שנטרלו גורמי סיכון רבים אחרים: עישון, סוכרת, דיסליפידמיה, BMI, מין ומוצא¹. במחקר שבדי אשר הוצג לאחרונה ב-American Thoracic Society's 2008 International Conference in Toronto on May 19 נמצא, כי לחולי שבץ מוחי אשר סובלים גם מ-OSAS יש סיכויי תמותה גבוהים באופן מובהק מאלה של חולי שבץ ללא OSAS.

מחקר² אשר בוצע לאחרונה נועד לבדוק האם חולים לאחר CVA או TIA בהם אובחן OSAS יפיקו תועלת משימוש ב-CPAP להורדת תדירות התקפים חוזרים. נכללו במחקר קבוצה של 51 חולים אשר עברו ארוע מוחי איסכמי, שנמצא בבדיקת שינה כי הם סובלים מ-OSAS עם אפניאה/היפופניאה אינדקס הגדול מ-20. לכולם הותאם CPAP. לאחר חודש הם חולקו לקבוצה של החולים שלא התרגלו למכשיר³ וקבוצה אחרת⁴ בה המשיכו להשתמש ב-CPAP באופן קבוע. נערך מעקב על שתי הקבוצות במשך 18 חודש לבדוק היארועות חוזרות של שבץ מוחי איסכמי. נמצא, כי לאחר התאמה לגורמי סיכון וסקולריים וטירולוגיים לקבוצה הסובלת מ-OSAS ולא השתמשה ב-CPAP היה פי 5 סיכוי לאירוע חוזר במהלך 18 חודשים. ממצא מרשים זה מוסיף עוד נתון מחזק לעשרות המאמרים המקשרים OSAS עם שבץ מוחי וכן מצביע על האפשרות להוריד באופן משמעותי את סיכויי החזרה של ההתקף ע"י טיפול נאות.

סיכום

מטרת סקירה קצרה זו הייתה לשפוך אור על היבט חשוב ובדרך כלל זנוח ע"י עמיתי הרופאים - הקשר

.....(רשימת מקורות).....

- Hermida RC et. Al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the non - dipper pattern in patients with resistant hypertension. Hypertension. 2008 Jan;51(1):69-76.
- Hermida RC et. al. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 20;46(6):975-83.
- Robinson GV, et. al. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). Thorax. 2008 Apr 3.
- Cross MD et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Vascular Function In Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: A Randomized Controlled Trial.

- Thorax. 2008 Apr 4.
- Lattimore JL et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. Thorax. 2006 Jun;61(6):491-5.
- Francisco Campos-Rodriguez et. al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Ambulatory BP in Patients With Sleep Apnea and Hypertension - A Placebo-Controlled Trial Chest. 2006;129:1459-1467.
- H. Klar Yaggi et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. NEJM Volume 353:2034-2041, November 10, 2005, Number 19
- Martinez-Garcia MA et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. Chest. 2005 Oct;128(4):2123-9.

סעצמת צנתורים

ישראל ניצבת באחד המקומות הגבוהים בעולם בכמות הצנתורים המבוצעים בה ביחס לגודל אוכלוסיתה. במקביל, יש ירידה מתמדת במספר מקרי המוות כתוצאה מהתקפי לב. כיצד הפך הצנתור לטיפול האופטימלי באוטם חריף בשריר הלב, מה הפך את ישראל למודל חיקוי עולמי ומה הם החידושים האחרונים בענף זה

פרופ' אורי רחנשיין

בישראל חיים כיום למעלה מ-500,000 איש הסובלים או סבלו בעבר מתסמונת כלילית חריפה (ACS) וההערכה היא שמדי שנה מתווספים אל רשימה זו כ-30,000 איש נוספים. במאמר זה לא נדון בסיבות המובילות אל מחלה זו אך ככלל תסמונת כלילית חריפה משמעה הפרעה או חסימה בזרימת הדם בעורק כלילי (עורק המספק דם ללב) כתוצאה מיצירת קריש דם על פני רובד טרשתי שומני. אחת מצורות הביטוי הקשות של התסמונת הינו אוטם חריף בשריר הלב (התקף לב) הנגרם כתוצאה מהיווצרות קריש דם החוסם את חלל העורק וחוסם את זרימת הדם.

עד לתחילת המאה הנוכחית רווחו בקרב הקהילה הקרדיולוגית העולמית מספר גישות בנוגע לשאלה מה הוא הטיפול המיטבי למקרה של אוטם חריף בשריר הלב, אך בעשור האחרון ובעיקר בחמש

השנים האחרונות התגבשה דיעה ברורה כי הטיפול האולטימטיבי בהתקף לב הינו פתיחה מהירה ככל שניתן של זרימת הדם בעורק המוביל אל הלב, באמצעות צנתור, בלון וסטנט. פרוצדורה זו הינה למעשה הפעולה הממשית היחידה באמצעותה ניתן לשנות באופן ממש את רמת התחלואה והתמותה של החולים לטווח ארוך. פתיחה יעילה של הסתימה בעורק, תוך טווח הזמן הנכון (אידיאלי ב-3-6 השעות הראשונות) עשוי להציל את שריר הלב מהדרס הנגרם במהלך אוטם חריף. ללא הצנתור הרחוק שריר הלב עלול להפגע בצורה בלתי הפיכה ולגרור לתמותה ולתחלואה.

גם בישראל הפך הצנתור לטיפול המיטבי במקרים של התקף לב וקהיליית הקרדיולוגיה ההתערבותית הישראלית אף אימצה את הקונספט החדש בקצב מהיר יותר ממרבית מדינות העולם. תוך שנים

ספורות החלו בתי החולים בישראל להפעיל מעבדות צנתורים סביב השעון, שבעה ימים בשבוע לטיפול דחוף בחולים הסובלים מהתקף לב. למעשה, כיום 15 מעבדות הצנתורים הפועלות סביב השעון במרבית בתי החולים בארץ, מעניקות טיפול מידי בחולים הסובלים מהתקף לב באופן שקשה למצא לו מקבילה אחרת בעולם.

מצנתרים סביב השעון

אך לשם הפעלה יעילה של מעבדת צנתורים התערבותית סביב השעון, נדרש מספר לא מבוטל של מצנתרים מיומנים המסוגלים לבצע צנתור דחוף בחולים הסובלים מהתקף לב, אף באישון ליל כשהם לבדם בחדר הצינתור מטפלים בחולה במצב קריטי. וכך מתוך הקהילה הקרדיולוגית הישראלית צמחה בעשור האחרון קבוצה מקצועית של

מצנתרים שעברו התמחויות והשתלמויות יחודיות ויעודיות בקרדיולוגיה התערבותית, בארץ ובחו"ל ולאחר שכבר צברו לפני כן ניסיון רב בצינתורים אלקטיביים, הפכו גם למומנים בצינתורים דחופים. כך נוצרה בישראל מאסה קריטית המונה כיום כ-100 מצנתרים המטפלים בכלל אוכלוסיית המדינה ומעניקה את הטיפול האופטימלי בסיבת המוות מספר 1 בחברה המערבית וגם בישראל - אוטם חריף בשריר הלב.

נשאלת השאלה כיצד הפכה מדינה קטנה כמו ישראל למקום המעניק את הטיפול הטוב ביותר בעולם לחולים בהתקף לב? בכדי לתת מענה לשאלה זו אתן כדוגמא את המתרחש בתחום זה בארצות הברית. באמריקה הדברים מתנהלים לפי הספר, בעיקר כשמדובר במערכת הרפואית. מוסד רפואי המבקש להפעיל מערכת צנתורים התערבותית וקרדילוג המבקש לבצע צנתור דחוף בחולי אוטם חריף בשריר הלב, נדרשים לעבור הכשרה והסמכה מיוחדת, תהליך האורך זמן רב. בישראל כמו בישראל לעיתים הדברים מתקבעים תוך כדי תנועה ולא דווקא כתוצאה מתכנון מובנה. וזו למעשה הסיבה העיקרית שהובילה לחדירה המהירה של הצנתור הדחוף במקרה של התקף לב, אל כל בתי החולים בארץ.

זמן מציל חיים

במקביל לשתי התופעות שהתרחשו בישראל באופן עצמאי והוכרו לעיל: חדירת הצנתור הדחוף כטיפול בהתקף לב וצמיחת קאדר המצנתרים, התרחשה בארץ בשנים האחרונות תופעה נוספת, מעניינת לא פחות שגם לה חשיבות קריטית בהצלת חיים במקרה של התקף לב. קיצור זמני ההגעה אל בית החולים מרגע האירוע ועד הגעת החולה אל חדר המיון או אל חדר הצנתורים, מה שמכונה בעגה הרפואית Door to (D2B) Baloon Time. ירחון הקרדיולוגיה האמריקאי The American college of cardiology ממליץ שעל ה-Door to Baloon Time להתבצע בפחות מ-90 דקות. בסקר שנערך במסגרת ACSIS (סקר התקפי הלב של ישראל) נמצא כי בישראל כ-80 אחוז מהחולים שהופנו על ידי האמבולנסים לטיפול נמרץ ישירות אל חדר הטיפול הנמרץ, עמדו במסגרת ה-D2B, כלומר פונו בפחות מ-90 דקות וכתוצאה ישירה מכך אחוז התחלואה והתמותה בקרבם היה נמוך יותר¹.

גם בסוגיה זו של טיפול מהיר לחולי אוטם שריר הלב ניצבת ישראל במקום גבוה ברישמת המדינות המצליחות לשמור על ה-D2B. הסיבה לכך הינה מערכת היחסים ההדוקה המתנהלת בין בתי החולים בארץ לבין מד"א ושאר הארגונים העוסקים בהפעלת ניידות לטיפול נמרץ. כיום מרבית יחידות טיפול נמרץ הלב בישראל מצויות בקשר ישיר עם ניידות הטיפול הנמרץ הפועלות

בסביבתם, עובדה המאפשרת את הבאת החולה ישירות אל יחידת הטיפול הנמרץ ולעיתים ישירות אל חדר הצנתור ללא כל עיכוב בחדר המיון שעשוי להמשך כשעה בממוצע. אצלנו בבית החולים בני ציון לדוגמא מתקיים קשר הדוק סביב השעון של ניידות טיפול נמרץ עם רופא היחידה לטיפול נמרץ לב, המצויד לצורך העניין בטלפון סלולרי יעודי. במקרה לדוגמא, של חולה המתגורר בקרית ים הסובל מהתקף לב באישון ליל, ייצרו אנשי הניידת קשר טלפוני עם התורן בבית החולים אשר מכין את המערכת ומזעיק את צוות חדר הצנתור המגיע תוך פחות מ-30 דקות, במקביל להגעתו של החולה המועבר ישירות אל היחידה לטיפול נמרץ לב ואל חדר הצנתור שם יבוצע בו מיידית צנתור דחוף כנדרש. וכך משיטוף פעולה ספונטנית זה שבעטיו הצטמצם בישראל בשנים האחרונות זמן ההגעה בצורה משמעותית ותרם להקטנת התמותה ותחלואה מהתקפי לב.

חסלקים את הקרישים

העברת זירת הלחימה אל חדרי הצנתורים ויעול המערכת הלוגיסטית התומכת, לא היו החידושים היחידים שהופיעו בשנים האחרונות בגזרת הצנתורים והתקפי הלב.

ב-2008 חלו שתי פריצות דרך רפואיות, הנוגעות לצנתורים והתקפי לב. אחת מהן אף גרמה לגאווה לא קטנה בקרב הקהיליית הקרדיולוגים בישראל. במחקר ה-TAPAS² שפורסם לאחרונה ב-New England journal of medicin הוכחה ההיפותזה כי יש לצמצם את נפח הקריש בתוך העורק הכלילי לפני ניפוח הבלון והשתלת הסטנט למנוע תסחיפים כליליים. הפותיה זו שהועלתה כבר עשר שנים קודם לכן על ידי קרדיולוגים ישראלים מהמרכז הרפואי ת"א. על פי התיזה שפותחה על ידי כתב שורות אלה ואושרה על ידי ממצאי המחקר, קיימת חשיבות קריטית וישנו יתרון השרדותי (שעורי תמותה נמוכים יותר) ב"ניקוי" העורק מקריש הדם לפני הכנסת הסטנט או הבלון לתקן קירות העורק³. למרבה הפלא עד היום הייתה מחלוקת בשאלה זו והיו אף מספר מחקרים בהם נטען כי מניפולצית יתר של העורק בנסיון להוציא את קריש הדם, גורמת לתמותת יתר. הפרוצדורה אגב להוצאת קריש הדם הינה פשוטה ומינימלית ומאריכה את משך הצנתור בלא יותר מאשר 2-3 דקות נוספות.

מחקר מעורר נוסף שממצאיו פורסמו לאחרונה, עסק בתרופות מונעות קרישה הניתנות במהלך צנתור במטרה למנוע סיבוכים ואירועים חוזרים כתוצאה מהיווצרות קרישי דם על כל המשתמע מכך. עד השנים האחרונות נהוג היה לטפל בחולים באמצעות אספירין והפרין, תרופות הנחשבות לבסיסיות וראשוניות (האספירין מופק מקליפת עץ הערבה וההפרין מופק ממעינים של חזיר). במהלך

שנות התשעים נכנסו תרופות מקבוצת חוסמי רצפטור GPIIb/IIIa על פני טסיות הדם. קבוצת תרופות זו ששימשה לטיפול בתסמונות כליליות לא יציבות וגם במהלך צנתור דחוף בחולים עם התקפי לב.

אחת הבעיות בטיפול התרופתי בחולי אוטם חריף היא שהצורך לטיפול אגרסיבי בקרישת הדם ונטרול מקסימאלי של טסיות הדם בחולה שעובר התערבות שכוללת, בין השאר, ניקוב כלי דם פריפרים ומניפולציות העורקים הכליליים הביא כצפוי, לדימומים, אחד הסיבוכים הקשים ביותר במהלך צנתור.

לפני מספר חודשים התפרסם ב-New England journal of medicin מחקר בשם Horizons⁴ במסגרתו נבדקה תרופה חדשה לשימוש בטיפול בהתקף לב בשם (Bivalirudin) Angiomax או התרופה מעכבת פעילות תרומבין אשר ממלא תפקיד קריטי במערכת הקרישה ובאקטיבצית טסיות הדם. על פי ממצאי המחקר טיפול ב-Angiomax בזמן צנתור דחוף בחולי אוטם חריף בשריר הלב מונע היווצרות של קרישי דם ומונעת סיבוכים באותה דרגת יעילות כמו הטיפול המקובל על ידי המעכב GPIIb/IIIa והפרין. בנוסף על פי ממצאי ה-Horizons, שימוש באנגיומאקס הובילה לירידה יחסית של 38 אחוז בתמותה ואבסולוטית של 1 אחוז (בין 1.8 אחוז תמותה קרדיאלית עם אנגיומאקס ל-2.9 אחוז תמותה עם הפרין + אינטגרלין). בנוסף, האנגיומאקס מצמצמת בצורה משמעותית את כמות הדימומים בחולי האוטם. כתוצאה מכך, משתפר ה-Therapeutic Index⁵ (היחס בין הסכנה לבין התועלת). למעשה, זו הפעם הראשונה בה נמדדה ירידת תמותה בשיעור כזה, עובדה שלא נצפתה באף מחקר קודם או חידוש טכנולוגי במהלך העשור האחרון ולמעשה ממצאים אלו תואמים את הנתונים שדווחו במספר מחקרים שפורסמו לאחרונה הקובעים כי דימום הינו מנבא תמותה חזק יותר מאוטם שריר הלב^{6,7}. אגב, במחקר בינלאומי זה השתתפו כמה עשרות מרכזים רפואיים בעולם, לרבות עשרה מרכזים רפואיים בישראל שגייסו כ-526 חולים שהם כ-14 אחוז מכלל החולים שגויסו בעולם.

פרופ' אורי רונשיין, מנהל המחלקה הקרדיולוגית ויחידת הצנתורים, בית החולים רוטשילד בני ציון, חיפה

1. www.israel-heart.org.il
2. NEJM2008;358-557
3. Rosenshein&Kurtz;semin interval cardi 2000;5,157
4. Stone GW et al. NEJM 358;21. May 22,2008. pp: 2218-2230
5. J Eikelboom et al Circulation 2006
6. Ndrepepa et JACC 2008;51:690-7
7. Stone GW. J Inv Cardiology 2004; 16:12-17

לנטרל פצצת זמן מתקתקת

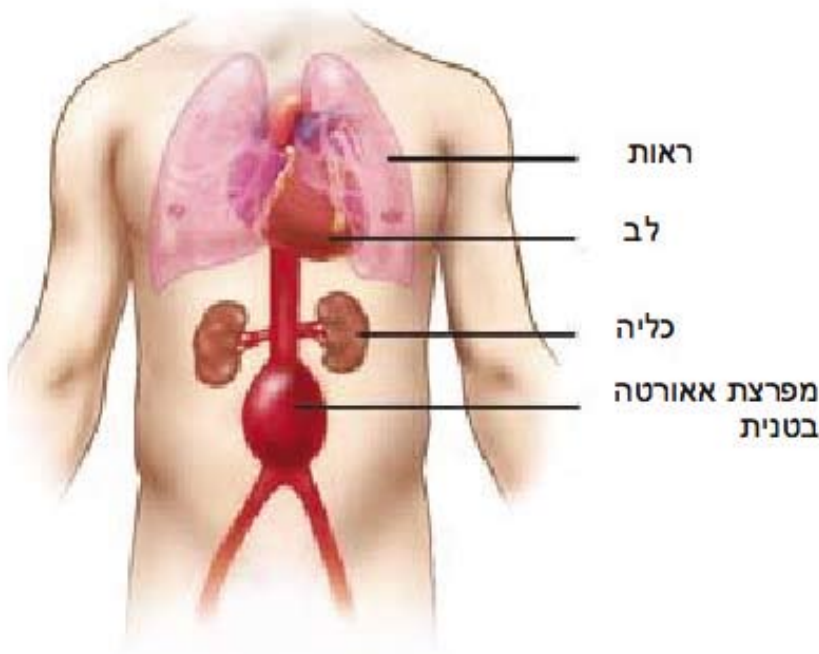
מפרצת בטנית של אבי העורקים (אאורטה) היא מחלה קטלנית המתפתחת לרוב ללא סימני אזהרה מקדימים. בדיקות סקר לאיתור מוקדם של המחלה עשויות להציל חיים של מאות אנשים בארץ

כופ' יהודה וולף

מפרצת אאורטה בטנית נחשבת למחלה מסוכנת במיוחד. במרבית המקרים היא מתגלה ללא סימנים מקדימים, ולעיתים קרובות מסתמנת לראשונה כקרע של אבי העורקים בבטן, דמם ומוות. לא בכדי אישרו הרשויות האמריקאיות בינואר 2007 את כניסתו לתוקף של חוק חדש המחייב סריקה של אוכלוסיית הסיכון לגילוי מוקדם של המחלה על ידי בדיקת על-קול (אולטרסאונד) בטנית, חד-פעמית. מדובר בתוכנית לאומית המאפשרת למאות אלפי אנשים הנמצאים בקבוצות הסיכון לעבור ללא תשלום את תהליך האבחון הלא-פולשני ולהציל את חייהם. מתוקף הנסיבות, מתבקש עתה להפעיל גם בארץ בדיקות סקר דומות באוכלוסיית הסיכון המקומית ולשלכן במסגרת הטכנולוגיות הכלולות בסל הבריאות. מחובתנו להתמודד עם גורם קטלני זה, הגורם לתמותה אשר ניתנת למניעה באחריות גבוהה, בעזרת גילוי מוקדם והתאמת טיפול יעיל.

ללא סימן אזהרה

מפרצת אאורטה בטנית, אנוריסמה בלעז, הינה התרחבות של מקטע של אבי העורקים (אאורטה), כלי הדם הראשי שיוצא מהלב) באזור הבטן (ראה תמונה). התרחבות זו נובעת מהיחלשות הדרגתית של דופן העורק והתנפחותו (כעין בלון) מקוטר



מפרצת אאורטה בטנית - הרחבה של אבי העורקים בבטן אשר מתקדמת באופן שקט עד לכדי פריצה דימום פנימי קטלני.

המקרים של מפרצת אאורטה בטנית אשר מאובחנים לפני פריצה, מתגלים בהדמיה לבעיה אחרת באופן אקראי לגמרי. כל זאת כאשר בדיקת על-קול בטנית רגילה נמצאה כיעילה ביותר לאבחון מפרצות אלו (רגישות 95 אחוז עד 100 אחוז, ספציפיות 98 אחוז עד 100 אחוז), ולמעשה נטולת תופעות לוואי.

הכנסת הבדיקות לסל

על מנת לתקן את תת-האבחון ותת-הטיפול בארץ ולהפחית את התמותה המקומית ממפרצות אאורטה בטנית, מומלץ לבצע בדיקות סריקה לגילוי מוקדם באוכלוסיית סיכון גם בארץ. מדובר בבדיקת על-קול חדר-פעמית באנשים מעל גיל 65.

על מנת לפשט ולהחיל תכנית זו, במקביל למה שנעשה בארצות אחרות, יכולות רשויות הבריאות בארץ להגדיר קוד לבדיקת על-קול בטנית ממוקדות וקצרה לגילוי מפרצת בטנית. לבדיקה זו יופנו גברים מגיל 65 ונשים בגיל זה עם היסטוריה משפחתית של המחלה. יוזמה פשוטה וברת יישום זו צפויה להציל מאות רבות של חולים ממוות מדי שנה.

האיגוד לכירורגית כלי דם אכן הגיש בקשה להכליל בסל הבריאות את הבדיקה המדוברת כבדיקת סקר, כדוגמת בדיקות הסקר המאושרות היום ברבות ממדינות העולם המערבי, לאחר שנמצאו כבעלות יעילות רפואית וכלכלית גבוהה.

פרופ' יהודה וולף, מנהל המחלקה לכירורגית כלי דם, המרכז רפואי תל אביב

נתונים מרשימים אלה וההתקדמות הניכרת בטכנולוגיה שמאפשרת תיקון מפרצות בשיטה פשוטה יותר, הביאו את רשויות הבריאות בארה"ב לחוקק ולאשר חוק מיוחד, שנכנס לתוקף בינואר 2007. חוק זה מחייב סריקה של אוכלוסייה בסיכון לגילוי מוקדם של מפרצת אאורטה בטנית באמצעות בדיקת על-קול בטנית חדר-פעמית, המתבצעת ללא תשלום. קבוצת הזכאים לבדיקה זו כוללת את כל הגברים מגיל 65 ומעלה עם היסטוריה של עישון ונשים עם היסטוריה משפחתית של מפרצת אאורטלית. איגוד הכירורגים לכלי דם בארה"ב פועל להחיל את החוק על כל הגברים מעל גיל 65 ועל כל הנשים עם גורמי הסיכון הידועים. יוזמה זו צפויה להציל את חייהם של עשרות אלפי אזרחים אמריקאים מדי שנה.

האבחון החסר בארץ

מספר החולים בארץ החיים עם מפרצת בטנית מוערך ביותר מ-10,000. כאשר לפריצה ומוות ממפרצת בטנית אין בארץ מספרים מדויקים, ובהערכה מדובר על יותר מ-500 מקרי פטירה בשנה.

מדי שנה מטופלים בארץ כ-250 מקרים, כאשר ליותר ממחציתם מושל סטנט-גרפט באבי העורקים. בהקבלה למספרים מארצות אחרות (עוד לפני החלת תכנית לגילוי מוקדם) וגם בהשוואה לנתוני מחלת לב, היה צפוי שמספר הניתוחים יהיה גדול פי 2 עד 4!

לאור הערכות אלו ניתן לקבוע, כי בארץ קיים תת-טיפול במחלה זו. כיום, בארץ, עדיין מרבית

רוחבי גורמלי של כ-2 ס"מ לקוטר של 4 או 5 ס"מ ויותר, אשר מתקדמת עד לקרע ופריצה. קרע של מפרצת כזו כרוך בדימום פנימי מאסיבי אשר מוביל למות במרבית המקרים (90 אחוז). בארה"ב מדווחים מדי שנה כ-30,000 מקרי מוות מהמחלה, מחציתם מאובחנים ומחציתם מקרי מוות פתאומי.

ההתרחבות ההדרגתית של האאורטה והגדילה של מפרצת בטנית היא בדרך כלל שקטה ואינה נותנת סימנים כלשהם. קרע של המפרצת ופריצה עם דימום חריף מהווים לעתים הסימן הראשון לקיומה, ואז פעמים רבות מאוחר מדי מכדי לעזור.

בשורת הטכנולוגיה האנדו-וסקולרית (סטנט-גרפט)

בשל התמותה הגבוהה הכרוכה בקרע ופריצה של מפרצת אאורטה בטנית, ועל מנת למנוע ארוע זה, יש צורך לטפל במפרצת בטנית כאשר היא מתגלה במצב השקט. עד לפני כ-10 שנים הטיפול היחיד היה ניתוח בטני גדול אשר כולל החלפה של האאורטה הבטנית על ידי שתל. זהו ניתוח מורכב אולם הוא יעיל מאוד בתיקון המפרצת ומניעת הפריצה בהמשך, ולאחריו יש למעשה ריפוי מלא. כ-10 השנים האחרונות נכנס לשימוש ניתוח חלופי, זעיר פולשני, אשר בו מבוצע התיקון דרך כלי הדם (שיטה אנדו-וסקולרית) ללא פתיחת הבטן. בפעולה זו מחזירים את השתל הקריי סטנט-גרפט (שתל על גבי תומכן) לעורקים דרך המפשעה, בדומה לציתור, ונעזרים בשיקוף רנטגן. ניתוח בשיטה הזו הוא קל בהרבה וההתאוששות ממנו מהירה. הוא מתאים ל-60 אחוז ויותר מן המקרים ומאפשר טיפול גם בחולים שמצבם מוגדר קשה.

בדיקות הסקר האמריקאיות

מפרצת אאורטה בטנית מתפתחת על ידי התרחבות הדרגתית של האאורטה. מנגנון התהליך לא הובהר עד תום אבל ברור שמדובר באיבוד האלסטיות של דופן העורק, בדומה לשינויים אשר מתרחשים בעור עם הגיל. מפרצת בטנית שכזו יותר בקרב אנשים מבוגרים (מעל גיל 65), גברים, מעשנים ואנשים עם היסטוריה משפחתית של מפרצת, יתר לחץ דם ומחלות כלי דם.

אבחון של מפרצת אאורטה בטנית נעשה בדרגת דיוק גבוהה על ידי בדיקת על-קול (אולטרסאונד) בטנית פשוטה. מאחר ומדובר במחלה קטלנית ברת טיפול אשר מתפתחת לאט ובאופן שקט, נבדקה במספר ארצות האפשרות של סריקת אוכלוסייה בסיכון, במחקרים רחבי-היקף (יותר מ-140,000 נבדקים). באנשים אלו נעשו בדיקות על-קול בטניות וניתוח של מפרצות אשר נתגלו. המחקרים הובילו לממצאים ברורים: חלה ירידה משמעותית בתמותה ממפרצות בקבוצות אשר נבדקו ואשר בהן טיפול במפרצות הבטניות.

להילחם בהשקנה בדרך לטיפול בסוכרת



לאחרונה, נוספו מספר תרופות המשלבות ירידה במשקל עם השפעה מיטיבה על סוכר הדם, תפקוד תאי בטא וגורמי סיכון קרדיווסקולריים כגון לחץ דם ושומני הדם. התחליף "הזה" לתרופות ההיפוגליקמיות

ד"ר רועי אלדור

סוכרת היא המחלה המטבולית הנפוצה ביותר באדם. היא פוגעת בכ-7 אחוז מהאוכלוסייה הבוגרת והוגדרה לאחרונה על ידי ארגון הבריאות העולמי של האו"ם כמגיפה כלל עולמית.¹ עד 2030 צפויה המחלה לפגוע בכ-350 מיליון בני אדם ברחבי העולם.

בבסיס המחלה, שילוב של ירידה בהפרשת אינסולין מהלבלב ועמידות לאינסולין ברקמות הגוף. התוצאה היא חסר באינסולין הגורר עימו עלייה בערכי הסוכר בדם. המחלה מתאפיינת בהאצה של תהליכי מחלה והזדקנות (ובמיוחד טרשת עורקים) באיברים רבים בגוף. סיבוכיה קשורים באופן ישיר לעלייה בתחלואה ותמותה, בעיקר ממחלה קרדיווסקולרית.²

היארעות המחלה עלתה בעשור האחרון ב-49 אחוז בארה"ב בלבד.³ עלייה זו משקפת את המרחש בעולם וקשורה בעלייה בהשמנה בעולם המתועש והמתפתח.⁴ הקשר בין עלייה בהיארעות סוכרת לעלייה בהשמנה נמצא במספר רב של מחקרים⁵ ובמיוחד נמצא קשר להשמנה בטנית.^{6,7} הטיפול במחלה כולל טיפול אינטנסיבי להורדת רמות הסוכר בדם ובמקביל טיפול בגורמי הסיכון לתחלואה קרדיווסקולרית כגון יתר לחץ דם ודיסליפידמיה.⁸

אך אליה וקוץ בה. נמצא, כי איוון הדוק של סוכר הדם, אבן היסוד של הטיפול המודרני בסוכרת, כרוך בעלייה משמעותית במשקל (כ-5 אחוז ממשקל הגוף).⁹ עלייה זו במשקל נצפתה בעיקר בזמן טיפול באינסולין ותרופות מקבוצת הסקרטוגנים (סולפוניל-אוריאה וגליניד) ולא עם מטפורמין. תרופות נוספות שלא נבדקו במחקר ה-UKPDS - כגון התרופות ממשפחת התיזולידנין, נמצאו גם הן ככרוכות בעלייה משמעותית במשקל^{10,11} אם כי ההשמנה היא תת עורית בעיקרה.

השמנה - פגיעה בחב איברי הגוף

השמנה אינה תופעת לוואי זניחה. עלייה במשקל כרוכה בעלייה בתמותה¹² ופוגעת כמעט בכל איברי הגוף.¹³ מחלות רבות שכיחות יותר בחולים הסובלים מעודף משקל וביניהן Gout,¹⁴ מחלות כבד וכיס מרה, תסחיף ריאתי,¹⁵ GERD, אוסטאוארטריטיס, דום נשימה בשינה, אבנים בדרכי השתן¹⁶ וגידולים ממאירים באברים רבים (ושט, קולון, כבד, כיס מרה, לימפומה, מילומה).¹⁷

המצב כיום הוא שחולה הסובל מעודף משקל וסוכרת, מטופל בתרופות הגורמות לעלייה נוספת במשקל - מעגל רשע של קלוריות עודפות. התרופה האידיאלית לסוכרת היא זו שעם הורדת רמות סוכר הדם, גם תגרום ליירידה במשקל, תשמר את תפקוד

תאי הבטא ותוריד גורמי סיכון קרדיווסקולריים. במחקרים רבים נמצא שטיפול בסוכרת בגישה ראשונית של ירידה במשקל ופעילות גופנית, יעיל ביותר הן במניעת המחלה והן במניעת התקדמותה.¹⁸ טיפול זה הוא "גלולת הפלא" המיוחלת. הוא מוריד גורמי סיכון קרדיווסקולריים¹⁹, מוריד את ערכי סוכר הדם ומשמר את תפקוד תאי הבטא.²⁰ שילוב זה יעיל פי 2 מכל טיפול תרופתי שנוסה^{21,22}, אך נדון לכישלון לאורך זמן בשל הקושי שבהתמדה.²³ אך לא עוד. לאחרונה נוספו למאגר התרופות העומד לרשותנו מספר תרופות המשלבות ירידה במשקל עם השפעה מיטיבה על סוכר הדם, תפקוד תאי בטא וגורמי סיכון קרדיווסקולריים כגון לחץ דם ושומני הדם.

Exenatide (Byetta)

אקסנטייד, האנלוג הציכ של הורמון המעי GLP1, אושר לאחרונה כתרופה לסוכרת. תרופה זו פעילה הן במנגנון מרכזי של עידוד שובע ועיכוב ריקון הקיבה, והן במנגנון פריפרי של עידוד הפרשת אינסולין מתא הבטא ועיכוב הפרשת גלוקגון מתא האלפא שלבלבלב. התרופה נמצאה כיעילה בהורדת ה-HbA1c ב-1 אחוז לאורך זמן וללא אפקט בריחה המוכר מטיפול בתכשירים אחרים.²⁴ פעילות ממושכת של הורדה עקבית ברמות סוכר הדם מרמזת על אפקט משמר תאי הבטא, דבר הנתמך גם במחקרים בחיות מעבדה.²⁵ בנוסף, גורמת האקסנטייד לירידה מתמדת במשקל - עד כ-5 אחוז ממשקל הגוף בשנתיים הראשונות לטיפול.²⁶ השימוש בתרופה כרוך במיעוט אירועי היפוגליקמיה בהשוואה לתכשירים אחרים הפועלים על הגברת שחרור אינסולין מתא הבטא (כגון סולפוניל אוראה). חסרונות התרופה הם מחירה הגבוה, העובדה שהיא ניתנת בזריקה תת עורית ותופעות הלוואי הגסטראינטסטינליות (בחילה, הקאות) להן היא גורמת.

Rimonabant (Acomplia)

הרימונבנט הינה התרופה הראשונה הפועלת במנגנון של עיכוב הרצפטור האנדוקנבינאיד CB-1. במחקרים פרה קליניים נמצא כי הפעלת המערכת האנדוקנבינאידית במח, גורמת לרעב ועלייה במוטיבציה לאכול, ובפריפריה לעלייה בתנגודת לאינסולין, עלייה בטריליצידיים וירידה ב-HDL ובאדיפונקטין. במחקרים קליניים ובמעקב של שנתיים, נמצאה התרופה יעילה בהשריית ירידה עקבית במשקל של כ-7 אחוז ממשקל הגוף, בד בבד עם שיפור בגורמי סיכון קרדיווסקולריים רבים, וביניהם ירידה בלחץ הדם, ירידה בטריליצידיים

ועלייה ב-HDL.²⁷

כמו כן נמצא, כי התרופה יעילה בהורדת ה-HbA1c בחולי סוכרת. במחקר ה-RIO-Diabetes, נבדקו חולים עם HbA1c התחלתי ממוצע 7.3 אחוז ונצפתה ירידה של 0.6 אחוז לאורך שנה.²⁸ במחקר ה-Serenade (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients) נבדקו חולי HbA1c התחלתי ונמצא כי באלו עם ערכים מעל 8.5 אחוז ירד ה-A1c ב-1.9 אחוז בממוצע במקביל לירידה במשקל, שיפור פרופיל הליפידים ולחץ הדם. תופעות הלוואי מהתרופה היו מועטות וכללו בין היתר סחרחורת, תסמיני זיהום במערכת הנשימה העליונה, בחילה, חרדה ודיכאון.

Orlistat (Xenical)

אורליסטט הוא מעכב של האנזים ליפאז המופרש למעי מהלבלב והכבד בתהליך העיכול ובכך מוריד את ספיגת הטריגליצידיים במעי ב-30 אחוז. אורליסטט נטול השפעה סיסטמית על ליפאזות אחרות בגוף.

מחקרים בחולי סוכרת המטופלים בתרופות אנטיהיפרגליקמיות שונות הראו שטיפול באורליסטט וריאטה, כרוך בירידה של עד 5 אחוז ממשקל הגוף לאורך זמן.²⁹ בנוסף, גרמה התרופה לירידה של עד 15 אחוז בכולסטרול מסוג LDL וכלחץ הדם.³⁰ אפקט דומה נמצא גם כאשר הטיפול ניתן ללא הקפדה על דיאטה.³¹

מספר מחקרים בדקו את האפקט של אורליסטט באיוון סוכרת. במחקר שבוצע על ידי De Fronzo I נמצא שטיפול באורליסטט מוביל לירידה ב-HbA1c בעוצמה התלויה ב-HbA1c התחלתי. בחולים שנכנסו למחקר עם HbA1c מעל 11, נצפתה ירידה של מעל 2.2 אחוז בערכי ה-HbA1c עם סימום³², בדומה לתרופות אחרות הניתנות בחולי סוכרת.

הקסניקל בטוחה לשימוש, אך כרוכה בתופעות לוואי גסטראינטסטינליות רבות המדווחות בלמעלה מ-20 אחוז מהחולים בשנה הראשונה לטיפול. היארעות תופעות אלו יורדת בצורה משמעותית עם טיפול מתמשך.³³

Sibutramine (Reductil)

סיבוטרמין הינה תרופה ממשפחת ה-SNRI המעכבת ספיגה חוזרת של נוראפינרין, סרוטונין ודופמין. במחקר ה-STORM (Sibutramine Study of Obesity Reduction and Maintenance), נמצא כי התרופה גורמת לירידה של למעלה מ-5 אחוז

תהליכי המחלה, בד בבד עם תרופות חדשות במנגנונים שונים ומגוונים, יאפשרו טיפול נכון יותר בחולה הסוכרת כשבמרכזו נמצאים לא רק ערכי סוכר הדם אלא ההפרעה המטבולית הכוללת במחלה.

הגבול בין תרופות לטיפול בסוכרת לתרופות לטיפול בהשמנה מטושטש והופך למכלול תרופות חדש - תרופות "מטבוליות" הגורמות ליירידה במשקל, שיפור פרופיל הליפידים, איזון טוב יותר של לחץ הדם, שימור תאי הבטא וכמובן הורדת ערכי הסוכר בדם. קיימות כיום מספר תרופות העונות להגדרות אלו ובהן עסקנו בסקירה זו. בעתיד, תרופות אלו יהיו את הקו הראשון בטיפול בחולה הסוכל מהפרעה מטבולית (בשילוב עם מטפורמין) וידחקו את מקומן של התרופות ההיפוגליקמיות הקלאסיות הכרוכות בעלייה במשקל (סולפוניל אוראה וכד'). עידן התרופות ה"מטבוליות" מגיע...

ד"ר רועי אלדור, יחידת הסוכרת, המרכז הרפואי הדסה עין כרם, ירושלים

Bariatric Surgery

ניתוחים באריאטריים גורמים להגבלה בנפח האכסון של הקיבה ובכך משרים שובע מוקדם כתוצאה מאכילת מזונות מוצקים. הניתוחים הנפוצים הם Vertical banded gastroplasty, gastric banding Roux-en-Y bypass-1. באחרון קיים גם מרכיב של תת ספיגה המגביר את אובדן המשקל³⁹. ניתוחים אלו כרוכים ביירידה במשקל של למעלה מ-50 אחוז, וגם בסיבוכים מקומיים באזור הניתוח, חסרים תזונתיים (בוויטמינים וברזל) ובעיות טכניות. עם זאת, ניתוחים אלה הם הטיפול היעיל ביותר לסוכרת הקיים כיום. במצאה אנליזה שסקרה את תוצאות ניתוחים אלו, נמצאה "הבראה" מסוכרת (הפסקת כל התרופות ושמירה על נורמוגליקמיה) בכ-76 אחוז מהחולים ושיפור משמעותי באיזון הסוכרת ב-85 אחוז מהם לאורך זמן⁴⁰.

סיכום

השנים הבאות יהיו שנים מרתקות בטיפול ואיזון של חולי סוכרת. ההבנה הגדלה של

ממשקל הגוף בכ-67 אחוז מהחולים במעקב של שנתיים. במקביל, גרמה התרופה לעלייה ב-HDL ויירידה בטריליגליצרידים וב-VLDL מעבר לערכים המצופים, בשל היירידה במשקל בלבד³⁴. התרופה נבדקה גם בחולים המטופלים בסולפונילאוריאיה ונמצאה יעילה הן בהורדת משקל והן בהורדת HbA1c ב-0.78 אחוז (במקביל ליירידה במשקל)³⁵. מטה אנליזה שסיכמה 9 מחקרים בחולים סוכרתיים, מצאה יירידה ממוצעת של 0.28 אחוז ב-HbA1c בחולים שטופלו בסיבטרמין. עם זאת, בעבודה זו לא בוצע פילוח על פי HbA1c התחלתי³⁶. מחקר שבוצע בחולים עם ממוצע HbA1c התחלתי של 9.6 אחוז, הדגים יירידה של 2.73 אחוז ב-HbA1c במשך 6 חודשים לעומת 0.53 בלבד בקבוצת הביקורת³⁷.

הסיבטרמין היא תרופה בטוחה הנסבלת על ידי מרבית החולים. תופעת לוואי מרשימה היא עלייה קלה בלחץ הדם ודופק עם טיפול בתרופה ועל כן היא אינה מתאימה לחולים הסובלים מיתר לחץ דם שאינו מאוזן, מחלת לב פעילה או נטייה להפרעות קצב³⁸.

.....(רשימת מקורות)

- Hirst, M., United for diabetes: the route to the UN Resolution. *Diabet Med*, 2007. 24(10): p. 1060-1.
- Stamler, J., et al, Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993. 16(2): p. 434-44.
- Mokdad, A.H., et al, The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Jama*, 2001. 286(10): p. 1195-200.
- Ogden, C.L., et al, Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama*, 2006. 295(13): p. 1549-55.
- Stern, M.P., et al, Does obesity explain excess prevalence of diabetes among Mexican Americans? Results of the San Antonio Heart Study. *Diabetologia*, 1983. 24(4): p. 272-7.
- Carey, V.J., et al, Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 1997. 145(7): p. 614-9.
- Wang, Y., et al, Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81(3): p. 555-63.
- Bakris, G.L., et al, Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*, 2000. 36(3): p. 646-61.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 837-53.
- Avandia (rosiglitazone maleate) [package insert]. GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, 2000.
- Gerstein, H.C., et al, Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 368(9541): p. 1096-105.
- Calle, E.E., et al, Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 1999. 341(15): p. 1097-105.
- Field, A.E., et al, Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*, 2001. 161(13): p. 1581-6.
- Choi, H.K., et al, Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*, 2005. 165(7): p. 742-8.
- Ogren, M., et al, Subcutaneous fat accumulation and BMI associated with risk for pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a population study based on 23 796 consecutive autopsies. *J Intern Med*, 2005. 258(2): p. 166-71.
- Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *Jama*, 2005. 293(4): p. 455-62.
- Rapp, K., et al, Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer*, 2005. 93(9): p. 1062-7.
- Knowler, W.C., et al, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002. 346(6): p. 393-403.
- Jung, R.T., Obesity as a disease. *Br Med Bull*, 1997. 53(2): p. 307-21.
- Gumbiner, B., et al, Effects of weight loss and reduced hyperglycemia on the kinetics of insulin secretion in obese non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 70(6): p. 1594-602.
- Buchanan, T.A., et al, Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*, 2002. 51(9): p. 2796-803.
- Chiasson, J.L., et al, Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-

- NIDDM randomised trial. *Lancet*, 2002. 359(9323): p. 2072-7.
- Dansinger, M.L., et al, Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama*, 2005. 293(1): p. 43-53.
- Ratner, R.E., et al, Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2006. 8(4): p. 419-28.
- Stoffers, D.A., et al, Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes*, 2000. 49(5): p. 741-8.
- Riddle, M.C., et al, Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006. 22(6): p. 483-91.
- Despres, J.P., A. Golay, and L. Sjostrom, Effects of rimobant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*, 2005. 353(20): p. 2121-34.
- Scheen, A.J., et al, Efficacy and tolerability of rimobant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*, 2006. 368(9548): p. 1660-72.
- Hanefeld, M. and G. Sachse, The effects of orlistat on body weight and glycaemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2002. 4(6): p. 415-23.
- Hauptman, J., et al, Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*, 2000. 9(2): p. 160-7.
- Tong, P.C., et al, The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002. 162(21): p. 2428-35.
- DeFronzo, R. and X. Pi-Sunyer, Effect of orlistat in patients with type 2 diabetes at differing baseline HbA1c levels. *Diabetes*, 2002. 51(Suppl. 2): p. A412.
- Torgerson, J.S., L. Sjostrom, and M.N. Boldrin, Safety and tolerability of orlistat over 4 years: results of XENDOS - a landmark study (Poster presentation). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003. 27(Suppl. 1): p. S124.
- James, W.P., et al, Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet*, 2000. 356(9248): p. 2119-25.
- Serrano-Rios, M., N. Melchionda, and E. Moreno-Carretero, Role of sibutramine in the treatment of obese Type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med*, 2002. 19(2): p. 119-24.
- Vettor, R., et al, Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care*, 2005. 28(4): p. 942-9.
- Gokcel, A., et al, Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care*, 2001. 24(11): p. 1957-60.
- Sibutramine Package Insert.
- Mun, E.C., G.L. Blackburn, and J.B. Matthews, Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology*, 2001. 120(3): p. 669-81.
- Buchwald, H., et al, Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2004. 292(14): p. 1724-37.