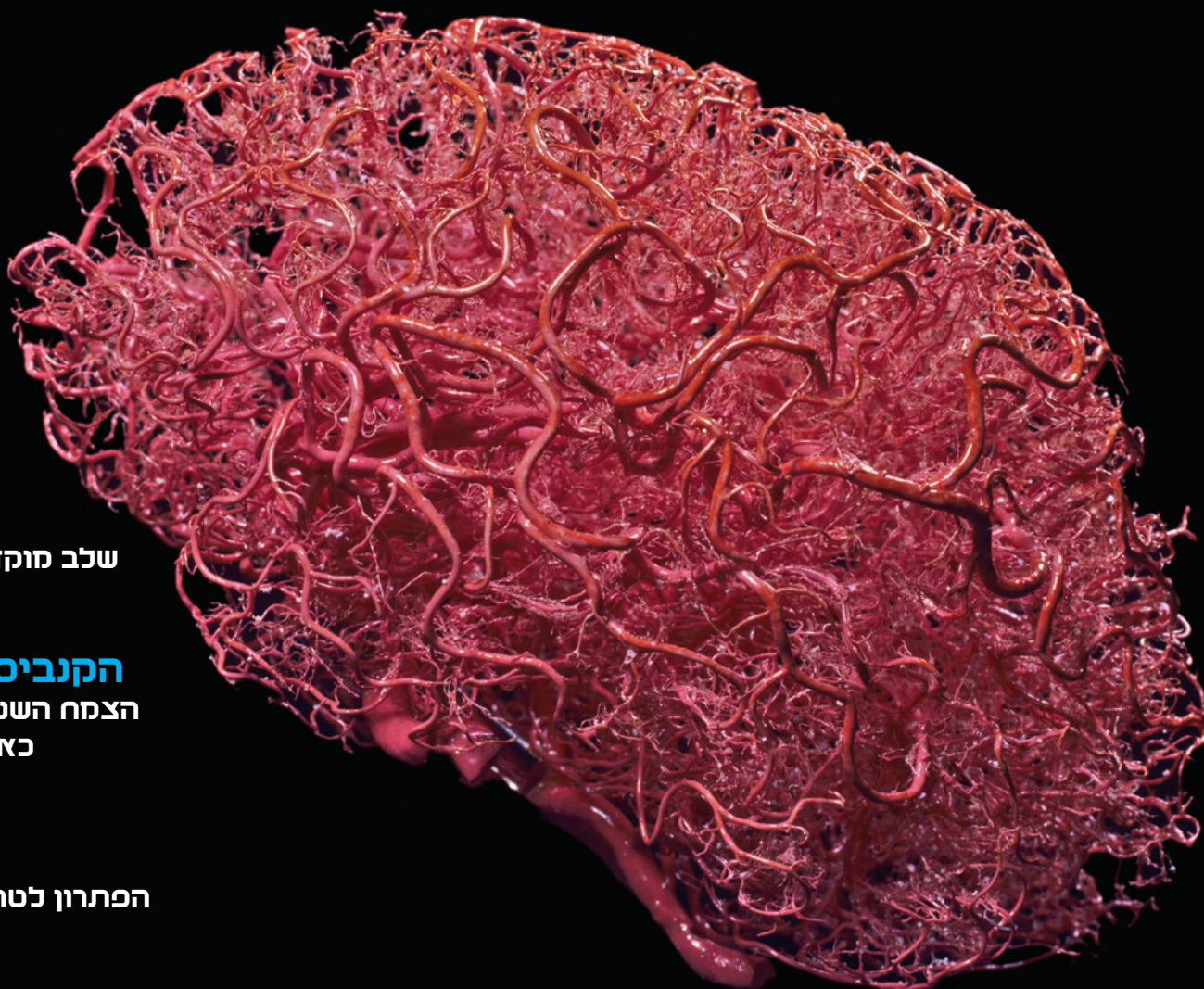


נוירולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא נוירולוגיה | ספטמבר-נובמבר 2008 | גיליון מס' 8

A Publication of The **MEDICAL** Group



MCI

שלב מוקדם בדמנציה



הקנביס ברפואה

הצמח השנוי במחלוקת
כאמצעי טיפול



טיסברי

הפתרון לטרשת נפוצה?

The**MEDICAL**.co.il

אלפי כתבות באתר הרופאים הנרחב ביותר בישראל

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

חברי מערכת:

ד"ר איתן אוריאל – מרכז רפואי תל אביב

פרופ' יצחק ווייגין – המרכז הרפואי סורוקה

ד"ר לאה פולק – המרכז הרפואי אסף הרופא

פרופ' יואב צ'פמן – מרכז רפואי שיבא

פרופ' ישראל שטיינר – הדסה הר הצופים

משתתפים: פרופ' יהודית אהרון-פרץ, ד"ר רועי אלקלעי, ד"ר אילן בלט, ד"ר הדסה גולדברג, ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון, ד"ר ג'וני גרינפלד, ד"ר מרינה דאנו, פרופ' אברהם דנון, טל דניאל, אביחי דר, ד"ר אשר וינדר, ד"ר עדי וקנין דמבינסקי, ד"ר אלי ורטמן, ליאור ליאני, ד"ר לאה פולק, ד"ר דיאנה פלאקו, ד"ר שלמה פלכטר, ד"ר רמית רבונה שפרינגר, ד"ר אבי רובינשטיין, ד"ר אייל רוננברג, פרופ' ישראל שטיינר, ד"ר בוריס שיכמן, ד"ר יצחק שילר

סמנכ"ל רגנית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: רגנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

aviad@themedical.co.il

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 במגוין 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 באחריות המלוא. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטך, כולל

כתובת, לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח.



דבר העורך



קוראים יקרים,

בחוברת שלפנינו תמצאו מספר מאמרים מרתקים אשר משותפת לכלם הדינמיקה של המקצוע. כך, למשל, מאמרה של ד"ר עדי וקנין דמבינסקי בדבר מחלת Devic, נייורומיליטיס אופטיקה, אשר במשך שנים רבות התלבטנו האם זו צורה מיוחדת של טרשת נפוצה או מחלה בפני עצמה. ההתפתחויות הטכניות בשנים האחרונות שפכו אור חדש על המחלה: מחד, ממצאי MRI השונים מהממצאים הטיפוסיים בטרשת נפוצה ומאידך, מציאת נוגדנים בדם החולים כנגד מרכיבים של תעלות מים הנמצאות בדפנות תאים. יחד עם זאת, המחלוקת לא נפתרה, כי טרם הוכח שהנוגדנים הללו הם אכן האחראים לתופעות הנייורולוגיות והוויכוח הזה יימשך עוד זמן רב. הוויכוח חשוב גם מבחינה מעשית, כי נראה שהטיפול שונה לחלוטין בשתי ההפרעות ואין לתת טיפול המתאים לחולי טרשת נפוצה לאנשים הסובלים ממחלת Devic.

הטיפולים הקיימים בטרשת נפוצה עודם רחוקים מלהיות משביעי רצון. ההתלהבות אשר סחפה רבים כאשר הוצגו התוצאות של השימוש בתרופה נטליזומב הייתה מובנת: החומר פועל בצורה ברורה לכאורה על מנגנון בסיסי המיוחס למחלה, חדירת תאי T למוח. אולם, ההתלהבות הפכה לפאניקה כאשר התגלו חולים שבעקבות הטיפול פיתחו מחלה נייורולוגית קטלנית, PML. שתי התייחסויות שונות למצב בפניו אנו עומדים מוצגות במאמריהם של ד"ר שלמה פלכטר מחד ופרופ' ישראל שטיינר מאידך. גם ויכוח זה עוד יימשך, אולם המאמרים הללו מצביעים על הצורך בקביעת קריטריונים חדים יותר להתחלת הטיפול ולהפסקתו. החברה הנייורולוגית חייבת לקבוע עמדה מבוססת בעניין זה.

הפסקת הטיפול היא גם נושא חשוב במחלות כרוניות אחרות, וד"ר אילן בלט מביא את הידע אשר נוסף בשנים האחרונות בקשר לתרופות אנטי-אפילפטיות. גם כאן, אין מידע סופי: הנתונים שהצטברו מדברים על דרגת הסיכון להופעת התקפים וד"ר בלט מדגיש בצדק רב את הצורך לשתף את החולה בהחלטה האם ומתי להפסיק את הטיפול. בהעדר דיון כזה, חולים רבים מפסיקים את לקיחת התרופות על דעת עצמם ובכך מסכנים את עצמם (ואחרים).

תרומתה של ורידי המוח אינה מחלה חדשה, אולם המידע המצטבר על גרמי סיכון ובמיוחד מרכיבים תורשתיים המביאים לקרישיות יתר, מחייבים התייחסות, אותה מביא בהרחבה ד"ר אשר וינדר.

המודעות בקרבנו לתופעות הנפשיות של החולים הנייורולוגים הולכת ועולה וכולנו ערים לשכיחות הגבוהה של הדיכאון, אולם לאחרונה הוסטה תשומת הלב לתופעה נוספת – אפאתיה. אין ספק שבמקרים רבים אנו טועים ומאבחנים חולים אפאתים כמדוכאים. כיצד להבדיל, ומה ניתן לעשות במקרים אלה – על כל זאת מספרת לנו הפסיכיאטריט ד"ר רמית רבונה-שפרינגר.

ד"ר אלי ורטמן מביא את הנתונים בדבר ההפרעה הקוגניטיבית הקלה, מצב אשר מתואר לעתים כשלב ביניים בטרם התפתחות מחלת אלצהיימר או מחלות דמנציה אחרות. עדיין אין סמנים ודאיים היכולים לאתר מי מבין המתלוננים על הפרעת זיכרון הם בדרך למחלה קשה, אך השאלות מטרידות.

וכאשר מתפרצת דמנציה, אנו נותנים את התרופות שבסל, ואת אלו שרשומות ועדיין לא נכללו. אולם, אנו מודעים לכך כי יעילותן מוגבלת. לכן, ההתעניינות הרבה בתרופות חדשות. על שתיים שהגיעו לאחרונה לכתורות מדוחות פרופ' יהודית אהרון-פרץ.

ולבסוף, במדור המשפטי מתייחסים עו"ד ד"ר אבי רובינשטיין ואביחי דר, לתפקידו כרופאים נכח מגבלות התקציב אשר מועמדות עלינו. הלחצים שמפעילים המעסיקים פוגעים לעתים באפשרותנו לתת טיפול אופטימלי – אך גם מסכנים אותנו אם איננו פועלים נכון. קראו והשכילו.

פרופ' עמוס קורצ'ין,

מחלקת עצבים, בית החולים איכילוב,

המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

דוא"ל: amoskor@tau.ac.il

מדורים:

התייעץ עם המומחה	12
מה לומר לחולה אפילפסיה שקיבל בבית המרקחת תחליף גנרי במקום התכשיר האתי שרשמת לו? ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון, פרופ' אברהם דנון, ד"ר הדסה גולדברג, ד"ר יצחק שילר	
תיאור מקרה	14
גבר בן 20 עם אירועים חוזרים של סינקופה ותסמונת צרבלארית מתקדמת ד"ר גיוני גרינפלד עורכת המדור: ד"ר לאה פולק	
תחנת מחקר	16
מחקרים קליניים חדשים	
דו"ח עולמי	18
הנחיות לטיפול בדלקת חידקית חריפה של קרומי המוח במבוגרים ד"ר בוריס שיכמן ופרופ' ישראל שטיינר	
כנסים ברחבי העולם	20
בית מרקחת	21
חדשות התרופות: התוויות ומחקרים חדשים	
מחקרים אחרונים	62
מחקרים עדכניים בתחום הנורולוגיה ד"ר אייל רוזנברג	
מדור משפטי	64
שיקולים תקציביים בשיקוליו של הרופא ד"ר אבי רובינשטיין, אביחי דר	
על המדף	66
ביקורת על הספר "חוכמת הזיכרון המעשי" ד"ר דיאנה פלאקו	
תשבץ	66
ליאור ליאני	



ראיונות:

- 6 תאי גזע בשימוש הנירולוגיה**
פרופ' אלדד מלמד וצוותו שוקדים על ייצור תאים מתאי גזע כאמצעי לעצירה או האטה של מחלות נירולוגיות
טל דניאל
- 8 שימושי הקנבים ברפואה**
פרופ' רפאל משולם מספר על המחקר הרפואי המרתק סביב הצמח השנוי במחלוקת
טל דניאל

מאמרים:

- 24 ההפרעה הקוגניטיבית הקלה**
מאפייני השלב המוקדם בדמנציה ומשמעותו
ד"ר אלי ורטמן
- 27 תרומבזה של הסינוסים הורידים במוח**
אירוע ואסקולרי ורידי באנשים צעירים - גישה המטולוגית
ד"ר אשר וינדר
- 32 דילמת הטיפול התרופתי בנוגדי כפיון**
מתי להפסיק את הטיפול התרופתי בנוגדי כפיון בחולה מאוזן?
ד"ר אילן בלט
- 34 נירומיליטיס אופטיקה**
מחלה דמילינטיבית, דלקתית ואידיופתית
ד"ר עדי וקנין דמבינסקי
- 37 שימוש לא הולם של תכשירים נוגדי כאב ראש**
כיצד להפחית כאבי ראש משניים בשל שימוש יתר של נוגדי כאב?
ד"ר מרינה דאנו
- 42 מחלת פרקינסון בקרב אשכנזים**
מוטאציות בגנים השכיחים בקרב אשכנזים מעלות את שכיחות הפרקינסון
ד"ר רועי אלקלעי
- 44 אפאתיה ודיכאון בדמנציה**
שתי הפרעות התנהגות שכיחות בדמנציה בעלות השלכות על המצב התפקודי והקוגניטיבי
ד"ר רמית רבונה-שפרינגר
- 48 טיסברי - תרופה במחלוקת לטרשת נפוצה**
תקוות לחוד וחששות לחוד
מאמרי דעה - פרופ' ישראל שטיינר וד"ר שלמה פלכטר
- 56 תרופות למחלת אלצהיימר**
דימבון ורמבלר
פרופ' יהודית אהרון-פריץ
- 58 התרופות הנירולוגיות בסל הבריאות**
האם סל הבריאות מצליח לעקוב אחרי המחקר והפיתוח בצורה משביעת רצון?
טל דניאל

תאי גזע בשימוש הנוירולוגיה

האם ניתן ליצור תאים דמויי אסטרואיטים כתאי גזע כאמצעי לעצירה או האטה של מחלות נוירולוגיות? על התשובה לכך שוקדים בימים אלה פרופ' אלדד מלמד, מנהל המחלקה לנוירולוגיה בבית החולים רבין וצוותו, שמקווים לעצור את מותם של תאי העצב

טל דינאכ

וניסיון, על ידי מניפולציות גנטיות, או שימוש בכימיקלים, למיין את התאים לכיוון שאנו חפצים כדי שישמשו לנו כתאים תחליפיים", הוא מסביר. "כך למשל, אם נרצה, נוכל ליצור תאי ביתא של לבלב, המפרישים אינסולין שאולי נוכל להשתמש בהם לחולי סוכרת. אם נייצר תאי עצב מסוגים שונים, נוכל להשתילם בחולים במחלות נוירולוגיות המאבדים תאי עצב. לדוגמה, אם ניקח חולים במחלת פרקינסון, שבה מתים בעיקר תאים המייצרים דופאמין בגרעין השחור של מוח הביניים, ונשתיל להם תאי עצב המייצרים ומפרישים דופאמין, אנו מצפים שתאים שישדרו לאחר השתלתם ויעברו אינטגרציה עם רקמת המוח הבריאה, ייצרו סינפסות חדשות, יפרישו דופאמין, יחליפו את התאים המתים, יתקנו את תפקוד המערכת ויביאו לשיפור הסימפטומים הקליניים".

אליה וקוב בה

הרעיון להשתמש בתאי גזע עובריים, מוצלח ככל שיהיה, מעלה בעיות מוסריות, דתיות ופוליטיות רבות. אוכלוסיות רבות מתנגדות לשימוש בביציות אדם מופרות לצורך קציר של תאי גזע לטיפול במחלות. פרופ' מלמד מסביר, כי "חוק מהבעיות המוסריות, לתאי גזע עובריים ישנה נטייה לפתח גידולים ולכן מנסים ליצור תאים תחליפיים לתאי גזע עובריים ממקורות שונים, כמו למשל תאי גזע מחבל הטבור, תאי גזע מהשלייה, תאים של עוברים נפלים לא אמברינאליים, שהושגו על ידי הפלה, אשר

תאי גזע

כיצד, לפיכך, מתמודדים הרופאים עם המחלה שאין יודעים מה מחולל אותה? פרופ' מלמד: "בקרב החוקרים ישנן שתי גישות לאפשרות לטיפול תיקוני משקם, רסטוראטיבי, למחלות אלו, שאין אנו יודעים את סיבתן", מסביר פרופ' מלמד. "מדובר בתרפיה גנטית או תרפיה תאית". התרפיה התאית מתבססת על רעיון להחליף את התאים המתים בתאים חלופיים שימלאו את תפקודם. "הדבר דומה למי שאיבד יד ומשתילים לו יד תותבת או אם מישוה איבר כבד ומשתילים לו כבד חליפי. את התאים שהתנוונו ומתו יחליפו תאים אחרים שיושתלו במטרה לשמש כתחליף לתאים המתים ובעצם כך התפקוד של התאים האבודים יחזור לקדמותו".

מהיכן יגיעו התאים הללו, ומה המקור שממנו נשיג תאים שאותם נוכל להפוך לתאים החסרים לצורך השתלה, ריפוי ותיקון? "כל המבטים והתקוות צופים לכיוון של תאי גזע. תאי גזע הינם תאים הנוצרים לאחר החלוקות הראשונות של הביצית המופרית של העובר בשלב הבלסטוציסט, בימים הראשונים לאחר ההפריה. תאים אלו נמצאים בשלב שבו הם עדיין לא עברו התמיינות והם יכולים להפוך ולהיות כל סוג של תא בעתיד, בין אם מדובר בתא שריר, כבד, לבלב, עור וגם תאי עצב. תאי הגזע המבטיחים ביותר הם תאי גזע עובריים. הכוונה לקחת את התאים מביצית אדם מופרית, בשלב המאוד מוקדם לחייה,

מרות התקדמות עצומה במחקר המחלות הנוירולוגיות השונות, במרבית המקרים אין עדיין לחוקרים ידע מהי הסיבה הבסיסית לכל מחלה ומחלה. במיוחד נכון הדבר לגבי המחלות הנוירולוגיות הניונוניות הכרוניות, כמו פרקינסון, הנירון המוטורי (ALS), אלצהיימר ועוד. מחלות אלו, בין אם הינן ספוראדיות או תורשתיות, מתאפיינות במוות הדרגתי ומתקדם של אוכלוסיות תאי עצב. הסימפטומים והסימנים הקליניים שלהן נגזרים מסוג התאים המתנוונים ומתים. אולם, אין אנו יודעים מהי האטיולוגיה לנירון ולמות התאים. "מאחר ואנחנו לא יודעים, הרי שמלכתחילה אין לנו יכולת לרפא את המחלות הללו", אומר פרופ' אלדד מלמד, מנהל המחלקה לנוירולוגיה בבית החולים רבין. "במקרה הטוב יש לנו תרופות סימפטומטיות ישנות או חדשות, יעילות יותר או פחות, לפרקינסון למשל ולאלצהיימר, אולם במקרה של ALS אין לנו כל טיפול להציע לחולים".

במעבדה למדעי הנוירולוגיה בראשות פרופ' מלמד וד"ר דניאל אופן, הנמצאת במחלקה לנוירולוגיה של בית החולים רבין ומכון פלונשטיין של אוניברסיטת תל אביב, שוקדים בימים אלו במרץ רב על פיתוח רעיון לייצור תאים דמויי אסטרואיטים מתאי גזע כאמצעי לעצירה או האטה של מחלות נוירולוגיות. בכתבה שלפניכם, מספר פרופ' מלמד על השימוש האפשרי בתאי גזע כטיפול במחלות נוירולוגיות.



לוואי, כמו תנועות לא רצוניות? ו'האם הם יותקפו בעצמם על ידי גורם המחלה?'. אפשרות נוספת בעלת פוטנציאל יישומי מעניין שמעלה פרופ' מלמד הינה ייצור תאים דמויי אסטרואיטים מתאי הגזע של מוח העצם. האסטרואיטים הם בעלי תפקידים רבים מאוד במערכת העצבים. בין היתר הם מפרישים הורמוני צמיחה עצביים המשמרים בחיים ו'מרפאים' תאי עצב חולים. "ניתן למשל לייצר מתאי גזע עובריים או מתאי גזע המופקים ממוח העצם תאים דמויי אסטרואיטים המפרישים שורה ארוכה של הורמוני צמיחה עצביים. המחשבה היא שלמרות שאיננו יודעים את הסיבה למות תאי עצב במחלות הללו, כדאי לספק למערכת העצבים החולה הזו את הורמוני הצמיחה העצביים. את התאים יקבל החולה בהזרקה לאזור החולה במערכת העצבים. במעבדה שלנו אנו דוגלים ברעיון הזה ואנו מפתחים אותו במרץ רב. אנו מייצרים מתאי הגזע תאים דמויי אסטרואיטים המייצרים ומפרישים את החלבונים הללו, ועל ידי כך אנו מקווים שהם יעצרו את התקדמות המחלה או יאטו אותה. אפשרות נוספת הינה שמהתאים שנשארו לאחר הרס התאים בשל המחלה, יגרמו התאים שנזרקים להנצה (spouting) ועל ידי כך יעצבו מחדש את הרקמות שמהן נעלמו. נושא זה נמצא כעת בשלבים ראשוניים מאוד אצלנו ובעולם. מה שמעכב את התפתחות המחקר לכיוון זה הם מימון, ורגולציה הדורשת ניסיונות בטיחות רבים בחיות.

להשיב על השאלה האם השימוש בתאי גזע בוגרים ליצירת תאי עצב הינו יעיל? האמצעי שנבחר כדי לקדם את הידע שנצבר במעבדה האוניברסיטאית הוא חברת הזנק (Start up) שהקימו אוניברסיטת תל אביב ומשקיעים. מטרתה של החברה הנקראת Brainstorm Cell Therapeutics היא לקדם את הידע האינטלקטואלי שנצבר במעבדה האקדמית ולהביאו לשלב של טיפול בחולים במחלות נוירולוגיות כמו אלצהיימר, פרקינסון ואחרות. "האם ניתן להשתמש בתאי גזע מבוגרים ממוח העצם לייצור תאי עצב? זו השאלה שאנו בודקים במרץ רב במעבדה שלנו", אומר פרופ' מלמד. "עם תאים אלו ניתן לעקוף את הבעיות המוסריות וגם הנטייה של התאים הבוגרים ליצור גידולים הינה נמוכה מאוד. ניתן להשתמש בתאים הללו למטרות השתלה עצמית, כלומר לקחת תאי מוח עצם מגופו של החולה ולייצר מהם את תאי העצב הדרושים ובכך, באפשרות של השתלה עצמית, לחסוך מצב של מתן תרופות הנוגדות רחית שתל.

תרפיה תאית למחלות נוירולוגיות

"בשימוש בתאי הגזע ליצור תאי עצב ניתן לחשוב למשל על פיתוח תאים המייצרים דופאמין שאותם נשתיל כתאים תחליפיים לתאים שהלכו לאיבוד בחולי פרקינסון", אומר פרופ' מלמד. "כמובן שפעולה כזו מעוררת שאלות שונות כמו למשל 'האם התאים הללו יהיו באמת תחליף לתאים שמתו כתוצאה מהמחלה?' 'האם הם יעברו אינטגרציה לתוך המוח?', 'האם הם יהיו תחליף פיזיולוגי?' 'האם הם עשויים לגרום לתופעות

כבר אינם תאי גזע אלא תאים מבוגרים יותר. כמו כן, ניתן להפוך תאים מבוגרים לתאי גזע בשיטות נוספות כמו למשל באמצעות מניפולציות של הנבטה גנטית של תאים בוגרים, או תאי עור (פיברובלסטים) שיכולים לעבור השתלה גנטית שתחזירם לאחור לשלב של תאי גזע עוברי. אולם, כיוון שגם תאים אלו יכולים ליצור גידולים ממאירים, הסיכוי לשימוש בהם ליצירת תאים חלופיים לצורך טיפול בחולים הוא נמוך מאוד. "במעבדה שלנו אנו עוקפים את הבעיות שעשויות להיווצר בשימוש בתאי גזע ממקור עוברי ומנסים להשיג תאי גזע ממקור בוגר", מסביר פרופ' מלמד. "למרות שאין מדובר בעובר, יש בגוף הבוגר, למשל בזקיקי השיער, בעור, ברקמת שומן ועוד, תאי גזע בוגרים וגם במוח העצם, המשמש כבית חרושת ליצירת תאי דם, ישנם תאי גזע שהכמות שלהם היא בערך פרומיל (אלפית) מהתאים. תאי גזע אלו יכולים להתמין לרקמות כמו סחוס, שומן או שריר וניתן לבדודם ולהרכותם ובאמצעות מניפולציות שונות, ניתן גם להפוך אותם לתאי עצב שאותם נייעד להשתלה כטיפול במחלות שונות".

יתרונות השימוש בתאי גזע בוגרים

שתי גישות עיקריות קיימות בעולם בקרב החוקרים התומכים בתרפיה תאית - מחנה הדוגל בכך שכדאי להמשיך ולפתח תאי גזע ממקור עוברי ומחנה הדוגל בקיצור תהליכים ובשימוש בתאי גזע ממקור בוגר, למשל ממוח העצם. במעבדה לנוירולוגיה במרכז הרפואי רבין, מנסים

שימושי הקנביס ברפואה

הקנבינואידים - החומרים הפעילים בקנביס, אחראים על הפעולה הפרמקולוגית של הצמח ותורמים לטיפול במחלות רבות. פרופ' רפאל משולם, מבית הספר לרוקחות של האוניברסיטה העברית, מספר על המחקר הרפואי המרתק סביב הצמח השנוי במחלוקת

טל דינאל

השימוש הרפואי בקנביס הינו עתיק יומין ומוכר בממצאים ותיעוד של תרבויות המערב והמזרח כאחד. כך לדוגמה, בכתביו של חייל רומאי מלפני כ-2,000 שנה נמצא מידע על שימוש בקנביס לטיפול בסוגים מסוימים של דלקת וישנן עדויות כי במזרח הרחוק, במקומות כמו סין, השתמשו בו גם קודם לכן. השימוש לצרכים רפואיים בקנביס, שממנו מפיקים את החשיש והמריחואנה, נמשך במערב עד לתוך ימי הביניים ובמאה ה-19 שוב חזר לשמש בטיפולים רפואיים באירופה ואפילו המלכה ויקטוריה נטלה ממנו כדי לטפל במיגרנות. "המרכיב האנטי דלקתי שבקנביס (Cannabidiol - CBD) הוא רב עוצמה וכלל הנראה בתקופות קדומות השתמשו בזה מסוים של קנביס שהכיל את המרכיב הזה בכמות גדולה מאוד", אומר פרופ' רפאל משולם מבית הספר לרוקחות של האוניברסיטה העברית, שגילה עם ד"ר יחיאל גאוני את הקנבינואידים, החומרים הפעילים בקנביס, האחראים על הפעולה הפרמקולוגית של הצמח.

שוחחנו עם פרופ' משולם על השימוש בקנביס בתרופה בישראל ובכלל.

שימושי הקנביס

"השימוש בקנביס לצרכים רפואיים מוגבל בעיקר לטיפול בכאב ובדלקות מסוימות", מציין פרופ' משולם שהוא ועמיתיו גילו לאחרונה כי החומר הפעיל בקנביס יכול להקל על מחלות עוד אלרגיות. "השימוש בחומר הפעיל בקנביס לטיפול בעוד מתנגד לעומת השימוש שלו בחולי סרטן ובעיקר להגברת תיאבון אצלם וכן לעצירת בחילה והקאות לאחר טיפולי כימותרפיה. השימוש הרפואי בקנביס יכול להיעשות באמצעות תרסיס וישנה חברה אנגלית ששמה GW המגדלת קנביס בצורה

ובישראל?

"אישור מתן קנביס לחולה בארץ נעשה בעקבות פנייה של רופא למשרד הבריאות וכל פנייה נשקלת לגופה. הרופא צריך לפרט את מצבו של החולה, את הטיפול שקיבל, לומר שניסו מספר תרופות ללא הועיל וש מבקשים לאשר לו קבלת התרופה. בבית המרקחת של הדסה ירושלים מפיקים תמיסה שומנית מהחומר הפעיל, ה-THC בצורתו הטהורה, שאנו מספקים להם והתמיסה הזו מועברת לחולים באמצעות משרד הבריאות. הנחיות השימוש בתרופה ניתנות על ידי הרופאים והיא משמשת בעיקר לכאב ובעיות תיאבון לטווח ארוך".



כיצד זה עובד?

למרות שישנם כ-80 קנבינואידים שונים בצמח הקנביס, רק ל-THC ישנה השפעה על בני אדם. THC בדרך ב-1964 על ידי פרופ' משולם וד"ר גאני במסכן ויצמן בדוחות. בידוד המולקולה התאפשר הודות לפיתוח טכניקות הפרדה יעילות יותר. השפעותיה הפסיכואקטיביות של המולקולה על האדם נובעות מקישורה אל הרצפטור CB1. קיומם של רצפטורים אלו, רימו לחוקרים על קיומם של חומרים אנדוגנים לרצפטור. ואכן, בתחילת שנות ה-90, בדדו פרופ' משולם הכימאי לומיד האנש את המוליך העצבי, אנדמיד (נגזר מהמילה אנדה, שפירושה שמחה עילאית בשפה העתיקה סנסקריט) הקשור להתפתחות העורב חשוד כקשור לתחושות אושר ושמחה, במעבדה בהדסה.

"במשך שנים רבות לא היה ברור איך ה-THC פועל", מספר פרופ' משולם. "לאחר שד"ר גאני ואני הוכחנו את המבנה שלו וסינטיזנו אותו, החומר עדיין נחקר כי המנגנון לא היה ברור. עד שבשנות השמונים גילו שתי קבוצות - מאנגליה ומארה"ב, שישנם שני רצפטורים, האחד נמצא בעיקר במוח והשני בפרפריה, בעיקר במערכת החיסונית. לפני כ-15 שנה, מצאנו בפקולטה לרפואה בירושלים, את החומרים המפעילים את הרצפטורים, גם במוח וגם במעיים. מדובר בחומרים שהאדם מייצר - אנדמיד 1-2-AG. בידדנו אותם והוכחנו את המבנים שלהם והראינו שיש להם השפעות דומות לרכיבים הפעילים בחשיש ובמריחואנה, המופקים מהקנביס. השורה התחתונה היא, שהצמח מייצר חומר המחקר בפעילותו את הפעילות של הרכיבים אנדמיד 1-2-AG שאותם אנו מייצרים בגופנו. הגוף מייצר את הרצפטורים, הקולטנים, כדי שהם יופעלו על ידי חומרים שאנו מסנטיזים. התגלית הזו פורסמה וצוטטה מאות פעמים. שני החומרים נמצאים בריכוזים מאוד גבוהים במוח ובפרפריה והם פועלים כניוטרנסמיטורים, מוליכים עצביים חדשים ויש בהם עניין רב. שני המוליכים העצביים הללו מקבילים בפעילותם ופועלים בתחומים רבים כך שאין כמעט תחום פיזיולוגי שהם לא מעורבים בו. מצאנו אותם מעורבים בעשרות תהליכים שנבדקו בכל התהליכים הביוכימיים או הפיזיולוגיים. כאמור, שני הקנבינואידים, אנדמיד 1-2-AG נמצאים גם במוח וגם בפרפריה. ונמצא כי יש להם השפעה בחדרה, בתווה, בדיכאון, בלידה, בעצמות, הם נמצאים בכל מיני אזורים כשהתפקיד העיקרי שלהם הגנה. המערכת האנדוקנבינואידית מורכבת משני הקנבינואידים, הקולטנים שלהם ואנזימים שונים המעורבים בבנייה ובפירוק של הקנבינואידים. אם מבטלים את פעילותה של המערכת בעכבר שזה עתה נולד, הוא יסרב לאכול, אבל אם מחדשים את פעילותה, התיאבון יחזור ומכאן ניתן לגזור כי המערכת האנדוקנבינואידית מהותית גם בתהליך ההשמנה.

השפעתם של הניוטרנסמיטורים במוח חשובה לא פחות. כך למשל, נמצא כי כשאדם מקבל מכה בראש, כתגובה הגנתית של המוח עולה ריכוזו של הניוטרנסמיטור 2-AG פי עשר. במקרה של נזק מוחי נפגע ה-Blood Brain Barrier, המחסום המפריד את זרימת הדם והמוח, על מנת למנוע כניסה של חומרים זרים למוח. כפי שהראה המחקר שערכה פרופ' אסתר שוהמי מהמחלקה לפרמקולוגיה באוניברסיטה העברית, החוקרים לקחו עכבר ויצרו אצלו נזק מוחי קל יחסית, כך שהוא נשאר בחיים ובמשך חודש ימים הנזק התבטא בהצטברות של מים במוח, כלומר בצקת, שהיא דבר מסוכן ואפילו קטלני. בניסוי הוורק למוחו של העכבר המוליך העצבי סינטטי הזה נמצא כי הוא הקטין את הבצקת וגרם לשיפור מצבו של המחסום ובכך מנע את הנזקים הנירולוגיים החמורים שעשויים היו לקרות". לפיכך, מספר פרופ' משולם, "אחד התפקידים העיקריים של המערכת האנדוקנבינואידית הינו הגנה עצבית. הדבר אינו מפתיע כי הרי יש לאדם גם מערכת חיסונית המגנה עליו מפני חיידקים. האם יתכן שלגוף אין מערכות הגנה כנגד נזקים אחרים? מכאן, שכל הנראה תפקידה העיקרי של המערכת האנדוקנבינואידית, הינו הגנה מפני נזקים מכל מיני סוגים ונשוב ונציין כי גם ה-THC מפעיל את המערכת הללו.

המערכת האנדוקנבינואידית ומחלות נירולוגיות

השפעתה של המערכת האנדוקנבינואידית בהגנה מפני מחלות נירולוגיות כמו טרשת נפוצה, אלצהיימר ופרקינסון ניכרת גם כן. מערכת זו מעורבת גם בתהליכי טרשת עורקים ובשיכור כאבים. באופן מפתיע, במחלות נירולוגיות, שמקור מרביתן במוח, הרצפטור CB2, של המערכת האנדוקנבינואידית, הנמצא רק בפרפריה, מופיע פתאום במוח, כמו הרצפטור CB1 הנמצא תמיד במוח, שבו הוא מעורב במספר תפקידים מוחיים. במספר מחלות נירולוגיות, דוגמת אלצהיימר ומחלות אחרות, מופיע CB2 במוח שבו הוא ממלא ככל הנראה תפקיד הגנה. "הדעה היא כי הרצפטורים מופיעים כהגנה, כתגובה של הגוף נגד המחלה", אומר פרופ' משולם ומציין כי יש הרבה עדויות על האופן שבו הגוף מגיב למחלות הנירולוגיות על ידי יצירה של הרצפטור השני במוח.

השפעות הקנביס לטווח ארוך וקצר

"לקנביס, כמו לכל חומר כימי בעל השפעה רפואית, כמו אספירין וכמו כל תרופה אחרת ללא יוצא מן הכלל, ישנו אספקט שלילי ואספקט חיובי", מסביר פרופ' משולם. "בצריכה של מנות גדולות, גורם הקנביס לטשטוש, לחוסר ריכוז,

ולרצון לשינה בשלב מאוחר יותר. מינון גבוה של החומר עשוי במקרים מסוימים אצל אנשים ספציפיים לגרום להתפרצות זמנית של מצבים פסיכיאטריים, מה שנקרא בלשון הרחוב 'טרופ רע'. ישנו ריכוז גרול ביחס להשפעה השלילית הלא אקוטית בשימוש בקנביס לטווח ארוך. מרבית החוקרים סבורים שאין השפעה כלשהי לשימוש בטווח ארוך בכמויות קטנות, קרי עישון 'ג'וינט' פעם בשבוע שבועיים. אולם מצד שני, בכמויות גדולות יותר, כלומר עישון יומיומי ומתמשך, ישנה טענה שקנביס עשוי לגרום להעלאת הסיכון למחלות פסיכיאטריות כמו סכיזופרניה למשל. עישון תדיר של חשיש עשוי לפיכך לעורר אצל צרכנים שיש להם נטייה לסכיזופרניה להתפרצות המחלה ומחקר שוודי שנערך לפני 10 שנים ושכלל אלפי נחקרים הוכיח את הטענה הזו. במחקר דגמו חיילים שהתגייסו זה עתה ושאלו אותם על שימוש בקנביס מספר שנים לאחר מכן בדקו את השפעת הקנביס על התפרצות סכיזופרניה ונמצא כי אצל 1.4 אחוז מקרב צרכני הקנביס הופיעה סכיזופרניה באופן כרוני, בעוד שבאוכלוסיה הכללית תופיע המחלה אצל 1 אחוז בלבד. מאז, נערכו מספר מחקרים כאלו שאוששו את הטענה הזו. השאלה הנשאלת היא אם מי שמשתמש בקנביס בצורה כרונית עושה זאת כדי להתגבר על הסימנים הראשונים של המחלה, או שהשימוש הוא שמגדיר את הופעת המחלה", אומר פרופ' משולם.

מה מורכבת ההשפעה?

אבל לא רק תדירות השימוש עושה את ההבדל בין מי שעשוי להיפגע מהשימוש לזה שלא, כפי שמציין פרופ' משולם. כמות החומר הפעיל בסם הינה משתנה אקוטי לא פחות. "בארה"ב פיתחו קנביס המכיל עד 20 אחוזים של THC שזו כמות אריזה. אנחנו לא יודעים איזה ריכוז של חומר יש בארץ. ההנחה היא שמרבית החומר לא השתנה בשנים האחרונות וככל הידוע החומר בארץ המגיע מלבנון, מכיל ריכוז של בין 2-5 אחוזי THC. לפני שנתיים שלוש פנו אלינו מהמשרדה וביקשו שכשירות למשרד הבריאות, נבדוק את ריכוז החומר שנתפס ושהמשרדה תעביר לנו לבדיקה. הייתה פנייה לרשות למלחמה בסמים ודיברו על כך שהחשיש בארץ מכיל 20 אחוזי THC. אבל כשבאוצר החליטו שלא להעביר את המימון לבדיקות או העניין נפסק. יתכן שמה שאנשים מגדלים בבתיים יכול להיות בעל ריכוז הרבה יותר גבוה של חומר פעיל, כי הדבר תלוי במקור שממנו הביאו את הזרעים ונקודה נוספת לסיום - ההשפעה של הסם על הגוף תלויה גם בשילוב של החומר בחומרים אחרים, העשוי להשפיע על התוצאה. למשל, בדרום אפריקה החשיש אינו מכיל חומרים אחרים המדכאים אותו וההשפעה על המשתמשים בו שם חזקה הרבה יותר".



והפעם: מה יש לומר לחולה אפילפסיה שקיבל בבית המרקחת תחליף גנרי במקום התכשיר האתי שרשמת לו?

פחד וחורדה מהתכשיר החדש - ואם אכן כך - אני עוזרת לחולה להשיג את התכשיר המקורי.

ד"ר הרסה גולדברג, מנהלת השרות לאפילפסיה, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל

מדובר בתרופה זהה

במקרה שכזה פשוט איידע את החולה ש"זו תרופה זהה לזו שקיבלת, המיוצרת ע"י יצרן אחר".

פרופ' אברהם דנון, יו"ר ועדת הלסינקי, מרכז רפואי סורוקה

להזהיר וליידע את החולה

קיימת מחלוקת עקרונית בין ה-FDA לבין ציבור הרופאים והחולים בנושא הגנריקה בתרופות אנטי-אפילפטיות. לטענת ה-FDA, מותר הברל של כ-3%-5% בין התרופה האתית לגנרית מבחינת המדדים הפרמקוקינטיים ולכן לא צפויה פגיעה בבקרה על ההתקפים. לעומת זאת, רופאים וחולים מסתמכים על תיאורי מקרים, בהם דיווח על הופעת התקפים או עלייה בתדירותם לאחר ההחלפה. יש לציין כי לא פורסמו עד כה מחקרים פרוספקטיביים שבדקו את השפעות ההחלפה מבחינת בקרה על ההתקפים ותופעות לוואי טוקסיות. מבחינה מעשית, לא מומלץ:

להחליף תרופה אתית לגנרית בחולה רמיסיה (=חופשי מהתקפים).

להחליף בין תרופה גנרית אחת לאחרת.

להחליף בין תרופות גנריות עם שחרור לא מושהה לאלו עם שחרור מיידי. אין כל בעיה להתחיל טיפול בתרופה גנרית בחולה שאמור להתחיל טיפול מונטרפי או אדג'ובנטי חדש. בכל מקרה, חשוב ליידע את החולים לגבי מהותן של תרופות גנריות ולקחת בחשבון את דעתם, להדגיש את חשיבות רישום ההתקפים ביומן המיועד לכך על מנת שניתן יהיה לקבוע האם ההחלפה גרמה לשינוי בתדירות ההתקפים ואם ניתן לבדוק את רמת התרופה בסרום לפני ההחלפה ואחריה. חולה שקיבל בבית המרקחת תחליף גנרי במקום התכשיר האתי, יפנה לרופא המטפל על מנת להחליט האם אכן מומלץ לבצע את ההחלפה.

ד"ר רויטל גנדלמן-מרטון, המחלקה לנירולוגיה, בי"ח אסף הרופא, צריפין, דוא"ל: revitalgm@hotmail.com

כל מקרה לגופו

בתקופה האחרונה פג הפטנט על מספר תרופות אנטי-אפילפטיות חדשות כולל נירונטין, למיקטל, טופמקס וטרילפטין. עקב כך הוכנסו לשוק הישראלי מספר תכשירים גנריים של תרופות אלו. תכשירים גנריים מכילים את אותו חומר פעיל כמו התכשיר האתי, והינם בעלי פרופיל פרמקו-קינטי דומה לתרופה המקורית. היתרון בשימוש בתרופות גנריות נובע מהקטנת עלות התרופות. קיים מצד שני חסרון בתכשירים הגנריים. הפרופיל הפרמקו-קינטי שלהם דומה אך אינו זהה לתרופה האתית מקורית. עקב כך, החלפת תכשיר אתי בתכשיר גנרי יכולה לגרום לשינוי רמת התרופה בדם, ובחלק קטן מן המקרים להחמרת התקפים או להופעת תופעות לוואי. בעיה זו קיימת בעיקר בחולים שטופלו בעבר בתרופה מקורית והתבקשו לעבור לתרופה גנרית.

רק בשנים האחרונות החלו להופיע מאמרים בספרות הרפואית העוסקים בהחלפת תכשירים אנטי-אפילפטיים אתיים בתכשירים גנריים. מאמרים אלו מראים, שברוב הגדול של החולים המעבר עובר ללא בעיות, אולם בחלק קטן מהחולים המעבר כרוך בהתקפים ותופעות לוואי.

מה נאמר לחולה שקיבל בבית המרקחת תחליף גנרי במקום התכשיר האתי שנרשם עבורו? במידה ומדובר בחולה המתחיל תרופה אנטי-אפילפטית חדשה אין עם כך כל בעיה. במקרה שבו החולה כבר מטופל בתרופה אתית, הבעיה סבוכה יותר. כפי שצינתי, במרבית החולים יתבצע המעבר באופן חלק, וללא בעיות, אולם במיעוט החולים המעבר יהיה כרוך בהתקפים או תופעות לוואי. לכן, יש להעדיף שחולה מאוזן יישאר עם התכשיר האתי אותו הוא נוטל בהצלחה. יש להקפיד על כך במיוחד בחולים שהיו קשים לאיזון או נוטלים מינון גבוה של התרופה, ועל כן הסיכון אצלם לפיתוח תופעות לוואי גבוה יותר.

ד"ר יצחק שילר, סגן מנהל מחלקת נירולוגיה, הקריה הרפואית רמב"ם

תרופה גנרית - לא בכל מחיר

אני מסבירה לחולה שבאופן עקרוני מדובר באותו חומר כימי עם מנגנון פעולה זהה לתרופה המקורית. אני מדגישה את תהליך הפיתוח של תכשיר גנרי ומסבירה כי לפני אישורו לשימוש הוא עובר את כל הבריקות הנחוצות להוכחת יעילותו.

מאידך, אם החולה מתלונן על החמרה בהתקפים האפילפטיים שלו או על תופעות לוואי שלא הופיעו בעקבות שימוש בתכשיר המקורי - אני מוודאת האם אכן מדובר בהחמרה אובייקטיבית ולא במרכיב של



מקרים חריגים ומלמדים

גבר בן 20 עם אירועים חוזרים של סינקופה ותסמונת צרבלארית מתקדמת

ד"ר ג'וני גרינפלד

כאשר אלקטרופורוזה של חלבונים לא גילתה הגברה של חלבון מסוים. בבדיקה ייעודית נמצאה עדות לנוכחות anti-Tr בדם ובנוזל השדרה, והאבחנה של התסמונת הנדונה כתעזמ"ג בוססה.

MRI מוח חוזר הראה אטרופיה ניכרת של המוחון (תמונה).

טיפול עם clonazepam הביא להקלה של התנועות הבלתי רצוניות, ומתן תוך ורידי של אימונו-גלובולינים (I.V. Ig) לפי פרוטוקול סטנדרטי של 0.4gram/Kg ליום במשך 5 ימים הביא לשיפור חלקי. במהלך השנה שלאחר קביעת האבחנה, נעשה ניסיון להביא לשיפור קליני נוסף עם טיפולים חוזרים כאשר ט' חש שהתסמינים מחמירים, אך עם תועלת חלקית בלבד. הוא נותר עם כל ביטויי התסמונת כולל דיבור מסורבל, ניד מלווה בטשטוש ראייה וקושי במיקוד המבט, חוסר קואורדינציה בגפיים, בהליכה, ולעתים תנועות בלתי רצוניות של הראש. כל זאת למרות תסוגה מלאה של מחלת הודג'קין.

סיכום ודיון

התופעה של תסמונת עם זיקה למחלות גידוליות (תעזמ"ג) אמנם נדירה, אך היא גם אינה זוכה להתייחסות מספקת על ידי הקהילה הרפואית. חשיבותה רבה כסמן אפשרי של מחלה גידולית שטרם נתנה ביטוי אחר כלשהו. זיהוי מוקדם של הסרטן עשוי להיות בעל חשיבות מכרעת הן בטיפול בסרטן, והן במניעת נזק ניירולוגי קשה מן התסמונת שהתקדמותה עשויה להימנע בעקבות הסרת הגירוי האימונולוגי (Graus and Dalmau 2007). המקרה הנדון ממלא את הקריטריונים המקובלים כיום לקביעת האבחנה של "תעזמ"ג" ודאית ("definite paraneoplastic syndrome")

תיאור המקרה

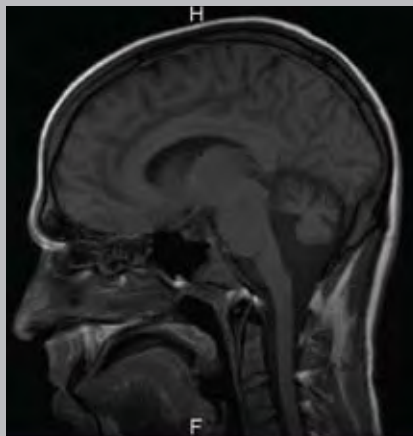
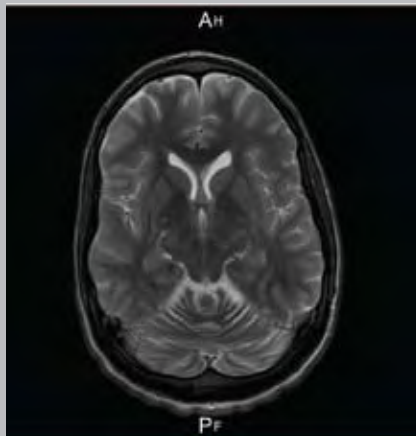
מדובר על ט' גבר בן 20 אשר בבדיקה ניירולוגית ניכרו אצלו תנועות חדות לא רצוניות של הראש, דיבור מסורבל, ניד קל בהטיית המבט לצדדים וליקויים בקואורדינציה בידיים, ברגליים ובציר הגוף המרכזי כפי שניכר בקשיי הליכה. הוא אובחן 3 חודשים קודם לכן עם מחלת הודג'קין אשר כבר הובאה לכדי תסוגה מלאה תחת טיפול כימותרפי.

ניסיון לברר את מועד ההסתמנות הראשונה של מחלתו הניירולוגית העלה היסטוריה מורכבת. כשנתיים וחצי קודם לבדיקתו החל לסבול מאירועים חוזרים של סינקופה. במקביל, תוארה גם סחרחורת. בבדיקות עזר נמצאו במבחני הטיה (tilt) החזרים קרדיו-ואסקולאריים בלתי תקינים לשינויים בתנוחה. במשך קרוב לשנתיים התמידו התסמינים עד כדי כך שהוא נאלץ לפרוש מפעילותו כשחקן כדורגל.

כשנה ו-3 חודשים לפני שאובחנה מחלת הודג'קין היה ט' מעורב בתאונה שבה התהפך הרכב שבו נסע, אך הוא לא נחבל באופן קשה בראשו, ולא איבד הכרה. לאחר מכן ניכר אצלו סרבול בדיבור, טשטוש ראייה ותועד ניד של המבט. בוצע MRI של המוח אשר פורש כתקין.

בחדש כי מדובר בתעזמ"ג הקשור למחלת הודג'קין נלקחו בדיקות דם ונוזל שדרה לבדיקת נוכחות של נוגדנים רלוונטיים. זאת לאור הידע הקיים אודות תסמונות מסוג זה מן הספרות, ואשר קשורות לנוכחות של נוגדנים שזוהו ואופיינו לאחרונה (Sillevs Smitt, Kinoshita et al. 2000; Bernal, Shams'ili et al. 2003). בנוזל השדרה. נמצאו רמת חלבונים מוגברת וריכוזי של תאים מונונוקליאריים,

סמונת המעידה על ליקוי בתפקוד המוחון אינה שכיחה במבוגרים צעירים ומחייבת מאמץ לאתר את מקורותיה. במקרה הנדון מתואר גבר בן 20 עם תסמונת ניירולוגית שהחלה להתבטא כשנתיים לפני שאובחן עם מחלת הודג'קין. במהלך הבירור בוססה הזיקה בין התסמונת הניירולוגית למחלת הודג'קין על ידי זיהוי של נוגדנים בדם ובנוזל השדרה אשר מאופיינים בזיקה לתאי המוחון. בנוסף, מועלית השערה בנוגע לזיקה בין החמרת התסמינים הניירולוגיים לחבלה למערכת העצבים החשופה למתקפת מערכת החיסון. מושג התסמונת הפארנאופלסטית (paraneoplastic syndrome) מבטא תסמונת עם זיקה למחלה גידולית (תעזמ"ג). אחד המופעים המוכרים של תסמונות מסוג זה מתבטא במחלות ניירולוגיות טיפוסיות (Darnell and Posner 2003). רשימת התעזמ"ג הניירולוגיות מתארכת בהדרגה (ראו טבלה מס' 1 - לקוחה מתוך המאמר של Dropcho 2005), ובמקביל מצטבר מידע אודות הגורמים הקושרים בין הגידול והתסמונת הניירולוגית המיוחסת לו (Dropcho 2005). באופן טיפוסי, מדובר על תהליך שבו מיוצרים נוגדנים בתגובה לגידול, אשר להם זיקה למרכיבים של מערכת העצבים ובעקבות זאת, יכולת לגרום למחלה ניירולוגית (Dalmau and Rosenfeld 2008). לא אחת מקדימים התסמינים הניירולוגיים של התעזמ"ג את הופעת התסמינים של המחלה הגידולית, ולעתים יידרש בירור רפואי מעמיק, או המתנה ממושכת עד אשר ניתן לזהות את הסרטן האחראי לתסמונת (Darnell and Posner 2003).



MRI מוח (סידרה T2 ו-T1) מראה דלדול של המוחון.

טבלה מס' 2

הטבלה הנ"ל לקוחה מהמאמר של

Graus, Delattre et al 2004

Diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes (PNS)

Definite PNS

1. A classical syndrome and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.
2. A non-classical syndrome that resolves or significantly improves after cancer treatment without concomitant immunotherapy, provided that the syndrome is not susceptible to spontaneous remission.
3. A non-classical syndrome with onconeural antibodies (well characterised or not) and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.
4. A neurological syndrome (classical or not) with well characterised onconeural antibodies (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, or amphiphysin), and no cancer.

Possible PNS

1. A classical syndrome, no onconeural antibodies, no cancer but at high risk to have an underlying tumour.
2. A neurological syndrome (classical or not) with partially characterised onconeural antibodies and no cancer.
3. A non-classical syndrome, no onconeural antibodies, and cancer present within two years of diagnosis.

טבלה מס' 1

הטבלה הנ"ל לקוחה מהמאמר של

Dropcho 2005

Neurologic paraneoplastic disorders

- Central nervous System
- Multifocal encephalomyelitis
- Cerebellar degeneration
- Limbic encephalitis
- Opsoclonus-myoclonus
- Extrapyramidal syndrome
- Brain-stem encephalitis
- Necrotizing myelopathy
- Motor neuron disease
- Stiff person syndrome
- Optic neuritis
- Retinal degeneration
- Peripheral nervous system
- Sensory neuronopathy
- Nerve vasculitis
- Sensorimotor polyneuropathy
- Motor neuropathy
- Neuromyotonia
- Autonomic insufficiency
- Lambert-Eaton syndrome
- Inflammatory myopathy
- Necrotizing myopathy

(ראו טבלה 2) (Graus, Delattre et al. 2004).

אף כי לא ניתן לקבוע בוודאות כי התופעות הראשונות שהתבטאו בסחרחורת ואירועי איבוד הכרה אצל ט' קשורות ישירות לתעוזמ"ג שהתבטא בהמשך, הדבר אפשרי. ואולם, התופעות שתועדו לאחר תאונת הדרכים, מזכירות באופן מובהק את התסמונת שאובחנה בהמשך, ולפיכך ניתן לטעון, כי גם במקרה הנוכחי מצויה דוגמא של הסתמנות תעוזמ"ג שהקדימה את הופעת המחלה (Ypma, Wijermans et al. 2006).

מעניין במיוחד לציין את החמרת התסמונת לאחר החבלה הקלה למערכת העצבים. ייתכן שלא מדובר פה אלא בהסבת תשומת הלב של המערכת הרפואית לתסמינים בשל הבדיקה המדוקדקת לאחר התאונה. ואולם, קיים גם יסוד תיאורטי לשער כי חבלה למערכת העצבים, ולו גם קלה, עשויה לגרות תגובה חיסונית למרכיביה (Hayes, Hull et al. 2002; Ling, Sandor et al. 2006; Rudehill, Muhallab et al. 2006). ניתן להוסיף גם ספקולציה, כי להשערה זאת יתר תוקף במקרה שכבר קיים גירוי כזה על רקע תעוזמ"ג כרוני אשר הוחרף על ידי גירוי נוסף בעקבות החבלה (Ankeny and Popovich 2007).

למרבה הצער אין כיום מספיק נתונים לגבי טיפול בתסמונות מן הסוג הנדון, אם כי יש כבר מידע אנקדוטלי על הצלחות בעיכוב התהליך הקליני, ואף בהשגת שיפור בחלק מהמקרים בעזרת טיפולים הממוקדים בשינוי התפקוד של המערכת החיסונית (Graus and Dalmau 2007).

ביבליוגרפיה שמורה במערכת

ד"ר ג'וני גרינפלד, המכון לאונקולוגיה והמחלקה לנזירולוגיה, המרכז הרפואי אסף הרופא, ראשל"צ, דוא"ל: jonathangrunfeld@yahoo.com



מחקרים קליניים חדשים

אלצהיימר

טיפול במחלת אלצהיימר בתכשיר חדש - מעכב של האנזים גמא-סקרטאז - למניעת התקדמות המחלה. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה III, מיועד לחולים במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית המטופלים כבר בתרופה מקובלת במחלה, אשר יקבלו בנוסף מינון נמוך או גבוה של תרופת המחקר או פלצבו במשך 23 חודשים. בהמשך מתוכנן מחקר פתוח, במסגרתו יקבלו כל המשתתפים את התרופה הפעילה.

בית חולים ברוזלי, פרטים אצל מרי, מתאמת מחקרים, טל: 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758. בית חולים איכילוב, רחל, מתאמת מחקרים, טל: 052-6973698, או ד"ר וכפוב, טל: 052-4262399.

אפילפסיה

טיפול באפילפסיה חלקית רפרקטורית ב-perampanel (אנטגוניסט של הקולטן AMPA). המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה III, מיועד לחולים עם אפילפסיה חלקית עמידה אשר טופלו לפחות בשתי תרופות אנטיאפילפטיות בשנתיים האחרונות. המשתתפים יקבלו מינון נמוך או גבוה של התרופה או פלצבו במשך 4 חודשים.

פרטים אצל מרי, מתאמת מחקרים, בית חולים ברוזלי, טל: 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758.

פרקינסון

טיפול במחלת פרקינסון התחלתית בנשים ע"י Azilect בשילוב עם L-Dopa. פרטים אצל ד"ר שבתאי, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

טיפול במחלת פרקינסון מתקדמת דרגה II-IV בחולים המטופלים ב-L-Dopa עם פלוקטאציות ומצבי OFF לפחות שעתיים ביום על ידי תרופה החוסמת את הקולטן לאדנוזין A2A הניתנת במינון מדורג של מנה אחת או מספר מנות, בנוסף לטיפול אופטימלי מקובל בפרקינסון.

המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי, מבוקר פלצבו בפאזה II ומשך הטיפול לכל משתתף - חודשיים, במהלכם ייאספו בעיקר נתוני בטיחות, סבילות ופרמקוקינטיקה.

המחקר מתנהל בבתי החולים איכילוב, שיבא, הדסה עין כרם וברזילי.

פרטים אצל ד"ר שבתאי, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913 או אצל ד"ר רון מילוא, בי"ח ברוזלי, אשקלון טל: 052-2938758, 08-6745958.

בדיקת פוטנציאל ההתמיינות של תאי גזע לתאי עצב ממוח עצם של חולי פרקינסון ו-ALS.

פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת בטיחות, סבילות ויעילות תרופה נגד דיסקינזיות בחולי פרקינסון המטופלים בלבוזופא.

פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת בטיחות, סבילות ויעילות safinamide בחולים עם מחלת פרקינסון הסובלים מתנודות מוטוריות.

פרטים אצל ד"ר ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת יעילות של תכשיר חדש דמוי אמגטדין כטיפול בדיסקינזיות. הטיפול הקודם יימשך במהלך הניסוי שנמשך חודש, וכולל אשפוז למשך שני לילות.

פרטים אצל ד"ר שבתאי, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913

טרשת נפוצה

מחקר הבודק את יעילות הפחתת עייפות והשפעה על איכות חיים של PROVIGIL (MODAFINIL), בחולי טרשת נפוצה (RRMS) הסובלים מעייפות והמתחילים טיפול ב-AVONEX. החולים נמצאים במעקב במהלך שנה. המחקר רב מרכזי, אקראי והשוואתי.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481

שבץ מוח

TRA2P - TIMI 50: מחקר להערכת יעילות ובטיחות של תרופה חדשה - SCH 530348 (אנטגוניסט לרצפטור של תרומבין), בשילוב עם טיפול מקובל, למניעה שניונית של אירועים איתורומבוטיים איסכמיים.

מיועד לחולים עם היסטוריה של טרשת עורקים: חולים לאחר אירוע לבבי או מוחי בשנה האחרונה או חולים עם מחלת כלי דם היקפית סימפטומטית. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה 3. החולים יקבלו תרופת מחקר או פלצבו במשך שנתיים.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 052-4266735, 050-7887481, ואצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735

ARISTOTLE: טיפול בתרופה חדשה - מעכבת של פקטור קרישה XaFXa. מדובר בטיפול מונע לשבץ מוח איסכמי/המורגי או תסחיפי סיסטמי, בחולים עם פרפור פרוזודורים וגורמי סיכון נוספים לשבץ מוח. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, בפאזה 3.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481

בחייהם או TIA במטרה לבדוק מנבאים להתפתחות שטיון, אירוע מוחי חוזר ונפילות תוך 72 שעות מהתחלת אירוע בגילאי 50 ומעלה.
פרטים אצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735

מיגרנה

טיפול בתרופה חדשה - MK-0974 (אנטגוניסט תחרותי סלקטיבי של רצפטור CGRP) לטיפול אקוטי של מיגרנה עם וללא אאורה. הטיפול מיועד לחולים הסובלים ממיגרנה מעל שנה החווים 1-8 התקפים בינוניים עד קשים לחודש.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר מוסק, בי"ח איכילוב, 03-6974874

טיפול בסובלים מכאב ראש כרוני יומי (מעל 15 יום בחודש) בעזרת רפלקסולוגיה. יינתן טיפול אמיתי ומדומה ברפלקסולוגיה אחת לשבוע במשך 12 שבועות וייערך מעקב איכות חיים.

פרטים אצל ד"ר אמנון מוסק, המרפאה לכאבי ראש, המחלקה לנזירולוגיה, המרכז הרפואי ת"א, 03-6974874

ANCROD - ACUTE STROKE: טיפול תוך ורידי (חומר המופק מארס נחשים), בעל תכונות תרומבוליטיות (דה-פיברינוגנציה), הניתן תוך שש שעות מהתחלת תסמינים של אירוע מוחי איסכמי. חולים הנכללים במחקר הינם בגילאי 18 ומעלה עם NIHSS מעל 5.

המחקר בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו. החולים נמצאים במעקב במשך 90 יום. משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברזילי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, 052-4266735

IRIS (insulin resistance intervention after stroke trial): מחקר למניעה שניונית לאחר אירוע מוחי איסכמי או TIA בחולים בעלי עמידות לאינסולין, תוך חצי שנה מאירוע מוחי, בגילאי 45 ומעלה.

משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, רמב"ם, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

פרטים אצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735

TABASCO: מחקר עוקב (פרוספקטיבי) לאחר אירוע מוחי איסכמי ראשון



:::: הנחיות לטיפול בדלקת חידקית חריפה של קרום המוח במבוגרים

חטעם ה-EFNS (European Federation of Neurological Societies)

ד"ר בוריס שיכמן ופרופ' ישראל שטיינר

4. הטיפול האנטיביוטי האמפירי הינו בנוי פניצילין תוך ורידי או תוך שרידי או בצפוטקסים או צפטריאקסון (Cefotaxime or Ceftriaxone) דרך הווריד. לחולים ידועים כסובלים מאלרגיה קשה לבטא-לקטמים יש לתת וונקומיצין (Vancomycin) כטיפול אלטרנטיבי למחלה פנאומוקוקלית וכלורמפניקול למחלה מנינגוקוקלית. באזורים ידועים או במקרים חשודים לקיום מתג פנאומוקוק עמידים לפניצילין יש להשתמש במינונים גבוהים של וונקומיצין בשילוב עם דור שלישי של צפלוספורין. לחולים בעלי גורמי סיכון לפתח מנינגיטיס על רקע ליסטריה (גיל מבוגר, פגיעה במערכת החיסון, סימני רומבאנצפליטיס) מתחילים טיפול אמפירי באמוקסיצילין (Amoxicillin) תוך ורידי יחד עם דור שלישי צפלוספורין. 5. כל החולים אמורים להיות מטופלים במקרים קשים ובמידת האפשר במסגרת יחידה לטיפול נמרץ נירולוגי.

בדיקות עזר

היעד הראשוני והמרכזי של בדיקות העזר הינו אישור האבחנה וזיהוי המחולל. הדמיית מוח (אשר אסור שתעכב תחילת טיפול) במקרים ללא סיבוכים לעתים קרובות תקינה. CT עם חומר ניגוד יכול להראות האדרה פתולוגית של הציסטערנות הבוליות והחללים התת עכבישיים. MRI רגיש יותר בהדגמת פתולוגיה מנינגיאליית. לא ניתן להמעיט בחשיבות הניקור המותני ובדיקת נוזל השדרה. ניתן למצוא לחץ פתיחה מוגבר, כמות גבוהה של לאוקציטים פולימורפונוקלארים ועליית רמת חלבון יחד עם ירידת רמת הסוכר. זיהוי הגורם החידקי מותנה בצביעות ובתירבות המחולל. צביעת גרם (Gram staining) בשימוש נרחב והנו בעל Predictive value טוב ביותר, אך כנראה עם רגישות יחסית נמוכה.

אחוז תרבויות חיוביות בעבודות השונות נע בין 50% ל-90% ותלוי גם באם החולה קיבל טיפול אנטיביוטי טרם בדיקת נוזל השדרה. שלושה סמנים בלתי ישירים לדלקת חידקית של קרום המוח הינם: א. ערכים מוגברים של C-reactive protein בנסיוב; ב. עלייה ברמות

הפגיעה בהכרה משתנה ונעה בין נמוך או בלבול לבין סטופור וקומה. האבחנה המבדלת רחבה ובה נכללים גם זיהומים פרה-מנינגיאליים, דלקת לא זיהומית של קרום המוח (כמו זאת המלווה מצבים דלקתיים) וזיהומים לא שגרתיים.

טיפול ראשוני

1. כל חולה חשוד כסובל מדלקת חידקית של קרום המוח חייב באשפוז. ההנחיות מציעות את לוח הזמנים הבא: 90 דקות מרגע הגעת החולה למערכת הרפואית עד כניסה לבית חולים ו-60 דקות מהכניסה לבית החולים עד התחלת הטיפול ובכל מקרה לא יותר משלוש שעות זמן מצטבר. 2. בדלקת חידקית חריפה של קרום המוח, טיפול אנטיביוטי מיידי חיוני. על כן, בדיקת נוזל השדרה על ידי דיבור מותני היא מרכיב חשוב ביותר של בדיקת חולה חשוד כסובל מדלקת חידקית של קרום המוח. בנחיות הנחיות נגר או כאשר יש לדחות הניקור המותני עד לביצוע הדמיה מוחית יש להתחיל טיפול באנטיביוטיקה טרם ביצוע הניקור המותני. במקרים בהם קיים חשד קליני סביר והחולה טרם הגיע לבית חולים, ניתן אף להתחיל בטיפול אנטיביוטי בקהילה או בעת הובלת החולה לבית החולים. טיפול אנטי בקטריאלי קדם-אשפוז חיוני במיוחד בחולים החשודים לזיהום מנינגוקוקלי ממושט (meningococemia) בשל סיכונים בלתי צפויים וכישלון צירקולטורי מוקדם בעקבות נמק טוחת-קליפתי. גם במקרים בהם קיים חשד קליני וטרם התקבלו תוצאות בדיקת נוזל השדרה ניתן להתחיל מיידי בטיפול אנטיביוטי. יודגש שהמלצות אלו, מסיבות מובנות, אינן מושתתות על מחקרים קליניים כפולי סמויות, אולם היעד וההבנה המצטברים תומכים בגישה זו ללא ספק של ממש.

הנחיות הנגד לניקור מותני הינן עדות ללחץ תוך גולגולתי מוגבר טרם הדמיה, חשד לתהליך תופס מקום בגומה האחורית טרם הדמיה, טרומבוציטופניה ונטייה לדמם, זיהום באזור המיועד לניקור.

3. בכל מקרה חשוד יש לקחת תרבויות דם לפני טיפול תרופתי כלשהו.

מ זה מספר שנים מפרסמת ה-EFNS (European Federation of Neurological Societies) הנחיות בתחומים שונים של הנירולוגיה הקלינית. ההנחיות מבוססות על הידע העכשווי שקיים בכל תחום וחלקן (עד תום 2006) כונסו בספר¹. בתחום המחלות הזיהומיות פורסמו עד כה הנחיות בנושא הסיבוכים הנירולוגיים של מחלת החסר החיסוני הנרכש² ודלקת מוח נגיפית³. לאחרונה פורסמו הנחיות לאבחנה וטיפול בדלקת חידקית חריפה של קרום המוח⁴. מטרת סקירה זו למסור בתמציתיות את העקרונות וההנחיות לטיפול בדלקת קרום המוח החידקית כפי שנבקעו במאמר זה.

שכיחותה השנתית של דלקת חידקית חריפה של קרום המוח היא 2-5 מקרים על 100,000 איש בעולם המערבי, ואף פי 10 במדינות מתפתחות. היא אחת מ-10 הסיבות הראשונות לתמותה מזיהום בעולם ועד מחצית מהשורדים את המחלה נותרים עם נזק נירולוגי קבוע. סיכויי ההישרדות ומידת הנזק הנירולוגי השרירי מותנים באבחון מהיר של המחלה וטיפול מיידי.

שני המחוללים העיקריים באוכלוסייה בעלת מנגנון חיסוני תקין הינם Streptococcus pneumoniae ו-Neisseria meningitidis. גורמים נפוצים נוספים הם Listeria monocytogenes ו-Staphylococci. כאשר מתגים גרם שליליים תורמים לפחות מ-10% מהמקרים. שכיחות המחלה הנגרמת על ידי Haemophilus influenzae קטנה במידה ניכרת עם הכנסת החיסון כנגד החידק. בחולים עם פגיעה במערכת החיסון הגורמים העיקריים הם S. pneumoniae, L. monocytogenes ומתגים גרם שליליים.

קליניקה

חשד קליני גבוה חיוני לאבחנה של דלקת חידקית חריפה של קרום המוח. הטריאדה הקלאסית של חום, נקשיות בצוואר והפרעה במצב הכרה, מופיעה אמנם בחלק קטן מהחולים אולם במרביתם ניתן למצוא לפחות שניים מארבע התלונות/סימנים הבאים: כאבי ראש, חום, נקשיות בצוואר ושינויים במצב הכרה. יש להדגיש שמידת



פגיעה חיסונית ידועה ולילדים עם דלקת חריפה של קרומי המוח מפנאומוקוק (במינון 10 מ"ג) ולילדים במינון (0.15 mg/kg) כל 6 שעות למשך 4 ימים.

2. לכל חולה עם חשד קליני למנינגיטיס מפנאומוקוק או המופילוס מומלץ לתת דקסמתוזון יחד עם מנה ראשונה של טיפול אנטיבקטריאלי אמפירי.

3. ברקע אטיולוגי אחר של המחלה, שימוש רוטיני בדקסמתוזון אינו מומלץ.

4. יש לזכור שסטרואידים יכולים להקטין חזירות האנטיביוטיקה לנחל השדרה (למשל בחולים המקבלים נקומיצין בשל מנינגיטיס פנאומוקוקלית עמידה לפניצילין), דבר המצריך ניטור קליני ולעיתים גם דגימות חוזרות של נוזל השדרה.

טיפול נוספים

שוק כחלק מספסס קשה או ממנינגוקוקמיה, דורש מעקב במסגרת טיפול נמרץ נירולוגי. טיפול זה כולל תנחת הראש בזווית של 30 מעלות, שמירה על תנחת אמצעית של הראש, סדיעה עמוקה, היפותרמיה והקפדה על חמצון אופטימלי.

תנחת גבוהה של הראש ומתן תכשירים היפראוסמולריים מומלץ כטיפול בבצקת מוחית, אך אף פעם לא הוכח בהקשר לדלקת חידקית חריפה של קרומי המוח. ניתן לבצע ניטור של הלחץ התוך גולגולתי במקרים של היווצרות הידרוצפלוס חסימת.

התקפים אפילפטיים היא תופעה שכיחה במחלה זו העלולה להגדיל את שיעור התמותה ומחייבת טיפול פראנטרלי.

טיפול בנוגדי קרישה מומלץ אף אצל חולים ללא סיפור קודם של קרישיות יתר ואמור להוריד סיכון לפתח חסימה של ורידים עמוקים בגפיים התחתונות. אין מידע של ממש אך הפרקן היו כיום התכשיר המומלץ.

טיפול בסיבוכים

נזק נירולוגי מאוחר יכול להתפתח ב-40%-20% מהחולים וכולל ירידת שמיעה, שינויים קוגניטיביים, הפרעות בהתנהגות, התקפים אפילפטיים, הפרעה בראיה ונוק מוטורי. שכיחות הסיבוכים במחלה פנאומוקוקלית גבוהה יותר. תופעות מאוחרות נוספות כוללות מיאליטיס, דמם תת-עכבישי ושכיחות גבוהה של אירועים צרברו-וסקולריים, עייפות כרונית, דיכאון והפרעות שינה.

הווריד. תוספת של אמינוגליקוזיד איטרטקלית או איטרונטרקולרית היא אופציה בטיפול חולים עם מנינגיטיס על רקע מתגים שליליים שאינם מגיבים מספיק טוב למונותרפיה.

משך הטיפול

משך הטיפול האופטימלי אינו ידוע ובהעדר ניסויים קליניים מבוקרים, ההמלצות לגבי משך הטיפול מתבססות על סטנדרטים קליניים קיימים:

- חידק לא מזוהה 10-14 ימים
- פנאומוקוק 10-14 ימים
- מנינגוקוק 5-7 ימים
- המופילוס 7-14 ימים
- ליסטריה 21 ימים
- מתגים גרם-שליליים ופסאודומנס 21-28 ימים

ניטור הטיפול

באם לא נצפה שיפור קליני תוך 48 שעות מתחילת הטיפול, יש לשלול את האפשרויות הבאות:

- עליית לחץ תוך גולגולתי
- סיבוכים וסקולריים (ארטריטיס או פקקת סינוסים וורידים מוחיים)
- שימוש באנטיביוטיקה בלתי מתאימה
- דידה לא מספיקה של האנטיביוטיקה לקרומי המוח
- טעות באבחנה
- התקפים אפילפטיים (כולל Non convulsive seizures)
- סיבוכים מטבוליים (SIADH)
- התמדה של המקור הראשוני לזיהום (דלקת ריאות, אנדוקרדיטיס חידקית, מסטואידיטיס, אוטיטיס וכו').

טיפול תוספי

1. סטרואידים
מכל סוגי הטיפול התוספי, רק קורטיקוסטרואידים עברו הערכה בניסויים קליניים מבוקרים. הטיפול מיועד להקטין את הדלקת בחלל תת-עכבישי ואת הבצקת החווגנית. ב-1988 הוכח טיפול זה כמיטבי בתינוקות וילדים בהם המחולל היו המופילוס או מנינגוקוק. במבוגרים המידע הינו לעיתים סותר גם בשל תופעות הלוואי של הסטרואידים וגם משום השפעותיו המזיקות בחולים עם פגיעה חיסונית. ניתן לסכם את הידע העכשווי בהמלצות הבאות:

1. מומלץ להתחיל טיפול תוספי בדקסמתוזון באופן מיידי לפני או יחד עם תחילת טיפול ראשוני באנטיביוטיקה לחולים מבוגרים ללא

לקטאט (Lactate) בנוזל השדרה; ג. עלייה ברמות פריטין (Ferritin) בנוזל השדרה.

קיימות מספר שיטות מהירות לגילוי החידק בנוזל השדרה המתבססות על זיהוי האנטיגן החידקי, (אימונו-אלקטרופורזה נגדית, קו-אגלוטינציה, לאטקס אגלוטינציה ו-ELISA). בדיקת ה-PCR הולכת ותופסת מקום חשוב לאבחנה עם ספציפיות מקסימלית ורגישות מצוינת ומשמשת כיום לזיהוי H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae monocytogenes L.

קיימים מצבים בהם יש לחזור על הניקור המותני: כאשר לא בודד או זוהה החידק והאבחנה נתונה בספק, כאשר לא נצפתה תגובה קלינית לטיפול, מחלה עקב זיהום יתרוגני (למשל מ-shunt) וכאשר יש צורך בטיפול אינטרטקלי.

טיפול אנטיבקטריאלי ספציפי

הדור השלישי של צפלוספורינים הוכח כטיפול הבחירה באירופה וצפון אמריקה למחלה פנאומוקוקלית. המינון: צפטרואקסון 2 גר' כל 12-24 שעות או צפוטקסים 2 גר' כל 6-8 שעות. כאשר קיימת אפשרות של עמידות לפניצילין או צפלוספורין - יש להוסיף נקומיצין (60mg/kg/24h) אחרי העמסה במינון של (15 mg/kg) אם כי קיימת שאלה פתוחה של חזירות ונקומיצין דרך מחסום הדם-מוח בעת שימוש בדקסמתוזון. ריפאמפיצין חודר המחסום דם-מוח היטב והינו אלטרנטיבי לונקומיצין.

במקרים שהמחולל החשוד הינו מנינגוקוק יש לטפל בבנוזילפניצילין (250,000 השווה ל-2.4 גר' כל 4 שעות) או בצפלוספורין דור שלישי או U/kg/day בכלורמפניקול (1 גר' כל 6 שעות).

לליסטריה עמידות לצפלוספורינים, ובחשד למחלה ממחולל זה יש לתת מינון גבוה של אמפיצילין תוך ורידי או אמוקסיצילין (2 גר' כל 4 שעות) בדרך כלל יחד עם גנטמיצין תוך ורידי. בדלקת קרומי המוח, מסטאפילוקוק שהוא בדרך כלל נזווקומיאלית, לינוזוליד (Linezolid) הינו אפשרות סבירה.

במחלה שמקורה מ-Haemophilus influenzae מטפלים בצפטרואקסון או צפוטקסים. טיפול אלטרנטיבי כולל כלורמפניקול דרך הוריד - אמפיצילין/אמוקסיצילין.

במקרה של כשלון טיפול קונבנציונלי יש לשקול מתן אנטיביוטיקה בצורה אינטרקלית או איטרונטרקולרית. נקומיצין איטרונטרקולרי יכול לגרום לזיהום גבוה יותר לעומת מתן דרך



כנסים מסביב לעולם

23-26 באוקטובר, אתונה, יוון

Controversies in Neurology
comtecmed.com/cony/2008

24 באוקטובר, לונדון, אנגליה

Sleep Disorders
/www.mahealthcareevents.co.uk

5-8 בנובמבר, סנטה קלרה, ארה"ב

Child Neurology Society (CNS) 37th Annual Meeting
www.childneurologysociety.org/annual_meeting/register

6-8 בנובמבר, רוצ'סטר, ארה"ב

11th International Conference on the Mechanisms and
Treatment of Neuropathic Pain
www.neuropathicpain.org

10-13 בנובמבר, בוסטון, ארה"ב

Electromyography and Neuromuscular Medicine
cme.hms.harvard.edu/index.asp

15-19 בנובמבר, וושינגטון, ארה"ב

Society for Neuroscience 2008
www.sfn.org/am2008/index.cfm?pagename=registration_main

עיכוב גדילה והפסקת התפתחות מנטלית הם סיבוכים מאוחרים של דלקת חריפה של קרום המוח בילדים.

המלצות

- חולה המחלים מדלקת חידקית חריפה של קרום המוח חייב להיות במעקב נוירולוגי. בדיקת שמיעה מומלצת בכל מקרה של חשד לירידת שמיעה.
- חולים עלולים לפתח התקפים אפילפטיים בשלבים מוקדמים ובשלבים מאוחרים אחרי מספר חודשים או שנים. טיפול אנטי אפילפטי ממושך מומלץ לחולים עם הופעה מאוחרת של התקפים. לחולים עם התפתחות התקפים חריפה ניתן להפסיק את הטיפול האנטי אפילפטי אחרי שנה אחת בהעדר הישנות ההתקפים וכאשר אין עדות לנזק מוחי סטרוקטורלי.
- הגבלה בנהיגה מומלצת במקרים של הופעת התקפים אפילפטיים או הפרעה בשדה הראייה או בנכחות נזק מוטורי.

טיפול כרופילקטי באנשים הנחשפים לחולים

נשאים אסימפטומטיים או פרה-סימפטומטיים של N. Meningitidis, יכולים להעביר את החידק לאחרים על ידי רוק. מקרים משניים למגע מתרחשים בשכיחות של 2-4/1000. סיכון קיים גם במקרים של חולים מדוכאי חיסון ובמצבים מסוימים של מחלה מהמופילוס. ההמלצות על כן הינן:

- יש לדווח למשרד הבריאות על כל מקרה החשוד למחלה מנינגוקוקלית או מהמופילוס.
- כמופרופילקסיס עם ריפמפיצין, ציפרופלוקסצין, או צפטריאקסון ניתן לבצע לקרובי משפחה ואנשים הנמצאים במגע קרוב עם חולה החשוד או הוכח כחולה עם זיהום מנינגוקוקלי או בהמופילוס.
- קורס טיפולי בן 7 ימים בפנוקסימיתל-פניצילין או אמוקסיצילין מומלץ לתת בנוסף לכמופרופילקסיס לאנשים מתחת לגיל 15 שנמצאים במגע קרוב לחולה עם זיהום מנינגוקוקלי.
- כמופרופילקסיס מומלץ לעובדי מערכת רפואה במצבים של מגע קרוב עם חולה בזיהום מנינגוקוקלי.
- כאשר יש חשד למגיפה יש לשקול חיסון האוכלוסייה כנגד המופילוס.

רשימה ביבליוגרפית שמורה במערכת

ד"ר בוריס שיכמן ופרופסור ישראל שטיינר,
היחידה למדעי המוח, בית החולים הדסה הר
צופים, ירושלים,
isteiner@cc.huji.ac.il דוא"ל



אלצהיימר Ebixa טיפות - הקלה על חולי

הטיפול התרופתי בשלביה הראשוניים של מחלת אלצהיימר עשוי להאט את התקדמות המחלה ולשפר הפרעות נפשיות נלוות האופייניות למחלה כגון דיכאון, פסיכוזה, אלימות, בלבול ואי שקט - (Behavioral & Psychological Symptoms of Dementia - BPSD). מכלול תופעות נפשיות והתנהגותיות אלה הוא שכיח במחלה.

אחד הקשיים העיקריים והשכיחים בהתמודדות עם אלצהיימר הוא הקושי בהאכלת החולה. קושי זה עשוי לנבוע ממספר גורמים החל מגנטיזם הנובע מבעיות התנהגות, דיכאון משני לדמנציה וכן הפרעות בליעה האופייניות לשלבים המתקדמים של המחלה.

במהלך חודש אוגוסט 2008 השיקה לונדבק ישראל את התרופה Ebixa בצורת מתן חדשה וייחודית לטיפול במחלה - "Ebixa טיפות". צורת מתן ייחודית זו עשויה להקל באופן משמעותי על נטילת התרופה בחולים הסובלים מקשיי בליעה ולשפר את ההיענות לטיפול באותם חולים אשר מסרבים ליטול כדורים. נטילה סדירה ונטולת קשיים של התרופה במועדים שנקבעו ולאורך זמן עשויה להפיק את מירב התועלת הגלומה בתרופה.

השפעת הבטאפרון על תוצאות ארוכות בטרשת נפוצה

חברת "באייר שרינג פארמה" העולמית פרסמה שטיפול מוקדם בבטאפרון לאחר התקף ראשון של טרשת נפוצה (ט"נ) יכול לעכב את התקדמות המחלה למחלה מוגדרת קלינית (המתבטאת בהופעת התקף שני) ב- 37%, ולדחות את התקדמות המחלה ב- 45% עפ"י קריטריונים אבחוניים של MRI. מחקר BENEFIT הינו המחקר הארוך ביותר (מעקב של 5 שנים) שהתבצע במטופלים לאחר התקף ראשון של טרשת נפוצה. זהו מחקר בינלאומי שכלל 468 נבדקים והתבצע ב-20 מדינות כולל ישראל. המחקר בדק השפעת טיפול מיידי בבטאפרון (לאחר התקף ראשון) בהשוואה לטיפול מאוחר לאחר שנתיים או לאחר התקף שני. המחקר הראה ירידה בסיכון להתקדמות בדרגת הנכות הקבועה במחלה עפ"י מדד נכות EDSS. לאחר שלוש שנות מעקב במחקר נמצא הבדל של 40% בהפחתה בהתקדמות הנכות בקרב מטופלים לאחר התקף ראשון, בהשוואה למטופלים מאוחר לאחר התקף שני. בתום 5 שנות מחקר נותר הבדל של 24% בהפחתה בהתקדמות הנכות בין שתי הקבוצות. פרופ' מרק פרידמן מאוניברסיטת אוטוה, חוקר במחקר: "התוצאות מאשרות כי קיים יתרון מובהק ומתמשך למטופלים בבטאפרון מיד לאחר התקף ראשון בט"נ. טיפול מוקדם בבטאפרון יכול להקטין את הסיכון להתקדמות המחלה בהשוואה לטיפול מאוחר לאחר התקף שני." פרופ' פרידמן מוסיף כי "לשינויים בתפקוד הקוגניטיבי יש השפעות חשובות בעלות השלכות על איכות חיי החולים. פגיעה ביכולת הריכוז יחד עם תשישות יכולות להיות הגורם לנשירה ממקום העבודה למשל. מטופלים שזכו לטיפול מוקדם בבטאפרון, לאחר התקף ראשון, מראים תוצאות טובות יותר במבחנים קוגניטיביים. אלו תוצאות מעוררות עניין מאוחרני ט"נ."

* המידע נמסר ע"י חברות התרופות





MCI

(Mild Cognitive Impairment)

שלב מוקדם בדמנציה

מאפיינים ומשמעות

ד"ר אלי ורטמן

השינויים הקוגניטיביים בזקנה נחשבו בעבר כחלק מתהליך ההזדקנות עצמו. לפיכך הוגדרו מצבים כגון Benign Senescent Forgetfulness, Age Associated Memory Impairment, Aging-Associated Cognitive Decline ו-Late Life Forgetfulness - כתופעות הזקנה התקינה.

לאחרונה מתברר על סמך תצפיות קליניות (בנברקים עד העשור העשירי ללא מחלות בעלות פוטנציאל לפגיעה מוחית כגון יתר לחץ דם) ועבודות נירופתולוגיות (המתבססות על הפיזור של plaques, tangles ואיבוד נירוני במוח) כי הזקנה כשלעצמה איננה מחייבת ירידה קוגניטיבית משמעותית, וקיומה של זו מהווה למעשה עדות למחלה. המחלות העיקריות הפוגעות ביכולת הקוגניטיבית בזקנה הינן מחלות הדמנציה. מחלות אלו ומחלת אלצהיימר (AD) בראשן, מתאפיינות במהלך התפתחות איטי בן מספר שנים. לגבי

חלק גדול ממחלות אלו הולך ומצטבר ידע בדבר מאפיינים קליניים, הפתוגנזה המוליקולרית ואפשרויות המניעה והטיפול הכרוכות בהן.

השילוב בין ההתפתחות אטית והידע האמור מכונים לקיום מצב פרדוקסלי, אשר זיהוי הקליני יאפשר טיפול מניעתי או תרופתי לעצירת התקדמות הדמנציה. תסמונת ה-MCI (Mild Cognitive Impairment) הינה שלב ביניים בין השינויים הקוגניטיביים המקובלים כחלק מן הזקנה הנורמלית לבין השינויים הקוגניטיביים המגדירים את תסמונת הדמנציה המלאה. MCI נתפס היום כדמנציה בשלב מוקדם מאד (very early). חולה עם MCI נמצא בסיכון גבוה יותר - סדר גודל של פי 7-10 בעבודות שונות - מבן גילו להתפתחות דמנציה מלאה. הקריטריונים המקוריים ל-MCI, כפי שהוצעו ע"י Petersen ב-1999, כללו:

- (1) תלונה על ירידת זכרון - המאושרת במידת האפשר ע"י גורם נוסף
- (2) הפרעת זכרון יחסית לגיל בבדיקה
- (3) שימור פעילות ADL

(4) שימור פעילות קוגניטיבית כללית והעדר דמנציה. צורה זו הוגדרה כ-MCI-a (amnesic MCI) ונחשבה כמתקרמת ל-AD. הקריטריונים הללו שוטו ב-2004 לאור זיהוי תסמונות ביניים הכוללות הפרעות קוגניטיביות שונות מהפרעות זכרון (כגון שפה, הפרעות אקזיטיביות ועוד), התפתחות ה-MCI לדמנציה שאיננה AD (כגון דמנציה וסקולרית), ודיאבליות במהלך הקליני של ה-MCI (כלל יציבות ואי התקדמות ואף חזרה למצב נורמלי).

הקריטריונים המקובלים היום הינם (1) תלונה קוגניטיבית (2) עדות אובייקטיבית לירידה קוגניטיבית (3) תפקודי ADL שמורים בעיקרם (4) השינויים הקוגניטיביים אינם מתאימים לשינויי הזקנה כשלעצמה או לדמנציה NAND (Not Aging - Not Dementia). הקריטריון האחרון הינו קריטי באבחנה וחייב להיות מוודא בכל שלביה.

מקובל היום כי קיימים ארבעה טיפוסים MCI עיקריים - לפי פרופיל הירידה הקוגניטיבית והאתיולוגיה האפשרית - (1) aMCI

ה-MCI המקורי, עם הפרעה בזיכרון בלבד (AD single non-memory) (2) MCI (impairment) עם הפרעה במרכיב קוגניטיבי מבודד כטון הפרעת שפה (דמנציה פרונטוטמפורלית, דמנציה מטיפוס Lewy body) (3) MCI-a (multiple-domain amnesic) (MCI) הכוללת הפרעה קלה בתחומים קוגניטיביים אחרים כולל זכרון (AD, דמנציה וסקולרית) (4) MCI-a (multiple-domain non-amnesic) (MCI) הפרעה קלה בתחומים קוגניטיביים אחרים ללא הפרעת זכרון (דמנציה פרונטוטמפורלית, דמנציה וסקולרית).

מחקר מ-2007 הראה כי המעבר מ-MCI השונים לדמנציות לסוגיהן, הינו פחות ברור, כך לדוגמה aMCI התפתח גם לדמנציה שאינה AD ואילו חולים רבים פיתחו מ-AD מ-MCI שאינה aMCI. כמו כן, חלק מחולי ה-MCI האמנטי פיתחו דכאון ולא דמנציה. מחקרי אורך מראים כי שיעור התקדמות MCI לדמנציה (conversion), בעיקר AD, הינו בין 10%-15% לשנה (לעומת 1%-2% באוכלוסית הקשישים הכללית). שיעור זה, המבוסס על מטופלי מרפאות זכרון, גבוה יחסית למחקרים ב קהילה -5%-10% לשנה. ההבדל נעוץ כנראה בהטיה לכיוון תחלואה קשה יותר באוכלוסיית מרפאות הזיכרון ובגורמים נוספים. במקביל מדוח כי שיעור ההתקדמות לדמנציה לאחר 4 שנים הינו סביב 50%. ראוי לציין כי נצפתה חזרה למצב תקין בכ-20%-25% מחולי MCI במהלך השנים הראשונות לאחר האבחנה. ממצא זה הינו בעל משמעות רבה הן לגבי זיהוי גורם טיפולי להפרעה והן לגבי הצורך להימנע מאבחנה כטון AD בשלב ה-MCI.

אפידמיולוגיה

השכיחות (prevalence) של MCI הינה בין 11%-17% בגילאים שמעל גיל 60 או 65, שכיחות הגבוהה משכיחות דמנציה בגילאים אלו. שכיחות ה-aMCI היא כ-1/4 משכיחות כל סוגי ה-MCI. שיעור ההתעוררות (incidence) של ה-MCI הוא כ-9.9 עד 21.5 ל-1000 לשנה באוכלוסיה מעל גיל 65. הוריאביליות קשורה כנראה לשונות בהגדרה בין העבודות השונות.

בין גורמי הסיכון ל-MCI כשלעצמו ניתן לכלול -עליה בגיל, רמת השכלה נמוכה, סימפטומים או סימנים של מחלה וסקולרית, רמת כולסטרול גבוהה, לחץ דם ריאסטולי גבוה, דכאון, נשאות אלל ApoE 4, ניוון בקליפת המוח ו-hyperintensities בחומר הלבן בהרמיה, וצריכת אלכוהול בגל צעיר יותר. מחקר ה-ReGAI באיטליה, מחקר אורך רב-מרכזי של הזדקנות ודמנציה, הראה כי קיימת ספציפיות בפרופיל גורמי הסיכון הוסקולריים לפי טיפוס ה-MCI. חולים עם snmMCI, ו-aMCI הראו שכיחות גבוהה יותר של מחלת לב איסכמית ואירועים וסקולריים מוחיים, מדרד Hachinski גבוה יותר וממצאי חומר לבן בהרמיה יותר מאשר החולים עם ה-aMCI.

האבחנה

לאבחנת MCI והגדרת האטיולוגיה העומדת לו יש צורך לענות על השאלות הבאות - האם לפני MCI - או שמא מדובר בשינויים קוגניטיביים של זיקנה, דמנציה מוקדמת או הפרעה אחרת (כטון דכאון, מצב בלבול תת-חרף ועוד). לפי הקריטריונים הנ"ל - אבחנת MCI כוללת - (א) תלונה אודות ירידה קוגניטיבית - כטון שיכחת שמות, קושי במציאת מילים, איבוד חפצים אישיים, אי התמצאות בסביבה פחות מוכרת, קושי לחשוב באופן מרוכז ועוד. יש חשיבות לכך שהחולה מודע לתלונה. העדר מודעות מכון לפגיעה ברמת הדמנציה מעבר לרמת MCI. בנוסף - רצוי לאשר את התלונה ע"י מקור נוסף - זאת בשל האופי הסובייקטיבי הדורש עדות על אובייקטיביות ההפרעה, אפשרות של מודעות ירידה של המתלונן וצורך בקבלת אינפורמציה נייטרלית וקוגניטיבית על מנת להגדיר MCI יש צורך שהירידה הקוגניטיבית שבתלונה תהיה דינמית-פרוגרסיבית, על מנת לחזק את האפשרות כי מדובר במצב פרוגרסיבי לדמנציה ולשלול מחלה ממושכת לא מתקדמת.

(ב) עדות לירידה בתפקוד הקוגניטיבי הספציפי יחסית לגיל - המקורות לעדות זו הינם הבדיקה נייטרלית מנטלית מפורטת או בדיקה נייטרלית לוגית לפי העומדת המקובלות לגיל. סחה של בדיקה הנייטרלית לוגית יפה במיוחד במצבים בהם השינויים הינם קלים יחסית, דבר השכיח ב-MCI. להגדרת שיעור MCI - על היירידה להיות יותר מ-1.5 סטיות תקן מהערמה לגיל. ירידה פחותה מכך עשויה לרמז על מצב של "worried well" ולא MCI. יש צורך להעריך התפקוד הקוגניטיבי באופן מקיף ולא להתמקד רק בבדיקת הזכרון. הן הבדיקה הנייטרלית המנטלית והן הבדיקה הנייטרלית לוגית צריכות לכלול לפחות מדדי תפקוד קוגניטיבי בסיסי, קשב, תפקוד אקזקוטיבי, זכרון, שפה, ותפקוד ויזואל-מוחרי וויזואל-טקסטורקטיבי לפי בדיקות מקובלות. דאי להתרשם גם ממהלך השינויים-התקדמות, שיפור או פלוקואציות, כאשר הללו מצביעים על אטיולוגיות שונות ומכוונים לטיפול שונה. יש לציין שכלי כטון MMSE אינו כלי מתאים לקביעת היירידה הקוגניטיבית בשל כך שאינו מכסה תפקודים חשובים כטון התפקוד האקזקוטיבי, ובשל השפעה בולטת של משתנים רבים כטון גיל, השכלה, מקצוע ועוד, על הגדרת נקודת ה-cut-off לשינוי מהערמה ועל השפעת ה"תקרה" (ceiling effect).

לעומת זאת, ה-MOCA, Montreal Cognitive Assessment, פותח בשנים האחרונות ככלי סריקה עם רגישות וספציפיות גבוהות ל-MCI.

(ג) שימור תפקודי ה-ADL - קריטריון זה נבדק על פי האנמנה התפקודית המפורטת והינו קריטי להערכת העדר דמנציה. זאת מכיון שבהגדרה, דמנציה מחייבת ירידה קוגניטיבית המפריעה בתפקוד יומיומי - חברתי ומקצועי. יש לציין כי האנמנה התפקודית רגישה ביותר לזיהוי שינוי intra-personal, שהוא השינוי הקריטי בהערכת התפתחות MCI. זאת-בניגוד

לבדיקה הנייטרלית לוגית אשר עלולה להחטיא את השינוי האינדיבידואלי בהיותה מעצם טבעה מבוססת על השוואה לממוצע הגיל. הנסיח הקליני והממצאים המחקריים מראים כי בניגוד לעולה מהגדרת MCI הדורשת תפקוד ADL תקין - קיימת בכל זאת ירידה תפקודית. למעשה הרבר אינו מפתיע כיון שאין לצפות כי תתקיים ירידה קוגניטיבית ולו קלה, אשר לא יתלווה אליה חסר תפקודי כלשהו. השאלה אם כך היא כיצד להבדיל בין החסר התפקודי ב-MCI לעומת זה של הדמנציה הקלה (כיון שכאשר הדמנציה קשה - החסר התפקודי בולט וברור). מן הספרות עולה, כי ב-MCI קיימת פגיעה ביכולות ברמת high-order complex (כטון הגדרת קונצפטס כלכליים, החלטה על השקעה פיננסית, איסוף מלא של נתונים לעריכת חשבון) לעומת דמנציה קלה שבה הפגיעה היא ברמת high-order instrumental complex (כטון ביצוע קניות עצמאי). רמת פעילות ה-high-order complex דורשת הגדרה מלאה של כל פרטי האירוע בו משתתף החולה, וההקשרים הקונצפטואליים והתוצאות האפשריות הקשורות בהם. רמת ה-high-order instrumental, למרות היותה נראית משקפת רמה קוגניטיבית תקינה, קשורה למעשה באספקטים אוטומטיים יותר של פעילות מורכבת. (להשוואה - ברמנציה ביונית - קשה - הפגיעה היא ברמת body ADL ואילו במצב קוגניטיבי תקין לא קיימת פגיעה כלל).

בין הכלים להערכת השינוי התפקודי ניתן להזכיר את - Global Deterioration Scale, ה-Blessed Dementia Scale, וה-CDR (Clinical Dementia Rating). האחרון התקבל ככלי בעל תקפות להערכת MCI. כלי זה מסייע בהערכת יכולות תפקוד יומיומי המשקפות את השינוי הקוגניטיבי. יכולות אלו כוללות זכרון, אוריינטציה, שיפוט ופתרון בעיות, פעילויות בקהילה, תחביבים ופעילויות בית ושמידה על הופעה אישית. לכל תפקוד ניתן ציון. ציון משוקלל של 0.5 מכון לקיום MCI (0- מצב תקין, 3-1 דמנציה).

יש לציין כי בכל מקרה ההגדרה של MCI הינה קלינית, ונקבעת על פי השיפוט הקליני וההתרשמות הישירה של הרופא המטפל. כאמור, ישנה חשיבות רבה להבדלת תסמונת ה-MCI ממצבים כטון דכאון, עייפות, מצב בלבולי תת חרף, הפרעת שמיעה ועוד.

מה הטיפול הספציפי של ה-MCI - מבין הטיפוסים שהוזכרו לעיל (aMCI, snmMCI, mdMCI-na) חשיבות הגדרת טיפוסים אלו היא בכך שהם מהווים אינדיקציה לאטיולוגיה אחרת (במקרה של חסר בולט וקשה באחד או בכמה מהתחומים הקוגניטיביים) וכן לאטיולוגיה שבבסיס ה-MCI עצמו.

מה האטיולוגיה של ה-MCI - כאן יש צורך בהיזהר בסיס דגריטיבי לעומת לא-דגריטיבי של התסמונת על מנת לא להזניח כל אפשרות טיפולית. זאת בשל אפשרות שמדובר ב-MCI כפרודרומה לדמנציה לא-ניונית. הדבר מחייב תשומת לב לקצב התפתחות

ה-MCI, ולואראביליות הקלינית כלל הפרופיל של החסר הקוגניטיבי (מידת מעורבות מערכת זכרון וקשב ספציפיות-זכרון אפיוזי, recollection לעומת recognition, זכרון אינטנציונלי לעומת אוטומטי, זכרון עבודה ועוד), הפרופיל הנירופסיכיאטרי שכיחות הפרעות אלו ב-MCI-35%-59%, והן סללות בעיקר דכאון ודכאון-חרדתי, אפתיה, אידיטביליות ואגיטציה, אפשרות תחלואה גלוית (co-morbidity) ניירולוגית (ממצאים אקסטרופיזיולוגיים, ממצאים מוקדיים ועוד), סיסטמית (מצבים או ממצאים הקשורים למחלות עם פוטנציאל פגיעה מוחית).

הדמיה

הממצא העיקרי ב-MRI סטרוקטורלי הינו אטרופיה של הקורטקס האנטוריאלי וההיפוקמפוס, איזורים המעורבים בתפקוד הזכרון, בדרגת ביניים בין זקנה ללא MCI לבין AD. כמו כן נמצא שינוי בסכי החומר הלבן בפאראדיפוקמפוס - המרמז על ניתוק ההיפוקמפוס מאינפורמציה קורטיקלית כחלק מגורמי הפרעת הזכרון. בהתייחסות לטיפוסי ה-MCI, גם ה-aMCI וגם ה-md MCI מראים איבוד נפח טמפורלי מדיאלי וקורטיקלי, אך ה-aMCI מראה איבוד טמפורלי מדיאלי רב יותר וקורטיקלי נמוך יותר מזה-mdMCI.

בדיקות הדמיה פונקציונלית של המוח (SPECT FDG-PET), מראות היפופרפוזיה באזור הפאראדיפוקמפוס וה-posterior cingulated השילוב בין שתי השיטות הנ"ל מאפשר תמיכה באבחנת MCI ברמת דיוק של לפחות 85%. בשנים האחרונות נחקר השימוש בהדמיה מולקולרית ב-PET בה משתמשים בליגנדים המתקשרים למולקולות פתולוגיות כגון העמילואיד, על מנת להעריך אפשרות של קיום AD בשלב ה-MCI, דבר שיאפשר - מעבר לאבחנה - גם הכוונה מאמצים מחקרניים אודות הפתוגנזה והטיפול במחלה.

בשימוש בליגנר 11C Pittsburgh Compound B (PiB). חלק משמעותי מחולי aMCI הראו קשירה קורטיקלית של PiB יותר מקבוצה נורמלית אך פחות מחולי AD. ליגנר אחר - FDDNP, הנקשר לאלמנטים נייריטיים ב-plaques וב-tangles נמצא רגיש יותר אך פחות ספציפי ל-MCI.

טכניקות נוספות (Diffusion tensor imaging, proton magnetic resonance spectroscopy), נמצאות בשלבי הערכה ראשוניים המרמזים על ערכן בדיאגנוסטיקה השוטפת של MCI.

מהלך הזמן בין הופעת תופעות הזכרון הראשונות עד להופעת דמנציה במחלה כמו AD הינו כ-3-6 שנים. קיים דיווח הקובע כי תקופה זו עלולה להמשך אף 9 שנים. דבר זה הינו בעל חשיבות בעת האבחנה כיון שמשך קצר של מהלך ה-MCI מכון להפרעה אחרת מ-AD.

מספר פרדיקטורים להתפתחות דמנציה וזהו עד היום

בקרב חולי MCI-ביניהם:

- חומרה גבוהה יותר של הפרעת הזכרון
- טיפוס ה-aMCI-md
- דכאון
- נשאות - ApoE4 (Apolipoprotein E4)
- ביזומקרים ב-CSF - רמה גבוהה של חלבון tau (total) ו-1 phosphorylated amyloid beta 1-42, המעורבים בפתוגנזה AD.
- ממצאי MRI - אטרופיה טמפורלית מדיאלית ב-MRI סטרוקטורלי (ולומטרי וסוביקטיבי) ואיבוד דו צדדי קורטיקלי נרחב יחסית בפיוור הקורטקס הטמפורלי מדיאלי ותחתון, קורטקס האסוציאטיבי הטמפורופריטלי, איזור ה-cingulate הקדמי והאחורי והקורטקס הפרונטלי ב-Voxel Based Morphometry (הערכה ממוחשבת של איבוד חומר אפור בכל המוח).

פתולוגיה

עבודות מהשנים האחרונות הראו כי רוב חולי MCI שהגיעו לבדיקה פתולוגית בשלב ה-MCI קיימת פתולוגיה AD (כגון neuritic plaques) ברמה כלשהי. בתוצאות מה-Religious Order Study נמצא כי יותר ממחצית בבדיקת ה-MCI מלאו את קריטריוני ה-NIA-Reagan להגדרת AD. בחולים אלו נמצאו פתולוגיות נוספות כגון פתולוגיה וסקולרית ב-35%, Lewy body dementia - כ-15% ופתולוגיות נוספות. בחולי aMCI אשר הגיעו לניתוח פתולוגית לאחר שפיתחו דמנציה נמצא כי למעלה מ-25% לא התאימו הממצאים לקריטריוני פתולוגיה AD, ב-33% נמצאו מצבים אחרים הנדרמים לדמנציה ו-40% נמצאו מצבי תחלואה נוספים שתרמו להתפתחות הדמנציה. העולה מתוכם אלו הוא כי MCI אינו זהה ל-AD, ועלול להגרם ע"י מחלה ניונית או לא ניונית אחרת. ההמלצה המקובלת לכן היא כי במקרה שלא זוהה גורם אטיולוגי ספציפי ל-MCI - לא לקבוע באופן מוחלט את האטיולוגיה עד לשלב הופעת הדמנציה.

הערכה

הערכת חולה המוגדר קלינית כסובל מ-MCI דומה בעיקרה להערכת חולה עם דמנציה וסללת איסוף נתוני עבר רפואי מפורטים ובדיקה ניירולוגית וכללית וכן בדיקה פסיכיאטרית במידת הצורך.

בדיקות העזר סללות-כבסיס-ש"ד, ספירה, ביוכימיה, תפקודי בלוטת התריס, ויטמין B12, חומצה פולית, ובדיקת שתן כללית. בדיקות נוספות לפי הצורך - סלל הדמיה מוחית, EEG, הערכת תפקוד ניירוסקולרי (דופלקס עורקי הצוואר, תפקוד קרדיאלי, הולטר לחץ דם, שלילת אורטוסטטיס) וצלום החזה. בדיקות נוספות תתבצענה לפי העולה מנתונים אלו.

התשובה לשאלה האם יש לבצע סריקה ברפואה הראשונית להערכת קיום MCI תלויה בתשובה לשאלה האם יש לבצע סריקה כוז בחולי דמנציה.

בהעדר תשובה evidence based - נראה כי קיימת חשיבות לפחות לחשומות לב להופעת MCI בחולה המוכר ולמאמץ זהיר גורם האפשרי כגורם לתסמונת.

טיפול

נסיונות טיפול תרופתי עד כה לא הראו הצלחה במניעת או עיכוב התפתחות דמנציה בכלל ו-AD בפרט - בחולי MCI. נסיונות אלו כללו אנטיאוקסידנטים כולל Ginkgo Biloba, selegiline וויטמין E. בנסיונות קליניים randomized תכשירים הסללים מעכבי סלין אסטראז (donepezil, rivastigmine, galantamine) אנטיאוקסידנט (ויטמין E), טוגי דלקת (piracetam) לא הצליחו ותכשירים נאטרופיים (אסטראז) (piracetam) לא הצליחו למנוע מעבר לדמנציה. במחקר ה-ADCS (Alzheimer's Disease Cooperative, Study), אשר נמשך 36 חודשים, נצפה אפקט חולי של donepezil אחרי שנה בעיקר בחולי MCI הנשאים לפחות אלו אחד של ApoE4, אך השפעה זו נעלמה בהמשך המחקר. יש לציין שאפקט ApoE4 לא סוכס כאפקט ברור בניסוי זה ולא נצפה בנסיון עם מעכב סלין אסטראז אחר - galantamine. במטא-אנליזה שהתפרסמה לאחרונה מודגש כי אין קשר משמעותי בין הטיפול במעכבי סלין אסטראז לעיכוב AD או דמנציה. יש לציין כי קיימת אפשרות לתופעות לוואי סלל תמותה (כפי שנצפה בנסוי ה-galantamine). לכן הטיפול במעכבי סלין אסטראז הינו אופציונלי לפי שיפוט הרופא ולאחר דיון עם החולה. לאחרונה דווח על השפעה חיובית של nilvadipine ושל מלטונין בחולי MCI, אפקט אותו יש לאשר בניסויים נוספים.

הטיפול היום כולל טיפול בתופעות ניירופסיכיאטריות גלוות כגון דכאון, בעודם סיכון וסקולריים, בהפרעות מקבילות כגון היפותירואידים. מחקרים אחרים מצביעים על השפעה חיובית של התאמה תזונתית, פעילות פיזית (כגון הליכה), פעילות חברתית ואימון קוגניטיבי להאטה ולמניעת התקדמות MCI.

סיכום

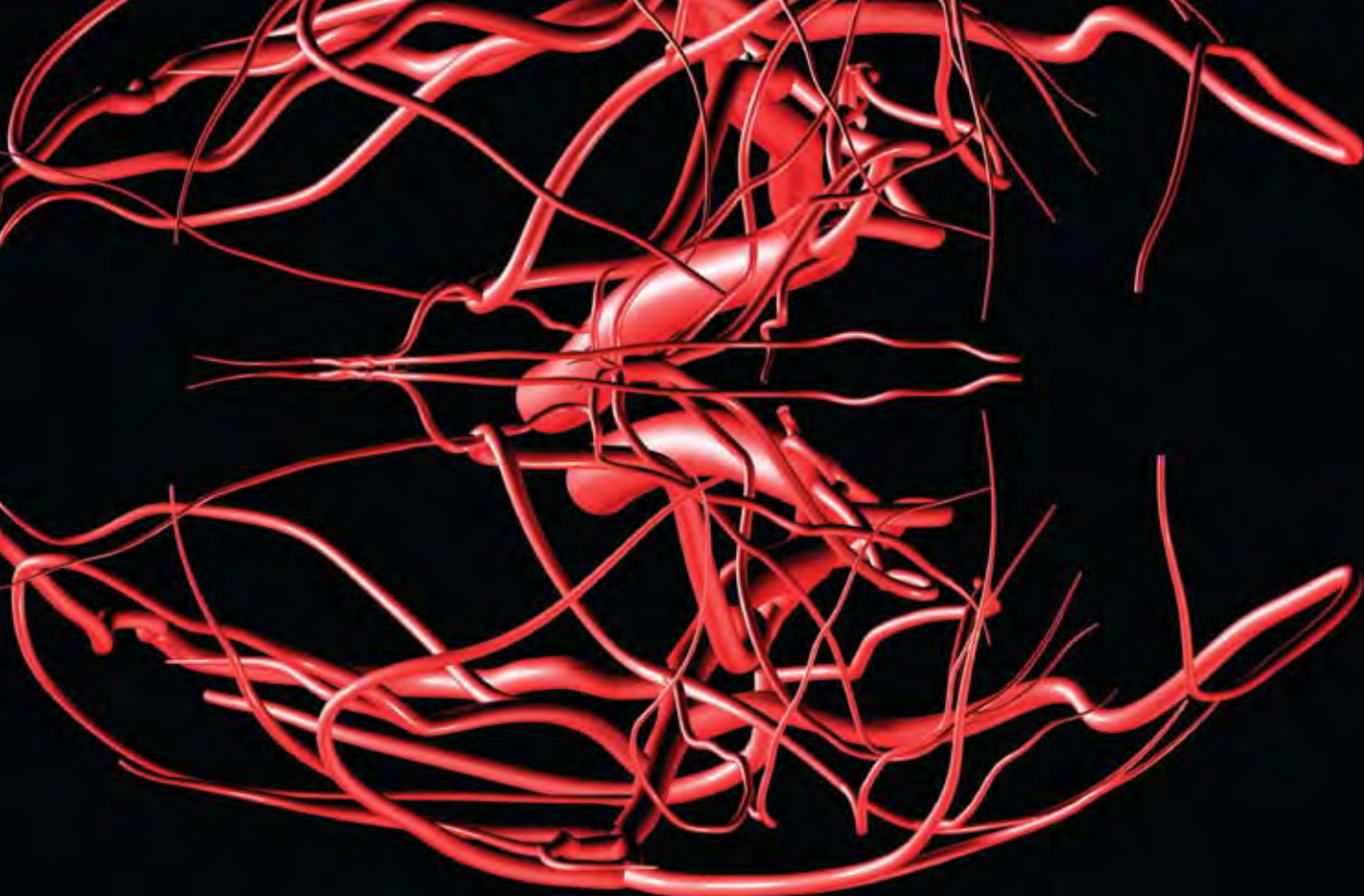
MCI הינו מצב קליני המהווה בחלק גדול מהחולים שלב מוקדם של דמנציה ומעיד על סיכון גבוה להתפתחות תסמונת זו. האבחנה היא קלינית ומבוססת על הערכת השינוי של התפקוד הקוגניטיבי מתפקוד תקין בהעדר דמנציה. זהו MCI מחייב הערכה אטיולוגית לזיהוי גורם בר - טיפול ולמאמץ מניעת המשך התדרדרות החסר הקוגניטיבי - תפקודי.

ד"ר אלי ורטמן, המרפאה לניירולוגיה,

מגדל המאה, שירותי בריאות כללית מחוז

ת"א-יפו, מרפאות "מרחב" לשינויי זיכרון,

התנהגות ותפקוד



תרומבוזה של הסינוסים הורידיים במוח

אורז ואסקולרי ורידי באנשים צעירים - גישה המטולוגית

ד"ר אשר וינדר

אירוע ואסקולרי מוחי היא אבחנה נפוצה בקרב אנשים מבוגרים ובמיוחד בקיום גורמי סיכון כמו סוכרת או יתר לחץ דם. אבל, ישנם גם אירועים מוחיים ואסקולריים שונים לחלוטין. אירועים שדווקא צעירים לוקים בהם ואינם קשורים למערכת של עורקי המוח. תרומבוזה (פקקת) של הוורידים והסינוסים (גתות) של המוח, CVST (cerebra venous sinus thrombosis), היא הפרעה ייחודית שמופיעה לרוב בילדים ובאנשים צעירים. ההארעות השנתית היא 3-4 למיליון ומבין המבוגרים רוב המקרים מתרחשים בנשים. מתי צריך לחשוד? איך לאבחן? האם צריך לטפל בכל המקרים? בנוגדי קרישה? לכמה זמן צריך לתת טיפול? האם צריך לבדוק גורמי סיכון? שאלות אלו ועוד ידונו בסקירה. המנגנון, ולכן גם ההתבטאות, של תהליך תרומבוטי

בווריד המוח שונה מאלה של ורידי הגפיים. חסימה של ורידי המוח גורמת לבצקת מקומית ולנזק איסכמי. מעבר לכך, מתפתח גם יתר לחץ תוך מוחי. תהליך תרומבוטי בסינוסים מפריע לספיגה של נוזל המוח ולכן עולה הלחץ התוך גולגולתי. עליית לחץ זו לא מלווה בהרחבת חורי המוח ובהתפתחות הידרוצפלוס. כחמישית מהחולים יסבלו רק מסימפטומים של לחץ תוך מוחי מוגבר, ללא עדות אחרת לתרומבוזה של ורידי המוח.

כאב ראש קשה

הסימן השכיח ביותר בהתרחש תהליך תרומבוטי של הסינוסים או הוורידים, הוא כאב ראש קשה. בדרך כלל הכאב הולך ומתגבר במהלך ימים ספורים, אך גם יכול להופיע באופן פתאומי ולחקות כאב ראש הנגרם בעקבות דמם תת-עכבישי (סב ארכנואידלי).

לכמחצית מהחולים יהיו סימנים נוירולוגיים כגון חולשת צד או אפזיה. באופן נדיר יתכנו סימנים הנגרמים בעקבות נזק של המיספרה אחת וכעבור מספר ימים - המיספרה שנייה בעקבות נגעים קורטיקליים משני הצדדים כאשר הסינוס הסגילי העליון שעבר תרומבוזה. התהליך התרומבוטי עשוי לגרום להתקפי כיפיון, עד כדי סטטוס אפילפטיקוס, לשינויים התנהגותיים כגון דליריום בעקבות פגיעה בתלמוס, לאיבוד הכרה ואפילו להרניאציה מוחית ולמוות. מרווח ש-8% מהחולים הסובלים מתרומבוזה של הסינוסים מתים. חולים שבהם מתפתחת רק עלייה בלחץ תוך גולגולתי יכולים לסבול מכפל ראיה בגלל מעורבות העצב השישי. סימפטומים עיניים ניתן לראות גם בתהליך זיהומי תרומבוטי של הסינוסים הקוורנזיים בהם החולים יסבלו, בנוסף לכאב ראש, מחום סיסטמי ומסימפטומים עיניים

כגון בצקת בארובות העיניים, בצקת של הלחמית, בלט עיין ושיתוק תנועות העיניים.

האבחנה היא תמיד רנטגנית. MRI היא השיטה הרגישה ביותר, במיוחד בשילוב עם MRV (magnetic resonance venography). בדיקת CT יכולה לשלול ממצאים אחרים ולהדגים קיום אוטמים ורידיים, אך ב-25%-30% הבדיקה לא תגלה הפרעה. CTV (CT venography) היא בדיקה חדשה יותר להדגמת הסינוסים שמעלה את הרגישות ל-95%. במידה ולא מושגת אבחנה ב-MRI וב-CTV ניתן לבצע אנגיוגרפיה, אשר יעילה במיוחד במקרים הלא שכיחים של קיום תרומבוז של ורידי המוח ללא תרומבוז של הסינוסים.

מתי נחשוד באבחנה? האם כל כאב ראש קשה צריך להיבדק בחשד לסינוס תרומבוז? האבחנה אינה פשוטה ומדויקת שהזמן הממוצע מתחילת הסימפטומים ועד האבחנה הוא 7 ימים. החשד צריך להיות משמעותי יותר בגיל צעיר ובאנשים בגיל הביניים הסובלים מכאב ראש לא שגרתי שהחל לאחרונה או מסימפטומים דמויי שבץ מוח, אך ללא גורמי הסיכון הואסקולריים השכיחים. החשד גובר בחולים שבעקבות כאבי ראש עברו בירור ראשוני ונמצא יתר לחץ תוך מוחי או שבבדיקת CT נמצאו אוטמים המורגיים.

כ-85% מכלל המקרים ניתן למצוא סיבה לתהליך התרומבטי (ראה פרוט בטבלה 1). קיימות סיבות של חבלה לסינוסים כמו לדוגמה אחרי פגיעת ראש, או בעקבות ניתוח נירוכירורגי או צנתור של הווריד היגולרי. גם ניקור מוחני יכול לגרום לתהליך תרומבטי ורידי. האבחנה המבדלת בין כאב ראש שנגרם בעקבות הניקור לבין כאב ראש עקב התהליך התרומבטי הוא קשה. לרוב, בניגוד לכאב עקב תהליך תרומבטי, כאבי ראש בעקבות ניקור מוקלים בשינוי תנוחה וחולפים לאחר ימים ספורים. זיהומים הם סיבה שכיחה לתרומבוז של הסינוסים בעיקר בילדים. דלקת האוזן ומסטואידיטיס יכולים לגרום לתהליך תרומבטי בסינוסים הסמוכים (סיגמואיד וטרנסוסרס). זיהומים, לעיתים פשוטים ושכיחים, של מערות האף, של ארובות העיניים או של הפנים יכולים לגרום לתרומבוז של הסינוס הקוורנטי. בילדים ובעיקר בילודים גם זיהום סיסטמי יכול להביא לתרומבוז של הסינוסים במוח. מצבים נוספים כגון מחלות מיאלופרוליפרטיביות ומחלות דלקתיות סיסטמיות נמצאו גם הן קשורות לתהליך. חשוב לזכור שמצב של התייבשות עלול להביא לתהליך של תרומבוז בסינוסים, בפרט בילדים, אך קיים גם במבוגרים (ראה תאור מקרה הקשור לתמונה 1).

בקרב אנשים צעירים כ-75% היו נשים. ממצא זה הביא לחיפוש האם יש קשר בין הריון או טיפול הורמונלי לבין תרומבוז של הסינוסים הוורדיים.

במטאנליזה נמצא ששימוש בהורמונים למניעת הריון הוא בעל סיכון יחסי של פי 6 להתפתחות תרומבוז. נבדקו גם גורמי מעבדה לתרומבופיליה. הגורם הגנטי השכיח ביותר באוכלוסיה המערבית, מצב הטרוזיגוטי ל-Factor V Leiden, נמצא בעל סיכון יחסי של 3.4. לעומת זאת, מצב הטרוזיגוטי למוטציה של פקטור G20 210A (mutation II (prothrombin) נמצא גורם לסיכון יחסי של 9.3. התמונה הייתה פחות חד משמעית לגבי הפרעות תרומבופיליות כמו חסר בפרוטאין C או S או חסר ב-antithrombin, ולגבי קיום antiphospholipid (antibodies). רמות מוגברות של הומוציסטאין נמצאו גם הן כגורם סיכון, אולם לאחרונה הועלו תהיות לגבי מהות הקשר בין רמות הומוציסטאין לבין תהליכים תרומבטיים ורידיים או עורקים באופן כללי.

גורמי סיכון

שילוב של מספר גורמי סיכון הוא קרוב לוודאי משמעותי יותר. כך נמצא שנטייה של טיפול הורמונלי למניעת הריון בשילוב עם מוטציה של פרוטומבין הוא גורם בעל סיכון יחסי לתרומבוז בשיעור של פי 79! בקיום Factor V Leiden הסיכון הוא פי 30.

האם יש גורמי סיכון יחודיים לתרומבוז של הסינוסים הוורדיים במוח? האם יש הבדל בינם לבין גורמי סיכון לתרומבוז ורידיים בגפיים? בהחלט קיים שוני. המוטציה של פקטור II (פרותרומבין) שכיחה יותר באופן ברור בחולים עם CVST לעומת DVT בגפיים. לעומת זאת, המוטציה של פקטור V נמצאה שכיחה יותר ב-DVT של הגפיים. לא נמצאה שכיחות יתר של נוגדנים אנטיפוספוליפידים ב-CVST לעומת היותם גורם סיכון ברור בתרומבוז ורידי שגרתי. מה הגורם להבדלים האלו? מדוע המוטציה בפרותרומבין הגורמת לעלייה ברמת הפקטור היא גורם סיכון דווקא ל-CVST? מדוע שימוש בגלולות למניעת הריון גורם יותר ל-CVST? התשובות לכך לא ידועות.

האם צריך לבדוק לכל החולים קיום תרומבופיליה? אין לכך תשובה מבוססת. מקובל לבצע בירור לחולים צעירים הסובלים מאירועים תרומבטיים ורידיים באתרים לא שגרתיים, כגון ורידי המוח. האם יש לקיים גורם תרומבופילי השפעה על הטיפול? לגבי DVT ברגליים, קיום המוטציה של Factor V Leiden לא מצביעה על שכיחות מוגברת של אירוע תרומבטי חוזר, ולכן לא משפיעה על הטיפול.

האם צריך לטפל? האם מתן נוגדי קרישה הוא מספיק בטוח לאור זאת ש-40% מהאוטמים הוורדיים הם המורגיים (לפני תחילת טיפול)? האם המטרות של הטיפול, לעצור את התהליך התרומבטי, למנוע את סיבוכיו ולמנוע תסחיף

ריאתי, מושגות על ידי טיפול נוגד קרישה? הסוגייה נבדקה בשלושה מחקרים בהם הודגמה נטייה לטובת תועלת של טיפול ללא החמרה באוטמים המורגיים. אולם, מספר החולים שנבדקו במחקרים היה נמוך והמחקרים לקו בבעיות מתודולוגיות.

לאחרונה התפרסמו הנחיות ACCP (American College of Chest Physicians) אשר בהן מומלץ על טיפול בהפרין (רגיל או נמוך מולקולרי) באירוע חריף גם בנוכחות אוטם המורג. הטיפול צריך להמשיך בנוגדי קרישה מסוג קומדין למשך 3-6 חודשים ועד ל-12 חודשים עם התאמה של INR (International Normalized Ratio) ל-2.5-2.0. ההמלצות אלו של ACCP הן ברמה של 1B, כלומר, המלצה איתנה המבוססת על מחקרים באיכות לא מספקת.

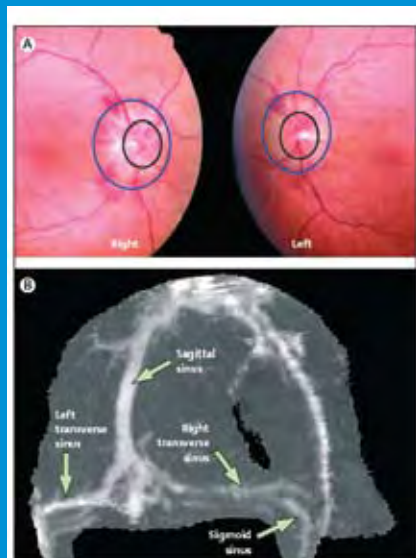
מתוארים בספרות הרפואית יותר מ-100 מקרים של מתן טיפול תרומבולטי שנועד לפרק את הקריש (בניגוד להפרין שמונע המשך היווצרות קריש). כמו כן ישנם נסיונות לפרוק הקריש באמצעים מכניים. קרוב לוודאי שיש לשמור אמצעים אלה למקרים בעלי פרוגנוזה חמורה במיוחד, ולבצעם במרכזים רפואיים בעלי מיומנות למתן טיפול תרומבולטי מקומי.

רוב המקרים מטופלים באופן אקוטי בהפרין נמוך מולקולרי או בהפרין רגיל במינון מלא. בילדים ובמיוחד בתקופה הפר-נטלית רוב המקרים הם סיבוכים של זיהומים, ולכן הטיפול השכיח הוא טיפול אנטיביוטי.

לכמה זמן יש לתת טיפול נוגד קרישה פומי? האם יש מקום לבצע הדמיה חוזרת? האם יש להמשיך טיפול נוגד קרישה באם אין סילוק מלא של הקריש מהסינוס? השאלה המרכזית היא האם יש בידנו כלים אפקטיביים לדעת מה הסיכון לחזרה של האירוע התרומבטי? בחוסר מידע ספציפי לגבי CVST, סביר לנקוט במדיניות דומה לזו של DVT בגפיים. במידה שהאירוע נגרם באופן ברור בעקבות טראומה או ניתוח או גורם אחר שחלף, ניתן להסתפק בטיפול של 3-6 חודשים. במידה והגורם הוא בעל עוצמה חלשה יותר, כגון הפרעה תרומבופילית או שימוש בגלולות, יש מקום לשקול טיפול ממושך יותר של 6-12 חודשים. במידה והגורם שהביא לתהליך התרומבטי ממשיך להיות קיים, כגון מחלת סרטן, יש לשקול המשך הטיפול כל עוד הגורם פעיל. חוסר היעילות קריש בווריד ברגל למרות טיפול, מצביע על סיכון מוגבר לחזרה של DVT אקוטי. גם רמה גבוהה של D-Dimer, תוצר פרוק של פיברין, לאחר הפסקת טיפול נוגד קרישה, מנבאת סיכון גבוה יותר לחזרת התרומבוז. מדרים אלה לא נבדקו ב-CVST ולכן קשה להשתמש בהם להחלטה על משך הטיפול.

Cerebral venous sinus thrombosis (A) Papilloedema: the outer circle shows the extent of swelling, and the inner circle indicates the typical margins of a healthy optic disc. (B) CT with venography, showing a filling defect in the sigmoid and right transverse sinuses.

Zia I Carrim, Jane MacPhillimy, Ravi Jampana. 4-week headache after 60 pints of beer. Lancet 2007; 370: 1188.



טבלה 1. סיבות וגורמי סיכון לתרומבוז של הסינוסים הוורדיים במוח

(Stam J. N Engl J Med 2005;352:1791-8 (מתוך

Genetic prothrombotic conditions

Antithrombin deficiency⁵

Protein C and protein S deficiency⁸⁻⁸

Factor V Leiden mutation⁹⁻¹¹

Prothrombin mutation (the substitution of A for G at position 20210)^{9,11,12}

Homocysteinemia caused by gene mutations in methylenetetrahydrofolate reductase^{13,14}

Acquired prothrombotic states

Nephrotic syndrome

Antiphospholipid antibodies^{7,15}

Homocysteinemia¹⁴

Pregnancy^{16,17}

Puerperium¹⁷

Infections

Otitis, mastoiditis, sinusitis⁶

Meningitis

Systemic infectious disease⁶

Inflammatory disease

Systemic lupus erythematosus¹⁸

Wegener's granulomatosis¹⁹

Sarcoidosis

Inflammatory bowel disease

Behçet's syndrome^{19,20}

Hematologic conditions

Polycythemia, primary and secondary

Thrombocythemia

Leukemia²¹

Anemia, including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria²²

Drugs

Oral contraceptives^{9,23}

Asparaginase^{9,21}

Mechanical causes, trauma

Head injury²⁴

Injury to sinuses or jugular vein, jugular catheterization

Neurosurgical procedures

Lumbar puncture²⁵

Miscellaneous

Dehydration, especially in children⁶

Cancer^{1,6}

לסיכום

תרומבוז של הסינוסים הוורדיים במוח, CVST, היא מצב לא שכיח המופיע במיוחד בילדים ואנשים צעירים ומתבטא בעיקר בכאבי ראש עזים או בממצאים נירולוגיים מוקדיים. בידור ראשוני יכול להצביע על עלייה בלחץ תוך גולגולתי ועל אוטמים וורדיים. אבל, האבחנה צריכה להיעשות על סמך בדיקת MRI או CTV. התהליך התרומבטי יכול להתרחש בעקבות דברים פשוטים כמו התייבשות או בעקבות תהליכים כמו חבלה, ניתוח וניקור מותני. בילדים, שכיח שהתהליך התרומבטי

הטיפול נוגד הקרישה הוא מ-3 ועד 12 חודשים. המודעות לתופעה היא נרדף מרכזי מכיוון ש-CVST מופיעה באנשים צעירים, מכיוון שהתופעה כרוכה בתמותה ומכיוון שיש טיפול יעיל.

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

ד"ר אשר וינדר, מנהל יחידה לקרישה,

מרכז רפואי וולפסון, חולון

דוא"ל: winder@wolfson.health.gov.il

נוצר בגלל תהליך זיהומי ממוקד או כללי. בקרב מבוגרים התופעה שכיחה יותר אצל נשים במיוחד בגלל שימוש בתרופות הורמונליות למניעת הריון. כמו כן, יש שכיחות יתר של הפרעה תרומבופילית מסוג מוטציה לפרותרומבין. הסיבה לשכיחות גורמי סיכון אלו בתהליך תרומבטי של ורידי המוח בהשוואה לתרומבוזות ורידיות בגפיים אינה ידועה. טיפול אנטיביוטי צריך להינתן במידה והסיבה היא תהליך זיהומי. טיפול נוגד קרישה, בהפרין ואחר כך בתרופה כגון קומדין, צריכה להינתן למרות שהאוטם הוורדי הוא המודג במקרים רבים. משך

מתי להפסיק טיפול תרופתי בנוגדי כפיון בחולה מאוזן?

להפסקת הטיפול בנוגדי כפיון יתרונות ברורים, אך אי נטילת התרופות כרוכה גם בסיכון להישנות התקפים

ד"ר אילן בלט

מ בין החולים המאובחנים לראשונה כלוקים באפילפסיה, רובם (למעלה-60%), מצליחים להגיע להפוגה ממושכת של ההתקפים תוך נטילת טיפול בתרופה נוגדת כפיון (נ"כ).

מחקרם של קוואן וברודי (Kwan & Brodie) מצוטט לעיתים תכופות בנושא הפרוגנוזה בחולי כפיון שאובחנו לראשונה¹, ולפי 47% מהמטופלים ישיגו הפוגה בת שנתיים לפחות מהתקפים עם התרופה הראשונה בה ישתמשו כמונותרפיה; 14% נוספים ישיגו הפוגה בעזרת תרופה נ"כ חלופית, שנייה, כמונותרפיה. שלושה אחוזים נוספים יגיעו להפוגה בת שנתיים עם צירוף של שתי תרופות נ"כ. יחד עם זאת, לא ניתן לנבא באופן החלטי מי מהמטופלים אשר חופשי מהתקפים במשך שנתיים עם טיפול תרופתי, יצליח להישאר חופשי מהתקפים אפילפטיים גם אם יפסיק את הטיפול התרופתי. השאלה האם להמשיך את הטיפול ב-נ"כ או להפסיקו (ומתי להפסיקו) בחולים שהשיגו הפוגה ממושכת, ממשיכה להיות שנויה במחלוקת.

היתרונות בהפסקת טיפול תרופתי הגם ברורים: הורדת המעמסה הכרוכה בנטילת תרופות נ"כ, על כל המשמעותיות של מעמסה זו. בראש ובראשונה מדובר בהורדת נטל תופעות הלוואי של התרופות. במחקר שנערך לאחרונה במספר מרכזים בארץ² נמצא, כי לתופעות הלוואי התרופתיות השפעה חשובה על הורדת איכות החיים של חולי אפילפסיה מאוזנים-היטב, וזאת אם הם אינם מתלוננים באופן ספונטני על קיומן של תופעות לוואי. פרט לתופעות הלוואי, נטל לקיחת התרופות מתבטא גם באי-נוחות בחיי היומיום ובהוצאה כספית.

מעבר לנטל הכרוך בתרופה עצמה, הפסקת הטיפול נתפסת ע"י המטופלים גם כהסרת הסטיגמה של היותם חולי אפילפסיה. כל עוד הם נוטלים תרופה נ"כ חשים המטופלים כ"חולים" גם אם הם מאוזנים היטב וחופשיים מהתקפים. הפסקת הטיפול התרופתי מאפשרת להם לחוש כי אינם חולים עוד במחלה.



סיכונים

יחד עם זאת אין להקל ראש בסיכונים הרובצים לפתחם של מטופלים, שלאחר הפסקת טיפול חורים שוב התקפים אפילפטיים: הישנות ההתקפים עלולה להביא לאובדן מקום עבודה, תהליית רישיון הנהיגה אשר הושג במאמץ רב, וסיכון לחבלה גופנית בזמן התקף. קיים גם סיכון שהישנות ההתקפים תתבטא כ-status epilepticus על כל הסיכונים הטמונים בו, אך סיכון זה הנו ככל הנראה זעום.³

בנוסף, יש לקחת בחשבון את הסיכון שהחזרת הטיפול התרופתי לא תביא לאיזון המקווה ולחזרת החופש מהתקפים. בנושא זה נערכה סקירת ספרות של 14 מחקרים תצפיתיים על מטופלים שהפסיקו את הטיפול התרופתי, ואשר נאלצו לחדש את נטילת התרופה לאחר שחוו הישנות התקפים ללא טיפול.⁴ נמצא, ש-80% במוצע השיגו איזון מחדש של ההתקפים לאחר שנתיים, ואצל הנותרים חידוש הטיפול התרופתי לא הביא לחופש מהתקפים. גורמי הסיכון לאי-השגת חופש מחדש מהתקפים היו: אטיולוגיה תסמינית (symptomatic etiology) של המחלה הכפיונית; התקפים ממקור מוקד; וקיום הפרעה קוגניטיבית. גם בקרב המטופלים שהשיגו לבסוף שוב חופש מהתקפים, הדבר לא היה מיידי ובחלק מהמקרים לקח זמן ומאמץ.

לאור הסיכונים והסיכונים הקשורים להפסקת טיפול תרופתי, חשוב לדעת מהם הגורמים העשויים לנבא הצלחה או כישלון של הפסקת הטיפול. מחקרים רבים ניסו לבדוק שאלה זו, רובם נערכו בילדים ומיעוטם כללו מבוגרים. הסיכון הכולל להישנות התקפים במחקרים שונים נע בין 10% ל-70%. גורמי הסיכון העיקריים שנמצאו במרבית המחקרים היו קשורים לגיל התחלת המחלה הכפיונית, לאטיולוגיה, לסוג התסמונת האפילפטית וכן למספר סוגי ההתקפים הכפיוניים. מבחינת התסמונת האפילפטית, לאפילפסיה שפירה רולנדית בילדים פרוגנוזה מצוינת בהפסקת הטיפול התרופתי, ולעומתה, למשל, אפילפסיה מיוקלנית של גיל הנעורים (JME) קשורה להישנות התקפים באחוז גבוה מאד של המטופלים אף לאחר תקופה ממושכת של חופש מהתקפים עם טיפול תרופתי.

במחקרם של שנער וחב' משנת 1994³ גיל מעל 12 שנים בתחילת המחלה הכפיונית היה כרוך בסיכון יחסי של 5.1 להישנות התקפים לאחר הפסקת טיפול. גורמי הסיכון האחרים שנמצאו במחקר זה היו: היסטוריה של פרכוסי חום מורכבים (סיכון יחסי של 2.5), היסטוריה משפחתית של כפיון (2.4), פיגור שכלי עם מנת משכל למטה מ-50 (2.1), והאטה בתרשים ה-EEG (1.6).

בניתוח התוצאות של 17 מחקרים שונים⁵ נמצא סיכון יחסי של 1.79 במטופלים שמחלתם החלה

בגיל העשרה (מעל 10 או 12 שנה במחקרים השונים) לעומת אלה שמחלתם החלה בגיל הילדות. בהשוואת מחלה שהחלה בגיל הברגות לעומת גיל הילדות, נמצא סיכון יחסי של 1.34 לאלה שמחלתם החלה בגיל הברגות. אטיולוגיה תסמינית (symptomatic) לעומת אידיופתית נמצאה בסיכון של פי 1.55 להישנות התקפים לאחר הפסקת טיפול. קיום פיגור שכלי היה כרוך בסיכון של פי 1.66 (לפי 5 מחקרים שבדקו פרמטר זה). קיום חסר נירולוגי מוטורי: סיכון יחסי של פי 1.79 (לפי 4 מחקרים שבדקו פרמטר זה). 15 מתוך 17 המחקרים באותה סקירה בדקו האם תרשים EEG לא תקין מהווה גורם סיכון להישנות התקפים; רק 4 מתוכם הראו קשר כזה, אך שקלול תוצאות כל 15 המחקרים עדיין הראה סיכון מוגבר של פי 1.45 (רווח בר סמך 95%: 1.18-1.79). נראה שיש חשיבות גם לסוג ההפרעה ב-EEG, כיוון שחלק מהמחקרים התייחסו ספציפית לפעילות אפילפטופורמית בזמן ההחלטה על הפסקת הטיפול, ואחרים כללו גם הפרעות לא-אפילפטופורמיות ב-EEG.

פרוגנוזה

בין המחקרים שניסו לענות על השאלה מהי הפרוגנוזה הצפויה בהפסקת טיפול ב-נ"כ, בולט המחקר הפרוספקטיבי של מועצת המחקר הרפואי הבריטית (MRC) מתחילת שנות ה-90, שכלל 1013 מטופלים חופשיים מהתקפים. הללו עברו רנדומיזציה, חציים לקבוצה שהמשיכה טיפול תרופתי וחציים להפסקת טיפול הדרגתית. במעקב של שנתיים מאז הרנדומיזציה, 41% ממפסיקי הטיפול חוו הישנות התקפים, לעומת 22% בקבוצת ממשיכי הטיפול. פער זה המשיך להצטמצם במעקב ממושך יותר, ולא הוסבר ע"י אי-היענות לטיפול (non compliance). מחקר זה מדגיש את העובדה, שגם חולים הנמצאים בהפוגה של שנתיים ומעלה וממשיכים בטיפול תרופתי, עלולים לחוות הישנות התקפים, ולכן אין לייחס הישנות התקף בחולה שהפסיק טיפול באופן בלעדי לעובדת הפסקת הטיפול. לנושא גורמי הסיכון, במחקר MRC גורמי הסיכון העיקריים לכישלון הפסקת הטיפול ב-נ"כ היו: התקפים טוניים קלוניים (סיכון יחסי של 3.4), התקפים מוקריים (2.51), התקפים מיוקלניים (1.85), נטילת יותר מתרופה ב-נ"כ אחת (1.79), וכן היסטוריה של התקף שאירע לאחר שהותחל הטיפול התרופתי (1.57).

גורם פרוגנוסטי אחר שנמצא בעל חשיבות במחקר MRC⁶ היה משך תקופת החופש מהתקפים לפני הפסקת הטיפול: הפוגה של למעלה מ-10 שנים נמצאה בעלת סיכון יחסי של 0.27 לעומת הפוגה של שנתיים (כלומר, הפוגה של למעלה מ-10 שנים הייתה בעלת הסיכוי הטוב ביותר

להצלחה); הפוגה של 5-10 שנים: סיכון יחסי של 0.47; והפוגה של 3-5 שנים: סיכון יחסי של 0.67. פרסום אחר של MRC⁷ הציג מודל מורכב (MRC score) להישנות התקפים לאחר הפסקת טיפול, המבוסס על כל הפרמטרים הנ"ל.

האם אכן נודעת חשיבות למשך התקופה של חופש מהתקפים אפילפטיים לגבי סיכויי הצלחת הפסקת הטיפול? בניגוד למחקר MRC, היו גם מחקרים שלא מצאו הבדל בין תקופה של שנתיים ושל 4 שנים.⁸ סקירה שיטתית של Cochrane בשנת 2001⁹ מצאה 7 מחקרי RCT אשר בדקו שאלה זו. התוצאות: הפסקת טיפול ב-נ"כ לאחר הפוגת התקפים של פחות משנתיים כרוכה בסיכון יחסי להישנות של 1.32 בלבד לעומת הפסקת טיפול לאחר הפוגה בת למעלה משנתיים.

שאלה אחרת הנשאלת לעתים קרובות כאשר מחליטים על הפסקה הדרגתית של הטיפול בתרופות ב-נ"כ היא, עד כמה הדרגתי צריך להיות תהליך ההפסקה? מחקרו של טניסון משנת 1994⁸ שנערך באוכלוסיית ילדים, לא מצא הבדל משמעותי בין הפסקת טיפול תוך 6 שבועות לבין תהליך הפסקה ממושך יותר על פני 9 חודשים. סקירה שיטתית של מסד הנתונים של Cochrane בשנת 2006¹⁰ חיפשה מחקרים אשר בדקו את הסיכון בהפסקת טיפול מהירה (עד 3 חודשים) לעומת איטית (מעל 3 חודשים), במבוגרים ובילדים. אותה מחקר RCT (randomized, controlled) אחד בלבד, זה הנוכחי לעיל⁸, שהמתודולוגיה שלו נמצאה חלשה, ומסקנת סקירה זו הייתה שלא ניתן לקבוע מכך הנוחית לגבי הקצב המיטבי של הפסקת הטיפול התרופתי.

לסיכום, הפסקת הטיפול ב-נ"כ כרוכה בסיכון להישנות התקפים אך גם בסיכוי לחופש מתרופות, על תופעות הלוואי שלהן, ולהסרת הסטיגמה של המחלה. יש לקיים דיון מעמיק ומפורט עם כל מטופל אשר חופשי מהתקפים לפחות שנתיים תוך טיפול תרופתי ב-נ"כ, ולהגיע להחלטה פרטנית המתאימה למקרה הספציפי. קיימים גורמי סיכון שחלקם מבוססים יותר וחלקם פחות, אך יכולים לסייע בתהליך קבלת ההחלטה. אם המטופל נוטל יותר מתרופה אחת, יש להפסיק קודם תרופה אחת ואחר כך את האחרת. לגבי משך תהליך ההפסקה אין ביסוס לבטיחות גדולה יותר בתהליך ממושך לעומת תהליך של 6 שבועות. בזמן הפחתת הטיפול ובתקופה הראשונה לאחר הפסקתו יש להזהיר את המטופל מפני עיסוקים העלולים לסכן אותו ואת זולתו במקרה של התקף (נהיגה, צלילה, ספורט אתגרי וכדומה).

ד"ר אילן בלט, סגן בכיר למנהל המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר, דוא"ל: iblatt@post.tau.ac.il

נוירוקליטיס אופטיקה - מחלה דמילינטיבית, דלקתית ואידיופתית

ההיסטוריה, האפידמיולוגיה, האבחנה והטיפול

ד"ר עדי וקנין דמבינסקי

נירומיליטיס אופטיקה (נ"א) המוכרת גם כתסמונת על שם Devic, הינה מחלה דמילינטיבית, דלקתית ואידיופתית הפוגעת בעצבי הראיה ובחוט השדרה ללא מעורבות מוחית משמעותית. הקריטריונים האבחנתיים של נ"א עברו לאחרונה רעיון ועוזרים לנו באבחון מדויק של חולי נ"א. בעשור האחרון קיים ויכוח האם נ"א הינה מחלה נפרדת או משתייכת לספקטרום של חולים עם טרשת נפוצה. המאפיינים הקליניים ההדמייתיים והמעבריים תומכים בכך שנ"א היא מחלה דמילינטיבית התקפית הנפרדת מטרשת נפוצה. הפרדה זו בין חולי טרשת נפוצה ונ"א הינה בעלת חשיבות בטיפול ובמעקב נכון של אותם החולים. בנוסף, יכולתנו להפריד מחלה המתווכת על ידי נוגדנים ספציפיים מבין המחלות הדמילינטיביות המרכזיות, פותחת פתח למחקר, שיקדם אותנו בהבנת הפתוגנזה של יתר המחלות בקבוצה.

במאמר סקירה זה נתאר את ההיסטוריה, האפידמיולוגיה, האבחנה והטיפול בנ"א.

היסטוריה

בשנת 1894 תאר Devic 16 חולים עם אובדן ראייה חד או דו עיני יחד עם טררהפרזיס או פרהפרזיס, מלווים בממצאים פתולוגיים בעצב הראיה ודלקת נמקית בחוט השדרה. בשנת 1999 Wingerchuck וחבריו הציעו קריטריונים אבחנתיים לנ"א. קריטריונים אלו עודכנו לאחרונה לאחר מציאת נוגדנים ספציפיים בסרום החולים (טבלה 1). ב-2004 זוהו לראשונה נוגדנים המאפיינים את נ"א, המכונים כנגד תעלת המים Aquaporin-4. זוהי הפעם הראשונה שזוהה אנטגן שכנגדו מכוונת תגובה חיסונית ספציפית בחולים עם מחלה דמילינטיבית מרכזית.

אפידמיולוגיה

נ"א מהווה כ-1%-3% מהמחלות הדמילינטיביות של מערכת העצבים המרכזית באוכלוסיה הלבנה. מחלה זו שכיחה הרבה יותר באוכלוסיה האסייתית. נ"א מהווה כ-30% ממחלות אלו בהודו ופוגעת ב-15% מהאפרו-ברזילאיים, ב-20%-30% מהיפנים וב-48% מהחולים במזרח אסיה. לאחר פיתוחה של בדיקה אבחנתית לנ"א (קיומם של נוגדנים כנגד Aquaporin-4) נבדקה שכיחותם של נוגדנים אלו במחלות דמילינטיביות בעלות אופי דומה. נמצא, ש-60% מהמקרים של מיאליטיס ארוכה

ונמקית - LETM long extensive transverse myelitis וכן בדלקות חוזרות בעצב הראיה, ניתן למצוא את הנוגדנים כנגד האקואפורין בסרום החולים. לאורך השנים תוארה תסמונת נירומיליטית בחולים עם מחלות אוטואימוניות סיסטמיות ביניהן מחלת סיוגרן ולופוס. כמו כן, ישנם תיאורים של נ"א אחרי ובמהלך זיהומים כמו הרפס זוסטר, EBV, HIV וכן אחרי חשיפה לתרופות כמו קווינילונים.

קליניקה

המהלך האופייני של נ"א, מתאפיין בתחלואה בו זמנית או בשלבים, של מיאליטיס ודלקת בעצב הראיה חד או דו-עניתי. אבחנה אפשרית של נ"א צריכה לעלות בכל חולה עם מיאליטיס משמעותית או דלקת בעצב הראיה חמורה או דו-צדדית עם MRI מח תקין. דלקת בעצב הראיה בנ"א נוטה להיות חמורה ולהחלים באופן חלקי בלבד. הדלקת בחוט השדרה בחולי נ"א שונה מזו של טרשת נפוצה והיא מתאפיינת במעורבות נרחבת יותר של חוט השדרה, בדרך כלל לאורך יותר משלושה סגמנטים. הביטוי הקליני האופייני כולל פרהפרזיס או קואדריפרזיס חמור וסימטרי, אובדן תחושה והיעדר שליטה על הסוגרים, דיסאסוזיות חמורות, כאב רדיקולרי ויתכן סימן על שם לרמיט. שיהוקים, בחילה וכשל נשימתי יתכנו משניים לנגע צוארי הנמשך לעבר גזע המוח. התכווצויות טוניות התקפיות יתכנו והן שכיחות יותר בנ"א מאשר בטרשת נפוצה, בייחוד במקרים עם אירועי מיאליטיס חוזרים. ההתכווצויות הטוניות נגרמות קרוב לודאי בשל המיאליטיס החמור והנמקי.

מעבדה והדמיה

קיומה של בדיקת נוגדנים כנגד האקואפורין, החיובית ב-73% מהחולים, עוזרת באבחנה מבדלת בין נ"א והוריאנט האופטיקו-ספילי

של MS (OSMS) מצד אחד ובין טרשת נפוצה קלאסית מנגד. בעייתיות התבחין של זיהוי נוגדנים כנגד האקואפורין מה-Mayo clinic נובעת מהיותו איכותי ולא כמותי והעובדה שאינו מבוקר היטב. קיימות היום שיטות נוספות לזיהוי נוגדנים כנגד האקואפורין כמו שיטת ה-RIPA. בדיקה זו נעשית בשיטת אימונופורסיפיטציה רדיואקטיבית והינה בעלת ספציפיות גבוהה יותר. לאחרונה, עלה בידנו לפתח במעבדה הנורואימונולוגית בהדסה עין כרם, שיטה בעזרתה אנו בודקים את קיומם של הנוגדנים לאקואפורין 4.

בדיקת נוזל השדרה גם היא חשובה באבחנה מבדלת בין חולי נ"א וחולי טרשת נפוצה. לרוב חולי טרשת נפוצה (85%-90%) יש נוגדנים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה. נוגדנים אוליגוקלונליים מצויים רק בכ-20%-40% מחולי נ"א. בנוסף, נדיר שבטרשת נפוצה יהיו ממצאים של חלבון גבוה ותאים בנוזל השדרה, בעוד שבנ"א שכיח בשלב החרף חלבון מוגבר ויותר מ-50 לימפוציטים בממ"ק.

ההדמיה החשובה לאבחון חולים עם נ"א הינה MRI של חוט השדרה. אופייני שבשלב החרף של המחלה ימצא נגע מרכזי בחוט השדרה הנמשך מעל 3 סגמנטים עם בצקת משמעותית והאדרה עם גדוליניום. בשלב הכרוני, אותו נגע יכול לעבור רזולוציה אך שכיח שתהיה אטרופיה כסימן יחיד למצב אחרי הדלקת.

MRI מח יכול להדגים האדרה של עצב הראיה בזמן דלקת חריפה. בד"כ בתחילת המחלה, MRI של המוח הינו תקין או עם מעט שינויים בחומר הלבן התת-קליפתי. הקריטריונים ההדמייתיים של טרשת נפוצה הינו אחד הקריטריונים הנדרשים אך לא הכרחיים לאבחנה של נ"א. למרות זאת, מספר מחקרים שנעשו לאחרונה הצביעו על שכיחות גבוהה של נגעים תת קליפתיים אסימפטומטיים ב-MRI המוחי של חולי נ"א

המאפיין	נ"א	טרשת נפוצה
מין נקבי	90%	66%-70%
גיל התחלת המחלה הממוצע	40-60	20-40
מחלות אוטואימוניות נלוות	++	+
MRI מח עם לחיות סימפטומטיות	לא שכיח בתחילת המחלה	שכיח
נוגדנים אוליגוקלונליים בנוזל השדרה	לא שכיח	שכיח
נוגדנים כנגד aquaporin 4	~70%	<10%
טיפול	אימונוספרסיה	אימונומודולציה

בשלב מתקדם יותר של מחלתם⁹. ממספר סדרות שתוארו לאחרונה בחולים העונים לאבחנה של נ"א, נמצא כי ל-66% מהם יש ממצאים חוליניים ב-MRI של המוח. רוב הנגעים נמצאים מעל הטנטוריום והינם קטנים, עגולים באזורים תת-קורטיקלים. אופייני גם נגע מתמשך סביבה הקורפוס קלוזום. מעורבות גזע המוח שכיחה בעיקר במדולה ומצויה בכ-42% מהחולים.

אבחנה

בשנת 1999 Wingerchuck וחבריו הציעו קריטריונים אבחנתיים לנ"א. לאחרונה (2006), עודכנו הקריטריונים בעקבות הגילוי של נוגדנים כנגד Anti aquaporin-4 בחולים. מדובר בשני קריטריונים הכרחיים:

1. קיומה של דלקת עצב ראייה
2. דלקת בחוט השדרה. בנוסף, נדרשים לאבחנה שניים מהקריטריונים הבאים: (1) MRI מוח בזמן האבחנה של נ"א, שאינו ממלא אחר קריטריונים של MRI של חולי טרשת נפוצה, (2) MRI חוט שדרה עם אות מוגבר ב-T2 לאורך של יותר משלושה סגמנטים, (3) הימצאותם של נוגדנים כנגד אקואפורין.

מהלך ופרוגנוזה

חולי נ"א יסבלו מהתקף בודד או מהתקפים חוזרים. בזמן התקף יחיד בד"כ תהיה היארעות בו זמנית או תוך ימים ספורים של דלקת בעצב הראיה וחוט השדרה. אצל חולים עם התקפים נפרדים (של דלקת בעצב הראיה או חוט השדרה) לרובם (55%) ההתקף השני יהיה תוך שנה ואצל 90% תוך 5 שנים. המהלך ההתקפי הינו בעל פרוגנוזה טובה יותר מהמהלך בו יש אירוע יחיד שהינו בד"כ חמור. שלא כמו בטרשת נפוצה, נדיר שיש שלב משני פרוגרסיבי בחולי נ"א. החסרים הנירולוגיים משניים להתקפים החוזרים ולא להתקדמות המחלה בין ההתקפים.

מדדים המבשרים על פרוגנוזה טובה הם מספר קטן של התקפים בשנתיים הראשונות למחלה, קיומן של מחלות אוטואימוניות נוספות ונכות ראשונית מועטה, משנית לדלקת בחוט השדרה. MRI של חוט השדרה והמוח לא

מנבאים היטב את התחלואה העתידית. דלקת בעצב הראיה בחולי נ"א, בייחוד בחולים עם נוגדנים חיוביים, נוטה להיות חמורה יותר בהשוואה לטרשת נפוצה¹⁰. לכ-20% מחולי נ"א יהיה נזק משמעותי וכרוני לחדות הראייה. דלקת בחוט השדרה נוטה להתרחש כ-30% מהחולים עם נכות משמעותית. בנוסף, מיליטים בחלק הצווארי עלול לגרום באופן נדיר להפסקת נשימה ואף למוות.

טיפול

הטיפול בנ"א מתחלק לטיפול בהתקף ולטיפול מניעתי. בשל מספרם המועט של החולים אין הנחיות טיפוליות הנתמכות במחקרים קליניים מבוקרים ובעלי סמיות כפולה.

בזמן התקף יש חשיבות למתן טיפול מוקדם ככל האפשר. מקובל לתת סטרואידים דרך הווריד (מתילפרדניזולון 1000 מ"ג ליום למשך 5 עד שבעה ימים). אם שהטיפול אינו משיב רצון או שהדלקת מאד חמורה, יש להוסיף טיפול נוסף בהחלפת פלזמה. מקובל לתת 5-7 טיפולים בימים סרוגיים ולאחר מכן החלפת פלזמה כל 3-4 שבועות. החלפת פלזמה נמצאה יעילה ב-40% מהחולים שלא הגיבו לטיפול בסטרואידים. עקב הנכות הנירולוגית המשמעותית הנגרמת אחרי כל התקף של נ"א, קיימת חשיבות רבה להתחלת טיפול מניעתי מוקדם ככל האפשר. קיומם של נוגדנים בסרום החולה מצביעה על סיכוי מוגבר להתקף חוזר. טיפולים מניעתיים אפשריים הינם טיפולים אימונופוסופרסיביים כמו Azathioprin, סטרואידים במתן פומי במינון החזקתי של כ-10 מ"ג ביום או טיפול בהחלפת פלזמה אחת ל-3 שבועות. טיפול באינטרפרונים איננו מומלץ בשל המנגנון הפתוגני של נ"א שמתווך על ידי נוגדנים. טיפול זה אף עלול להחמיר את המחלה. לגבי טיפול בקופקסון אין כיום מידע מספק.

לסיכום

לאחרונה חלה התקדמות רבה בהבנתנו את המחלה הדמילינטיבית המרכזית נ"א בעקבות מציאתם של נוגדנים כנגד תעלת מים 4 בסרום החולים. גילוי הנוגדנים הללו

פותח אפשרויות רבות למחקר קליני ובסיסי. בתחום המחקר הקליני אבחון טוב יותר של החולים יקדם אותנו ויאפשר לנו טיפול ומעקב טוב ויעיל יותר במחלה זו. במחקר הבסיסי נראה כי לראשונה ניתן לקשור את מערכת החיסון האדפטורית, ובמיוחד זרוע הנוגדנים, כגורם המרכזי בפתוגנזה של מחלה נרכשת דמילינטיבית מרכזית. יתר על כן, בדיקת הנוגדנים לאקואפורין תאפשר זיהוי טוב יותר של התסמונת כספקטרום המחלות הדמילינטיביות המרכזיות.

קריטריונים לאבחנה נוירומיליטים אופטיקה (נ"א)

שני קריטריונים הכרחיים

- (1) היארעות של דלקת בעצב הראיה
- (2) דלקת חריפה בחוט השדרה

ושניים משלושת הבאים:

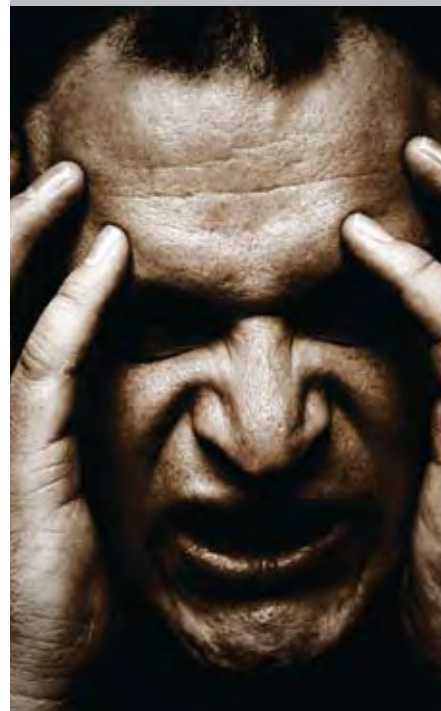
- (1) MRI מוח שאינו עונה על קריטריונים לאבחנת טרשת נפוצה
- (2) נגע בחוט השדרה לאורך 3 חוליות או יותר
- (3) קיומם של נוגדנים כנגד תעלת מים מספר 4 בסרום (Anti aquaporin 4)
- (4) מחלות דמילינטיביות מרכזיות העשויות להיות קשורות לנוגדנים ל Anti aquaporin-4
1. מחלה העונה על הקריטריונים האבחנתיים של נ"א
2. דלקת עצב ראייה חמורה חד או דו עינית
3. LETM (Long extensive transverse myelitis)
4. OSMS בחולים אסימטיים (Opticospinal MS).
5. דלקת עצב ראייה או LETM בחולים עם מחלה אוטואימונית סיסטמית
6. דלקת עצב ראייה או LETM בחולים עם סרטן כחלק מתסמונת פאראנאופלסטית.

* אין מספיק אינפורמציה לגבי לבנים עם OSMS

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

ד"ר עדי וקנין דמבינסקי, המחלקה לנירולוגיה, ביה"ח הדסה עין כרם, ירושלים

כאבי ראש בעקבות נטילת יתר של תכשירים אנלגטיים



ד"ר חרינה דאנו

אופיואידים או אנלגטיים משולבים 10 ימים או יותר בחודש למשך 3 חודשים ברצף לפחות. (ראה טבלה 1).

בשנת 2005 נעשתה רביזיה של הקריטריונים הנ"ל והוצא נספח חדש של הקריטריונים בו הורד סעיף "ד". כעת אין דרישה של הפסקת הכאבים או חזרה לתבנית קודמת של הכאבים כדי לאבחן MOH. מספיק שלאחר הגמילה מתרופות תהיה ירידה בתדירות ובעוצמת הכאבים והחולים יחלו להגיב לטיפול מונע. אחת המטרות העיקריות של שינוי הקריטריונים הייתה לעודד את הרופאים בכל רחבי העולם לבצע את הצעד הראשון הכי נכון בטיפול והוא הפסקה מוחלטת של נטילת התרופה הגורמת לכאב ראש.

אפידמיולוגיה

מחקרים אפידמיולוגיים רבים מראים כי שימוש יתר בתכשירים נוגדי כאב ראש נפוץ מאד באוכלוסייה. השכיחות דומה בארצות מפותחות ובארצות מתפתחות. לפי סקרים מאירופה, צפון אמריקה ואסיה, כ-7% מכלל האוכלוסייה נוטלים תכשירים אנלגטיים כפעם בשבוע, 1%-3% נוטלים אותם כל יום. השכיחות (Prevalence) של כאבי ראש כרוניים יום - יומיים באוכלוסייה הכללית הוא 2%-4%. כאבי ראש משניים לנטילת יתר של תרופות נגרמים לכשליש מהחולים הנ"ל, המהווים כ-1%-2% מהאוכלוסייה הכללית. במרכזים המתמחים בטיפול בכאבי ראש, אחוז החולים הסובלים מ-MOH נע בין 15%-20% באירופה לעומת 50%-64% בארה"ב. תופעה זו הולכת וגוברת גם בקרב הילדים והמתבגרים, אם כי אין נתונים מדויקים על שכיחותה באוכלוסייה זו. עובדה זאת מצביעה על כך שצפויה עלייה

דוע כי שימוש לא הולם של תכשירים נוגדי כאב ראש עלול לגרום להתפתחות כאב ראש כרוני העמיד לטיפול תרופתי.

אחד התיאורים הראשונים של תופעה זו נעשה בשנות החמישים של המאה הקודמת במפעל הפרמצבטי בשווייץ, כאשר עובדי המפעל קיבלו בחינם תכשיר נוגד כאב המכיל פנאצטין (Phenacetin). ב-1951 תופעה דומה של התפתחות כאב ראש כרוני תוארה על ידי פטרס והורטון (Peters And Horton) בחולים שנטלו ארגוטמין על בסיס יומי לכאבי הראש שלהם, וכאביהם פחתו משמעותית לאחר הפסקת נטילת הארגוטמין.

במהלך השנים ניתנו לתופעה זו שמות שונים, אך אף אחד מהם לא היה מושלם.

הסיווג הראשון של הארגון הבינלאומי לכאבי ראש IHS ב-1988 הכניס מושג של "כאב ראש הנגרם על ידי תרופות" - Drug Induced Headache. שם זה נתקל בביקורת רבה משום שלא משתקף בו תנאי חשוב מאד של נטילה עקבית חוזרת של התרופות המהווה את הגורם העיקרי לכאב ראש. ידוע אמנם כי תרופות מסוימות כגון ניטריטים או דיפירידמול יכולות לגרום לכאב ראש בנטילה בודדת בלבד, לכן, בסיווג השני של IHS ב-2004 הוכנס/נקבע כבר מושג חדש - "כאב ראש קשור לנטילת יתר של תכשירים אנלגטיים" - MOH (Medication Overuse Headache).

כאב זה מוגדר ככאב ראש כרוני הנמשך לפחות 15 יום בחודש בחולים הסובלים ממיגרנה או כאב ראש מסוג מתח כתוצאה מנטילת יתר של נוגדי כאב, ומשתפר באיטיות לאחר הפסקת השימוש בהם. כנטילת יתר נקבע שימוש בתכשירים אנלגטיים פשוטים 15 ימים או יותר בחודש או תכשירי ארגוט, טריפטנים,

**כאבי ראש משניים
לשימוש יתר של
נוגדי כאב, מהווים
תופעה שכיחה
בכל רחבי העולם.
גילוי מוקדם,
טיפול והדרכה
יכולים למנוע חזרת
הכאבים ולהוריד
משמעותית את
שכיחותה של
התופעה**

נוספת בשכיחות התופעה במבוגרים בשנים הבאות.

גורמי סיכון

לאנשים הסובלים מכאבי ראש ראשוניים יש את הסיכוי הכי גבוה לפתח כאב ראש משני לנטילת יתר של נוגדי כאב. חולים שמקבלים נוגדי כאב באופן כרוני/ממושך למטרות אחרות, כגון כאבי פרקים, אינם מפתחים תופעה זו. אנשים הסובלים מכאבי ראש מיגרנוטיים וכאבי ראש מסוג מתח, נוטים באופן מיוחד לפתח כאבי ראש מנטילת יתר של תכשירים אנלגטיים. הסובלים מכאב ראש מקבצי (Cluster) מפתחים כאב ראש כרוני לעיתים נדירות למרות חשיפה יומית לטריפטנים בתקופה של המקבץ. שימוש מוגזם של נוגדי כאב מהווה אחד מגורמי סיכון העיקריים להתפתחות התופעה (MOH). אנשים אשר נוטלים תכשירים נוגדי כאב ראש בתדירות גבוהה (10 ימים או יותר בחודש) נמצאים בסיכון פי 20 לפתח כאב ראש כרוני לעומת אנשים שנוטלים תרופות 5 ימים או פחות בחודש. הסיכון גובר פי 2 באלה שנוטלים בו זמנית שני תכשירים שונים או יותר.

מעמד סוצי-אקונומי נמוך זוהה גם הוא כגורם סיכון להתפתחות של MOH, יתכן עקב אי נגישות לעזרה רפואית הולמת.

גורמים נוספים - שימוש בתכשירים בעלי גרימת התמכרות (כגון קפאין), גורמים נפשיים (פחד מהופעת הכאב), כאבי ראש של גמילה מהתרופות/הופעת כאב ראש במהלך גמילה מהתרופות.

פתופיזיולוגיה

המנגנונים המובילים להופעת כאב ראש הנגרם על ידי נטילת יתר של אנלגטיים MOH עדיין אינם ידועים. יחד עם זאת ישנה התקדמות בנושא בשנים האחרונות. מחקר בעכברים אשר נעשה על ידי REUTER ET AL, הראה כי חשיפה כרונית לטריפטנים גורמת לירידה בכמות הקולטנים (Downregulation) לסרוטונין בגנגליון הטריגמינלי וכתוצאה מכך לירידה בתפקוד הקולטנים הללו. כמו כן, חשיפה כרונית לטריפטנים גורמת לירידה בייצור של סרוטונין ב-Dorsal Raphe Nuclei של גזע המוח. עלייה בקולטנים לסרוטונין מסוג HT2A 5 נמצאה בטטיות של חולים הסובלים מנטילת יתר של נוגדי כאב. יש עדויות הולכות וגוברות לגבי חשיבות רבה של Central Sensitization בפתופיזיולוגיה של כאב כרוני. סדרות של מחקרים אשר השתמשו בטכניקות

טבלה מס' 1

קריטריונים אבחנתיים של כאב ראש מנטילת יתר של אנלגטיים (לפי המהדורה השנייה של IHS מ-2004).

- א. כאב קיים 15 או יותר ימים בחודש (אופי הכאב תלוי בסוג התכשיר).
- ב. נטילת יתר של התרופות באות: תכשירי ארגוט או טריפטנים 10 ימים או יותר בחודש במשך 3 חודשים או יותר. אופיאידים - 10 ימים או יותר בחודש במשך 3 חודשים או יותר. אנלגטיים פשוטים - 15 ימים או יותר בחודש במשך 3 חודשים או יותר. אנלגטיים משולבים (Combination) 10 ימים או יותר בחודש במשך 3 חודשים או יותר.
- ג. הכאב הופיע או החמיר באופן משמעותי במהלך נטילת יתר של תרופות אלו.
- ד. כאב חולף או חוזר לתבנית הקודמת תוך חודשים לאחר הפסקה של נטילת התרופה.

נספח חדש של קריטריונים למושג הרחב של מיגרנה כרונית לפי IHS

- א. כאב קיים 15 ימים או יותר בחודש
- ב. נטילת יתר סדירה למשך 3 חודשים או יותר של אחד או יותר מתכשירים נוגדי כאב ראש חריף או סימפטומטיים, כגון: תכשירי ארגוט, טריפטנים, אופיאידים או אנלגטיים משולבים 10 ימים או יותר בחודש למשך 3 חודשים או יותר; או אנלגטיים פשוטים או שילוב כלשהו של תכשירי ארגוט, טריפטנים, אנלגטיים, אופיאידים במשך 15 ימים בחודש לפחות למשך 3 חודשים או יותר בלי נטילת יתר של קבוצת תרופות אחת בלבד.

פסיכופיזיולוגיות ואלקטרופיזיולוגיות הדגימו באופן ברור התגברות של עיבוד כאב טריגמינלי בחולים עם כאב כרוני.

הסתמנות קלינית

אבחנה של MOH נעשית על סמך האנמנזה המתאימה והסימנים הקליניים האופייניים:

- כאב יומי או כמעט יומי, עמיד לטיפול.
- חולים עם נטילת יתר של תכשירים אנלגטיים,
- אופיאידים, ותכשירי ארגוט מפתחים לרוב כאבי ראש מסוג מתח.
- חולים מיגרנוטיים עם נטילת יתר של טריפטנים מציינים הופעת כאבי ראש יומיים עם מאפיינים של מיגרנה או עליה ניכרת בכאבי ראש מיגרנוטיים.
- כאב יכול להיות מלווה בתסמינים אחרים- גסטרואינטסטינליים (בחילה, אי נוחות בבטן), נפשיים (עצבנות, מתח, חרדה, דיכאון), שכליים/קוגניטיביים (קשיי ריכוז, זיכרון).
- סף הכאב נמוך - מאמץ פיזי או שכלי עלול לגרום הופעת הכאב.
- אי יעילות של הטיפול המניעתי בטרם הגמילה מאנלגטיים.
- תסמיני גמילה לאחר הפסקה חדה של התרופה הגורמת כאב.
- שיפור ספונטני מספר ימים לאחר הגמילה.

Diener And Dahlof ביצעו מטה-אנליזה של 29 סקרים שכללה 2612 חולים עם MOH

בהם נמצא כי לפני הופעת MOH/כאב משני לנטילת יתר של אנלגטיים, 65% מהחולים סבלו ממיגרנה, 27% מכאב מסוג מתח ו-8% מכאבי ראש מסוגים אחרים או מספר סוגים שונים של כאב ראש. נשים נוטות לפתח MOH בשכיחות גבוהה יותר מאשר גברים עם יחס 3.5:1.

עדויות רבות מצביעות על כך שכל תרופה נוגדת כאב עלולה לגרום להתפתחות MOH בחולים הסובלים מכאבי ראש ראשוניים. הכי שכיח שימוש יתר באנלגטיים משולבים - 42%, אחר כך באות קבוצות של אנלגטיים פשוטים- 29%, טריפטנים - 20%, אופיאידים - 6%, ובסוף הרשימה תכשירי ארגוט - 4%.

מאז כניסתם של הטריפטנים לשוק התרופות, חלה עלייה נכרת בשימוש בהם וירידה משמעותית בשימוש של תכשירי ארגוט. בעקבות זאת עלתה משמעותית גם שכיחות של MOH משנית לנטילת יתר של טריפטנים לעומת נוגדי כאב מקבוצות אחרות, טריפטנים גורמים ל-MOH מהר יותר, במינונים נמוכים יותר וסוג כאב שונה- עם תסמינים מיגרנוטיים ולא כאב מסוג מתח.

שימוש יתר של נוגדי כאב ראש עלול לגרום לסיבוכים שונים כגון עליית לחץ דם, עלייה או ירידה בדופק, כיב תריסריון, אנמיה, הפרעה בתפקודי הכליות, תסמינים של ארגוטיות. זיהוי של התופעות הנ"ל יכול לעזור באבחון MOH.

פניות חוזרות לרופאים רבים ושונים וחיפוש אחרי תרופות, גם הם מהווים סמנים חשובים לזיהוי חולים הסובלים מ-MOH.

אבחנה מובדלת

כאבי ראש המופיעים בתדירות גבוהה (יותר מ-15 יום בחודש) אינם תמיד קשורים לנטילת יתר של נוגדי כאב ראש. אבחנה מובדלת כוללת: כאבי ראש ראשוניים, כגון:

- מיגרנה כרונית - Chronic Migraine
- כאב ראש כרוני מסוג מתח - Chronic Tension Type Headache
- המיקרניה מתמשכת - Hemicrania Continua
- כאב ראש חדש יומי קבוע - New Persistent Daily Headache

כאבי ראש משניים, כגון:

- תרומבוזיה של הסינוסים הוורידיים של המוח Pseudotumor Cerberi
- תהליך מייצר מקום תהליך זיהומי וסקולריטיס
- לעיתים לא ניתן להבדיל בוודאות בין MOH וסוגים אחרים של כאבי ראש כרוניים ראשוניים, ורק תגובה לגמילה מאנלגטיים מאפשרת לקבוע אבחנה סופית. חשד לכאב ראש משני מצריך עיבוד מכוון בהתאם לאבחנה המשוערת.

טיפול

מטרת הטיפול היא הורדה של תדירות, עוצמה ומשך כאבי הראש. בראש וראשונה יש להפסיק באופן מוחלט נטילת התרופות שהביאו למצב של MOH. רק הגמילה מאנלגטיים יכולה להביא לשיפור משמעותי במצב השלבים הבאים בטיפול:

- טיפול בתסמיני גמילה, כולל כאבי ראש של גמילה.
- טיפול טווח קצר לתקופת הגמילה.
- בניית תוכנית טיפול מניעתית ומעקב ארוך טווח.

ניתן לבצע הפסקה חדה מיידית או הדרגתית של האנלגטיים, בהתאם לסוג התכשיר ועוצמת תסמיני הגמילה. טריפטנים, תכשירי ארגוט ואנלגטיים פשוטים ניתן להפסיק באופן מידי. מהלך הגמילה מטריפטנים בדרך כלל קל יחסית וקצר, כ-80% מהחולים מגיעים למצב ללא כאבי ראש כלל תוך כ-4 ימים לאחר הפסקת התרופה. במצבים אלה לפעמים אין צורך בטיפול מניעתי. לעומת זאת, מהלך הגמילה מאנלגטיים אחרים, בייחוד תכשירי ארגוט, אופיאטים, בנווריאופינים או אנלגטיים משולבים המכילים קפאין וקודאין, יכול להיות ממושך, מסובך וכרוך בתסמיני

גמילה קשים. מהלך הגמילה במצבים אלה אמור להיות הדרגתי, תלוי בסוג התכשיר, מינונו או משך הנטילה.

תסמיני גמילה טיפוסיים יכולים להימשך 2-10 ימים וכוללים כאבי ראש של גמילה, בחילות, הקאות, ירידת לחץ דם, טכיקרדיה, עצבנות, חרדה, חוסר שקט והפרעות שינה.

ישנן שתי גישות של טיפול בתסמיני גמילה: טיפול ומעקב במסגרת אמבולטורית, או טיפול במסגרת אשפוז.

- התוויות לטיפול במסגרת אמבולטורית:
- לחולה היענות ומשמעת טובות.
- חולה מטופל בסוג אחד בלבד של נוגדי כאב ראש, והוא טריפטן או תכשיר אנלגטי פשוט.
- היעדר סימנים של נטילת יתר.
- היעדר הפרעות נפשיות, כגון דיכאון או חרדה.

ההתוויות לטיפול באשפוז הן:

- כשלון הטיפול במסגרת אמבולטורית.
- נטילת יתר של תכשירים משולבים, אופיאטים, בנווריאופינים.
- קיום של סימנים חולניים אחרים או תופעות לוואי משמעותיות או סיכונים של נטילת יתר.
- עדות לדיכאון, חרדה, התמכרות או הפרעות נפשיות אחרות.
- טיפול קצר טווח לתקופת הגמילה יכול לכלול תכשירי NSAID כגון נפרוקסן 500 מג' 3-X2 ליום, או פרדניזון במינונים של 60-100 מג' ליום עם הורדה מהירה Tapering Off עד להפסקה למשך 5-7 עד 14 ימים. בטיפולים אלה ניתן להשתמש גם במסגרת אמבולטורית.

הטיפול באשפוז מיועד להפסיק תסמינים סיסטמיים של הגמילה וכולל מתן נוזלים, אנלגטיים, נוגדי בחילה, תכשירי הרגעה, נוירולפטטים, דיידהידראגוטמין Dihydroergotamine או חומצה ולפרואית במתן תוך ורידי.

ישנם חילוקי דעות לגבי זמן התחלת טיפול מניעתי ארוך טווח ואין מספיק עבודות מבוקרות בנושא זה. מתוך ניסיון קליני ידוע כי טיפול מניעתי ארוך טווח אינו יעיל במהלך נטילת היתר. לכן, כיום מומלץ להתחיל טיפול מונע במהלך או לאחר תהליך הגמילה.

תוכנית הטיפול כוללת:

- חינוך והדרכה של החולה.
- גילוי וטיפול בגורמים פסיכו-סוציאליים.
- התאמת טיפול לכאב חריף בתקופה שלאחר הגמילה, הגבלת כמות התרופות הניתלת בשבוע או חודש בהתאם לסוג התכשיר-3 בשבוע לאנלגטיים פשוטים, 2 בשבוע לטריפטנים,

תכשירי ארגוט.

- מניעה מנטילת תכשירים משולבים המכילים קודאין, קפאין, תכשירי הרגעה;
- טיפול מניעתי תרופתי-פרופרנולול, נוגדי דיכאון טריציקליים, חומצה ולפרואית או אחר.
- טיפולים מניעתיים לא תרופתיים כגון טיפולים בשיטות הרפיה, ביופידבק;
- מעקב הדוק עם פגישות תכופות במשך לפחות 8-12 שבועות.
- מטרת הטיפול - הפסקה או ירידה של לפחות 50% בתדירות הכאבים.
- כל חולה אשר חודש לאחר תהליך הגמילה סובל מ-3 התקפי כאב ראש או יותר בחודש צריך לקבל טיפול מניעתי.

פרוגנוזה

מספר מחקרים בדקו שיעורי חזרת כאבי ראש לאחר תהליך גמילה מוצלח. שיעור ההצלחה לאחר 1-6 חודשים עומד על 72.4%. לאחר מכן, שיעור ההצלחה יורד וגוברים מקרים של חזרת הכאבים. שיעורי חזרת הכאבים לאחר גמילה מוצלחת הינם 38% בשנה ראשונה וכ-48% לאחר 4 שנים. מספרים אלה מעידים על כך שסיכוי חזרת הכאבים גבוה יותר משמעותית בשנה הראשונה לאחר הגמילה. מעקבים ארוכי טווח של 4-6 שנים מראים שיעורים של 40%-60% לחזרת הכאבים. שני גורמים מנבאים זוהו כעיקריים לחזרת הכאבים - סוג כאב הראש הראשוני וסוג התכשיר הגורם לנטילת יתר. נמצא כי לחולים הסובלים מכאב ראש מסוג מתח, סיכוי גבוה יותר לחזרת הכאבים לעומת חולי מיגרנה (72% לעומת 23%). כמו כן, לחולים אשר נוטלים תכשירים אנלגטיים משולבים סיכוי גבוה יותר לחזרת הכאבים לעומת החולים שנוטלים טריפטנים או תכשירי ארגוט (58% לעומת 22% לעומת 19%).

סיכום

כאבי ראש משניים לשימוש יתר של נוגדי כאב, מהווים תופעה שכיחה אשר הולכת וגוברת בעוצמתה בכל רחבי העולם. לעיתים, חולים אלה אינם מאובחנים ואינם מקבלים טיפול מתאים. גילוי מוקדם של החולים בעלי גורמים המנבאים לחזרת הכאב, טיפול והדרכתם הנכונים יכולים למנוע חזרת הכאבים ולהוריד משמעותית את שכיחותה של התופעה.

ד"ר מארינה דאנו, מרפאת כאבי ראש, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ת"א

מרכיבים גנטיים במחלת פרקינסון בקרב אשכנזים

בשנים האחרונות נמצאו שני גנים, שמוטאציה בהם מעלה את שכיחות מחלת פרקינסון. מוטאציות בגנים אלו שכיחות באוכלוסייה היהודית אשכנזית

ד"ר רועי אלקלעי

המחלה שכיחה יותר בקרב חקלאים ובקרב אנשים שנחשפו לחומרי הדברה. קיימת סברה (Braak et. al), לפיה חשיפה לוורוס שחודר למוח דרך מערכת העיכול היא הגורם למחלה. הערכה זאת מתבססת, בין השאר, על העובדה שסימפטומים כמו עצירות יכולים להופיע מספר שנים לפני הסימנים המוטוריים. ואמנם, בנתיחות לאחר המוות של חולים שתרמו במוותם את מוחם למדע, הגרעין המוחי הראשון שנראה מעורב בתהליכים שנראים במוחם של חולים הינו הגרעין המוטורי האחורי של העצב העשירי (dorsal motor nucleus of the vagal nerve) האחראי על המערכת האוטונומית ובכלל זה הלב ומערכת העיכול. בנוסף, נמצא, שמעשנים ואנשים ששותים מינונים גבוהים של קפאין מוגנים יחסית מפני המחלה. לא ברור אם יש בקפאין או בניקוטין מרכיבים שמגנים מפני התפתחות המחלה, או שאישיותם של החולים בפרקינסון, אפילו לפני הופעת הסימפטומים המוטוריים, מגנה עליהם מפני התמכרויות אלו.

ישנן מחלות נוירודגנרטיביות אחרות היכולות להביא לתסמינים פרקינסוניים, וכן ישנן סיבות משניות רבות העלולות להביא לכך כגון תרופות אנטי פסיכוטיות, חשיפה למתכות כבדות, ואפילו רעלים (MPTP) שזיהמו ייצור אופייטים סינטטיים.

הגורמים למחלה

למרות מחקר רב סביב המחלה, הגורמים להתפתחותה עדיין אינם ידועים. הקהילה המדעית חלוקה לגבי הסיבות למחלה. למרות שמספר גורמים סביבתיים וגנטיים נמצאו כעלולים להוביל לתמונה קלינית דומה למחלת פרקינסון (ראו להלן), רק בשנים האחרונות נמצאו שני גנים, שמוטאציה בהם מעלה את השכיחות של מחלת פרקינסון הקלאסית. מוטאציות בגנים אלו שכיחות באוכלוסייה היהודית אשכנזית.

גורמים סביבתיים

יש הטוענים שהמחלה נובעת מגורמים סביבתיים, כגון חשיפה לחומרי הדברה ואכן,

מחלת פרקינסון הינה מחלה נוירודגנרטיבית, שתוארה לראשונה בשנת 1817 ע"י ד"ר ג'יימס פרקינסון באנגליה. הסימפטומים הקלאסיים של המחלה הינם סימפטומים מוטוריים שכוללים רעד במנוחה, נוקשות שרירים, הפרעת יציבה, איטיות ומיעוט תנועה. בנוסף, חולים רבים יסבלו מתופעות שאינן מוטוריות כגון עצירות, אובדן חוש הריח, לחץ דם נמוך, דיכאון והפרעה קוגניטיבית. רוב החולים מאובחנים באמצעות אבחון קליני, על ידי נוירולוג, תוך שלילת מחלות נוירודגנרטיביות אחרות העלולות להביא לתסמיני המחלה. לעתים נדירות, במקרים גבוליים, יש צורך להיעזר באמצעי הדמיה. למרות ניסיון קליני ומחקרים רבים, אבחון חד משמעי של המחלה אפשרי רק בבדיקה פתולוגית בנתיחה שלאחר המוות. יש להבדיל בין מחלת פרקינסון, שהינה מחלה מתקדמת, שמערכת מספר אזורים ספיציפיים במוח לבין המונח הכללי "פרקינסוניזם", שהוא מונח קליני המתייחס לסימפטומים המוטוריים האופייניים למחלת פרקינסון.



גורמים תורשתיים

בין 10%-30% מחולי הפרקינסון מדווחים על קרוב משפחה מדרגה ראשונה שסבל מהמחלה. למרות זאת, רק לפני כ-15 שנה, נמצא הגן הראשון שעלול לגרום למחלה. במוחם של חולי פרקינסון מצטברים גופיפי לוי, (Lewy bodies) ובניסיון להבין את מנגנון המחלה, חוקרים ניסו לאפיין את החלבונים המרכיבים גופיפים אלו. אחד החלבונים המרכזיים שנמצאים בגופיפי הלוי הוא האלפא-סינוקלאין. במשפחות בהן הגן לאלפא סינוקלאין מבוטא יתר על המידה, קיימת תורשה של מחלה הדומה לפרקינסון באופן אוטוזומלי דומיננטי. בירור נוסף של מספר משפחות בהן היה סיפור משפחתי ברור של מחלת פרקינסון, הוביל לגילויים של מספר גנים נוספים (PARKIN, DJ-1, PINK). למרות זאת, עד לאחריה, רק מיעוט מבוטל של חולי פרקינסון נמצא נשא של הגנים הללו.

פרקינסון בקרב יהודים אשכנזים

חשוב לציין, שלא בוצע מחקר מבוקר לגבי שכיחות מחלת פרקינסון בקרב האוכלוסייה האשכנזית, וכלל לא ברור שהמחלה יותר שכיחה בקרב יהודים אשכנזים. בכלל האוכלוסייה, כ-1% מבני ה-65 וכ-4%-5% מבני ה-85 יסבלו מהמחלה. מאחר שהמחלה מתפתחת בגיל מבוגר, ובמיוחד לאור תמותת יהודים אשכנזים רבים בתקופת השואה, קשה לבדוק מקרי פרקינסון משפחתיים בקרב יהודים אשכנזים. שני גנים, שמוטאציות בהם קושרו לסיכון מוגבר לחלות בפרקינסון, נמצאו שכיחים באוכלוסייה האשכנזית.

מחלת גושה

מחלת גושה היא מחלה אוטוזומלית רצסיבית, שנגרמת מהצטברות גלוקוצרברוזידאז בשל ירידה בפעילות האנזים גלוקוצרברוזידאז (GBA). בצורותיה הקשות, שאינן שכיחות במיוחד ביהודים, פגיעה נוירולוגית תוביל לתמותה בילדות המוקדמת. הומוזיגוטיות לגן מוטאנטי עלולה להוביל להגדלת טחול וכבד, ולספיריות דם נמוכות של תאי דם אדומים, טסיות ותאים לבנים. חולים נוטים לפתח שברים פתולוגיים בגלל הפגיעה בעצם. שכיחות הנשאות של גן מוטאנטי בקרב האוכלוסייה האשכנזית מוערך ב-1 ל-14, ושכיחות המחלה נמצאת במגמת ירידה בשל נישואים בין עדתיים ואבחון טרם לידה. כבר בשנות ה-90, קבוצת חוקרים מהדסה הראתה שבקרב המשפחות של חולי גושה עולה

השכיחות של מחלת פרקינסון. אהרון-פרץ וחברים מהטכניון השוו בין חולי פרקינסון, חולי אלצהיימר ואשכנזים בריאים, ומצאו שנשאות הגן של גושה (גלוקוצרברוזידאז) מעלה את הסיכון לפתח פרקינסון באופן משמעותי. 31.3% מחולי הפרקינסון האשכנזים נמצאו נשאים למוטאציה אחת או שתיים בגן. מאז, נשאות הגן למחלת גושה נבדקה בקבוצות אוכלוסייה שונות ברחבי העולם והממצאים הראו שנשאות לגן, כמעט בכל הקבוצות האתניות, מעלה את שכיחות המחלה. גן-אור וחברים מאוניברסיטת תל-אביב הראו, שכלל שהמוטאציה חמורה יותר, כך הסיכון לפתח פרקינסון עולה (פי 2.2-13.6 בהשוואה לכלל האוכלוסייה, תלוי בחומרת המוטאציה).

חשוב לציין, שמספיק להיות נשא של גושה, כך שהתורשה של הנטייה לפרקינסון היא אוטוזומלית דומיננטית, בעוד שההעברה של התופעות הקלאסיות היא רצסיבית.

LRRK2

LRRK2 הוא גן ארוך, המשתרע על פני 51 אקסונים, ומקודד 2527 חומצות אמינו. הגן נתגלה בשנים האחרונות, ותפקידו עדיין אינו ברור. עד כה נמצאו מוטאציות רבות לאורך הגן בקבוצות אתניות שונות. המוטאציה השכיחה ביותר, שנמצאה גם ביהודים אשכנזים, היא G2019S. מוטאציה זאת מופיעה בכ-2% מחולי הפרקינסון הספוראדי באירופה, ובכ-40% מחולי הפרקינסון הערכים בצפון אפריקה. מחקר אמריקאי (Ozelius, Senthil et. al) הראה שמוטאציות בגן מופיעות בכ-18.3% מהיהודים האמריקאים האשכנזים, שסובלים ממחלת פרקינסון, לעומת כ-1.3% באשכנזים הבריאים. לפיכך, ניתן לשער, שכ-30% מהנשאים לגן יפתחו פרקינסון במהלך חייהם. חישוב זה מתבסס על שכיחות המוטאציה בכלל האוכלוסייה בהשוואה לחולים, ובחישוב אחוז ההורים לחולי פרקינסון נשאי הגן, שפיתחו את המחלה (אם כל נשאי המוטאציה היו מפתחים את המחלה הרי שלכל חולה היה הורה אחד חולה). מאחר שחלק ממשפחות החולים נספו בשואה, ייתכן שחישוב זה הינו נמוך מדי, ואחוז גדול יותר יפתח פרקינסון בגיל המבוגר.

אור וחבריו מצאו ש-14.8% מחולי הפרקינסון האשכנזים שנבדקו בבית החולים איכילוב, נמצאו נשאים למוטאציה G2019S, שני חולים ממוצא בולגרי וחולה ממוצא סורי נמצאו נשאים גם כן. המוטאציה נמצאה שכיחה יותר בקרב נשים ובחולים עם סיפור משפחתי מדרגה ראשונה או שנייה (16.6% ו-48.3%

בהתאמה).

מעניין לציין, שמאמץ רב הושקע בניסיון להבין האם מדובר באב מייסד (founder effect) אחד ליהודים אשכנזים וערכים צפון אפריקאים, אך ככל הנראה התשובה לכך שלילית. תפקידו של החלבון המתורגם מהגן אינו ידוע. בחודשים הקרובים צפוי להתפרסם מידע על עכברים חסרי החלבון (knockout mice). ככל הידוע, הומוזיגוטיות למוטאציה לא מהווה גורם סיכון משמעותי יותר מנשאות הגן (לדוגמא, לפתח את המחלה בגיל מוקדם יותר).

"מועדות גנטית" susceptibility genes

רוב נשאי המוטאציות בגנים LRRK2 ו-GBA לא יפתחו פרקינסון. עם זאת, לראשונה מאז תוארה המחלה, נמצא גורם סיכון שכיח בקבוצה גדולה של חולים. גן-אור וחברים מתל-אביב מצאו שעד כ-32.2% מהאשכנזים שסובלים מפרקינסון ושהשתתפו במחקרם הם נשאים של אחד משני הגנים הנ"ל (17.9% GBA ו-14.3% LRRK2). לראשונה מאז תוארה המחלה, ניתן לערער על תיאורה כמחלה אידיופאטית.

עדיין לא ידוע, מדוע רק חלק מהנשאים יפתחו את המחלה. בקרב הקהילה המדעית התפתחה התיאוריה של מועדות גנטית, לפיה, הורשת הגן אינה מורישת את המחלה, כמו במחלת הנטיגטון למשל, אלא מורישת מועדות (susceptibility) לפתח את המחלה.

ההשערה, שאולי צריך את שני הגנים הנ"ל ולא רק אחד, כדי לפתח את המחלה לא הוכיחה את עצמה במבחן, שכן מעטים מאד מהחולים (למעשה, מועט מהצפוי, Elban et. al) הם נשאים של מוטאציות בשני הגנים. לכן, השאלה, למה נחשפים נשאי הגן שגורם להתפתחות המחלה, או לחלופין, מה עושים נשאים בריאים "נכון" שמגן עליהם מפניה, נותרה עדיין ללא מענה.

בעתיד, ייתכן, שנוכל להמליץ על "טיפול מונע": מאמץ גופני, ויטמינים, קפאין או תרופות שיורידו את הסכנה של התפתחות פרקינסון בקרב נשאים.

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

ד"ר רועי אלקלעי, היחידה לפרקינסון והפרעות תנועה נוספות, מחלקה לנוירולוגיה, אוניברסיטת קולומביה, ניו-יורק. דוא"ל: rcalcalay@neuro.columbia.edu



אפאתיה ודיכאון בדמנציה

אפאתיה ודיכאון הן שתי הפרעות התנהגות שכיחות בדמנציה ובעלות השלכות על המצב התפקודי והקוגניטיבי. הטיפול רצוף המכשולים בהפרעות אלה דורש פיתוח אסטרטגיות נוספות

ד"ר רחית רבונה-שפרינגר

תסמונות נוירופסיכיאטריות בגיל המבוגר הינן מורכבות מבחינה קלינית ובילוגית¹. פסיכופתולוגיה מתפתחת על פי רוב על רקע תחלואה פיזית, נוירולוגית, ריבוי תרופות ואובדנים רבים בחיים. בקונסטלציה זו, קשה לייחס סימפטום או סימן קוגניטיבי, מוטורי, רגשי או התנהגותי לתהליך בודד. מורכבות זו באה לידי ביטוי בהתייחסות לשינויים התנהגותיים ורגשיים בדמנציה, המזוהה על פי רוב כמחלה בה נפגעות היכולות הקוגניטיביות. בין ההפרעות ההתנהגותיות/רגשיות השכיחות ביותר ניתן למנות דיכאון ואפאתיה. שתי ההפרעות קשורות עם ירידה תפקודית, ירידה קוגניטיבית ועלייה בעומס הטיפול על הגורם המטפל. ההתייחסות האבחנתית והטיפולית למצבים אלו מוגבלת היום בהיעדר הסכמה לגבי מקורן מבחינה אטיולוגית ופנומנולוגית.

אפאתיה (Apathy):

במחלות נוירו-פסיכיאטריות רבות, ביניהן דמנציה, מצב לאחר שבץ מוחי, מצב לאחר חבלת ראש, דיכאון וסכיזופרניה, ניתן לראות ירידה במוטיבציה, ירידה בפעילות מונחית מטרם ואדישות כלפי התנסויות שבעבר עוררו בחולה התרגשות². כל אלו מהווים מרכיבים של אפאתיה, ובמחלות שונות

מכונים אפאתיה, אבוליה (abulia) או סימנים שליליים. על אף הסימפטומטולוגיה הדומה בהקשרים הקליניים השונים, לא ברור האם המנגנון הפתולוגי הוא זהה. הגדרה: במהלך ההיסטוריה השתנו ההגדרות של אפאתיה. הפילוסופים היווניים הסטואים התייחסו למצב של היעדר תשוקה - (Apathēs)², המהווה אפשרות יחידה לחיים מאושרים. מצבים רגשיים קיצוניים נחשבו אז למצבים הפוגעים ביכולת החשיבה ומובילים להתנהגויות בלתי הגיוניות. באותה תקופה התנהגות הגיונית נחשבה לתכונה האנושית החשובה ביותר. בעידן החדש, הגדרות של אפאתיה נבדלות ביניהן בדגשים: בחלקן מודגשת האטיולוגיה הנפשית ובאחרות התוצאות ההתנהגותיות. בין ההגדרות שפותחו בעשורים האחרונים חשוב לציין: אובדן ראשוני של מוטיבציה שלא ניתן לייחסו לשינוי במצב הכרה, הפרעה קוגניטיבית או רגשית³. הגדרה זו עשויה להיות בעייתית ליישום במחלות כגון דמנציה, בהן הפרעה קוגניטיבית מהווה את ליבת המחלה. ירידה במוטיבציה המובילה לירידה בתגובה לגירויים וירידה בפעולות המאוותחלות על ידי האדם^{4,5}. כלפי הגדרה זו נטען כי ירידה במוטיבציה הינה רק השערה לגבי מקורה הנפשי של תצפית קלינית⁶.

ירידה כמותית בהתנהגויות שהאדם מתחיל אותן ושמובילות למטרה מסוימת.⁶

בהגדרות השונות ובסולמות המדידה שפותחו במשך השנים⁶⁻⁸, ניתן לראות כי לאפאתיה כמה מרכיבים: המרכיב הראשון הוא ירידה בפעילות מונחית מטרה שביטוייה ירידה במאמץ, יוזמה ופרודוקטיביות; המרכיב השני הינו ירידה בקוגניציה מונחית מטרה שביטוייה ירידה בעניין, היעדר תוכניות ומטרות והיעדר דאגה לגבי בריאותו או מצבו התפקודי של האדם; והמרכיב השלישי הינו ירידה במרכיב הרגשי של פעילות מונחית מטרה שביטוייה אפקט שטוח, אדישות רגשית ותגובה מופחתת לאירועי חיים חשובים. אין הסכמה כיום לגבי איזה משלושת המרכיבים הוא המרכיב הראשוני.

אפידמיולוגיה של אפאתיה: אפאתיה מופיעה בעד כ-80% מחולי אלצהיימר,⁹ 50% מחולי מחלת פרקינסון^{10,11} ובכ-60% מחולים לאחר חבלת ראש^{12,13}. שכיחות אפאתיה בדמנציה גדלה ככל שחומרת המחלה עולה^{14,15}. במחקרי אורך אפידמיולוגיים, קיומה של אפאתיה באוכלוסיות קשישות שאינן סובלות עדיין מדמנציה מנבאת הפיכה לדמנציה^{16,17}, ובאנשים הסובלים מדמנציה אפאתיה מנבאת מהלך אלים יותר של המחלה¹⁸.

השלכות של אפאתיה: אפאתיה אומנם כרוכה בירידה ביכולתו של האדם ליהנות, אולם על פי רוב אינה כרוכה בסבל. בנוכחותה, היכולת הקוגניטיבית והתפקודיות קטנות גם באנשים שאינם סובלים מדמנציה כגון בעלי ירידה קוגניטיבית קלה - (MCI) או קשישים המוגדרים נורמאלים מבחינה קוגניטיבית¹⁵. עבור האדם המטפל בחולה האפאתי, אפאתיה קשורה עם עלייה במספר שעות הטיפול ביום, עלייה בעלות הטיפול ובתסכול רב יותר לאור היעדר הכרת תודה על הטיפול^{19,20}.

טיפול: מספר אסטרטגיות טיפוליות נחקרו בעבר לטיפול באפאתיה, ביניהן פסיכוסטימולנטים, חומרים דופאמינרגים^{22,23} ומעכבי כולין אסטרז^{24,25}. תוצאות מחקרים אלו מוגבלות בשל מספר המשתתפים הקטן ואוכלוסיות מחקר שונות (אלצהיימר, פרקינסון, חבלת ראש). במחקרים קליניים גדולים, אפאתיה לא הייתה קריטריון הכללה ועל פי רוב לא הוגדרה כמטרת הטיפול אלא נמדדה כחלק ממעקב אחרי סימפטומים התנהגותיים רבים שאינם בהכרח בעלי

מכניזם פעולה משותף²⁶. כמו כן, לא נמדדו ההשלכות של אפאתיה לכשעצמה והטיפול בה על המצב התפקודי ואיכות החיים.

מכשולים בדרך לפיתוח גישות טיפוליות באפאתיה:

קריטריונים לאבחנה וסולמות הערכה: אין כיום הסכמה לגבי קריטריונים לאבחנה של אפאתיה ועדיין לא בוצעה ולידציה מספקת של סולמות ההערכה שלה במחלות נוירופסיכיאטריות שונות².

כימות ההשלכות של אפאתיה: אפאתיה מופיעה על פי רוב בשילוב עם סימפטומים התנהגותיים נוספים, ירידה קוגניטיבית, דיכאון ושינויים מוטוריים. בקונסטלציה קלינית זו קיים קושי לכמת את תרומת הטיפול באפאתיה לכשעצמה לאיכות החיים ולתפקודו של החולה.

הבדלה של אפאתיה מדיכאון. דיכאון בקשישים או בחולים דמנטיים שונה באיכותו ובחומרתו מדיכאון במבוגרים צעירים²⁷⁻²⁹, וכפי שיידון בהמשך, הבדלתו מאפאתיה קשה.

אפאתיה כחלק מהפרעות התנהגות אחרות: בחלק מההפרעות הנוירופסיכיאטריות כמו דמנציה, קיימת נטייה לאגד את כל הפרעות ההתנהגות תחת מונח אחד: BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia), זאת על אף שלא ברור אם לכולן מנגנון פעולה משותף. נטייה זו מוצאת את ביטוייה בכך שבחלק ניכר מן הפרסומים על תוצאות טיפול בדמנציה ניתן ציון כולל המאגד את כלל בעיות ההתנהגות ומצב הרוח²⁶ (Neuro Psychiatric Inventory-NPI). קבוצות שונות חוקרות האם ניתן לחלק את כלל הפרעות ההתנהגות בדמנציה לקבוצות נפרדות, כשלכל קבוצה קורלציה ביולוגית ופסיכוסוציאלית משותפת. באחד המחקרים העוקב אחר למעלה מ-2300 חולים הסובלים ממחלת אלצהיימר נמצא כי אפאתיה ודיכאון אינן משתייכות לאותה קבוצה של הפרעות התנהגות^{30,31}. ממצא זה חשוב לאור הקושי להבדיל בין השתיים.

סוגי אפאתיה: אזורי מוח המיוחסים על פי רוב למוטיבציה הינם: אונה קדמית, אזורים סוב-קורטיקלים, אמיגדלה ו-Cingulate gyrus. במחקרי הדמיה סטרוקטורליים

ופונקציונליים בחולים אפאתים אכן נמצאה תת פעילות באזורים אלו. נשאלת השאלה: האם הפרעה תפקודית בכל אחד מאזורים אלה (או מסלולים אליהם שייך) מובילה לפנוטיפ דומה של אפאתיה?

לאחרונה הוגדרו שלשה מנגנונים לאפאתיה, כל אחד מהם מיוחס לפגיעה באזור מוח שונה⁶. מנגנון ראשון הוא אפקטיבי-רגשי, בו החולים נעדרים רצון לבצע פעילות מונחית מטרה או אינם מסוגלים לסיים אותה. מנגנון זה מיוחס לאזור פרונטלי אורביטו-מדיאלי וחיבוריו עם הסטריאטום.

מנגנון שני הינו קוגניטיבי, בו החולה אפאתי בגין ליקויים ביכולת התכנון, בזיכרון עבודה וביכולת הפשטה. מנגנון זה מיוחס לפגיעה באזור פרה-פרונטלי לטרלי.

מנגנון שלישי הינו מנגנון הפעלה עצמי (Autoactivation mechanism) בגינו החולה אינו יכול לאתחל פעולות או מחשבות, אולם יכול להגיב לרחף חיצוני. מנגנון זה מיוחס לפגיעה בגרעיני הבסיס וקישוריהם עם איזור דורסו-מדיאלי של קורטקס פרה-פרונטלי.

פיתוח טיפול יעיל עבור אפאתיה מותנה בין היתר ביכולת להגדיר האם אפאתיה הינה ישות קלינית אחידה מבחינה פנומנולוגית, נוירורנסמיטורית ואזורי מוח מעורבים או שמא במחלות שונות קיימים סוגים שונים של אפאתיה המחייבים אסטרטגיות טיפוליות שונות.

בדרך לפיתוח טיפולים לאפאתיה יש לתת מענה על שאלה אתית - והיא הצידוק לטיפול תרופתי באדם שאינו סובל מן הסימפטומים ואינו מסכן את עצמו או את סביבתו כתוצאה מהם? האם עומס הטיפול על המטפל והשאיפה להגביר את יכולת האדם ליהנות מצדיקים טיפול תרופתי? שאלה זו רלוונטית במיוחד באוכלוסיות קשישות המועדות יותר מאחרות לתופעות לוואי לטיפול תרופתי.

אפאתיה בדמנציה מופיעה פעמים רבות יחד עם או כחלק מדיכאון. לשני המצבים הקליניים מאפיינים משותפים וההבדלה ביניהם קשה.

דיכאון בדמנציה:

אפידמיולוגיה: דיכאון תואר ב-87%-0 מהחולים במחלת אלצהיימר³²⁻³⁴. הסיבות האפשריות לוריאביליות הגבוהה בין דיווחים הן: אוכלוסיות מחקר שונות מבחינת סוג ההפרעות הקוגניטיביות וחומרתן, אופן

סיווג חומרת הדמנציה (התרשמות קלינית או ציון MMSE), אוכלוסיות שונות מבחינת חומרת דיכאון וכלים בהם משתמשים לאבחון דיכאון, חלקם פותחו ועברו ולידציה באוכלוסיות צעירות או כאלו שאינן סובלות מהפרעה קוגניטיבית^{35,36}. יעילותם של כלי מדידה אלו בחולים דמנטיים יכולה להיות מושפעת מהפרעות במודעות לסימפטומים הדכאוניים, קשיים בדיווח והבדלים באופי וחומרת הסימפטומים הדכאוניים בין חולים דמנטיים לאלו שאינם דמנטיים. כך למשל, באנשים הסובלים מדמנציה, סולם הערכה ע"ש המילטון לדיכאון Hamilton Depression Rating Scale³⁷ עשוי להעריך בחסר את מספר מקרי הדיכאון בשל אופי האסטי דיכאון. בדומה לכך, עשויה להיות הערכה חסרה של דיכאון תוך שימוש בסולם ה-³⁸ Geriatric Depression Scale-GDS, שפותח אומנם לאוכלוסיות קשישות, אולם אינו מותאם לאנשים הסובלים מכשלים קוגניטיביים.

דיכאון בחולי דמנציה נמצא בקורלציה עם ירידה ביכולות התפקודיות^{39,40}, עלייה בהפרעות התנהגות⁴⁰ ועלייה בעומס על המטפל⁴¹. במחקר שכלל למעלה מ-650 חולי אלצהיימר, דיכאון בדרגות חומרה שונות (הן דיכאון מאג'ורי והן דיכאון מינורי) היה קשור עם רמות גבוהות יותר של אפאתיה, כפי שתולוגי, איריטביליות, ירידה בתפקוד יומיומי וחברתי ועם יותר סימפטומים פרקסיסטיים⁴². לא ניתן היה לייחס ממצאים אלו למשתנים נוספים כגון גיל, שנות לימוד, מצב קוגניטיבי כולל או חומרת דמנציה.

יחסי דיכאון – דמנציה: קיימות השערות רבות לגבי הקשר בין דיכאון לדמנציה:

דיכאון יכול להיות תגובה רגשית לירידה הקוגניטיבית והתפקודית, גורם סיכון לדמנציה^{43,44} או סימפטום הנובע מאותה נירופתולוגיה הגורמת לירידה הקוגניטיבית⁴⁵. חלק מהתרופות האנטי דיכאוניות עשויות לגרום לירידה קוגניטיבית^{46,47}. קשר אפשרי נוסף הוא ירידה קוגניטיבית הנצפית בנוכחות דיכאון, בפרט בקשישים – תופעה המכונה פסידודמנציה⁴⁸. במחקרים שונים נמצא כי חלק גדול ממקרים אלו מפתחים דמנציה לאורך זמן, גם אם טיפול יעיל בדיכאון הוביל לשיפור המצב הקוגניטיבי בטווח הקצר⁴⁹. **תמונה קלינית.** לעומת אוכלוסיות קשישות

דיכאוניות שהן תקינות מבחינה קוגניטיבית, דיכאון בחולים הסובלים מדמנציה מתאפיין בשכיחות גבוהה יותר של הפרעות במוטיבציה, עייפות, אפאתיה והאטה פסיכומוטורית, בעוד סימפטומים הקשורים למצב רוח כגון עצבות, חרדה, אובדנות, הפרעות שינה והפרעות תיאבון פחות בולטים^{27,28}. תחושות אשמה ומחשבות על ערך עצמי ירוד פחות שכיחות מאשר בדיכאון ללא דמנציה²⁹. ככל שהדמנציה חמורה יותר, מצב רוח ירוד (עצבות) כסימפטום של דיכאון פחות בולט⁴². קיימת לפיכך חפיפה פנומנולוגית משמעותית בין דיכאון ואפאתיה בחולי דמנציה.

קריטריונים לדיכאון בדמנציה: קריטריון (A) לדיכאון על פי ה-DSM-IV מחייב מצב רוח ירוד או ירידה בהנאה או עניין. כלומר, מצב רוח ירוד אינו הכרחי לאבחנה של דיכאון. בחולה הדמנטי קיים קושי להבדיל בין היעדר עניין והנאה הנובעים מאפאתיה ובין היעדר עניין והנאה הנובעים מדיכאון, בפרט לאור העובדה שתכני חשיבה דכאוניים (ערך עצמי ירוד, תחושת אשמה, אובדנות) פחות בולטים. גורם נוסף המקשה על האבחנה הוא העובדה שסימפטומים וגטיביים (שינוי בתיאבון או בדפוס שינה) האופייניים לדיכאון, יכולים לנבוע מהדמנציה לכשעצמה, גם בהיעדר דיכאון⁵⁰. האם מאפיינים אלו מחייבים שינוי בקריטריונים לדיכאון בדמנציה?

למעשה, אין כיום הסכמה לגבי קריטריונים לאבחון דיכאון בחולי דמנציה. הוצעה רוויזיה של הקריטריונים לדיכאון מאג'ורי על פי ה-⁵¹⁻⁵³ DSM-IV. על פי הקריטריונים החדשים שהוצעו, דרוש מספר קטן יותר של סימפטומים (שלושה במקום חמישה), והסימפטומים צריכים להתקיים שבועיים לפחות, אולם אין התייחסות למשך הזמן בו הם מתקיימים (בניגוד ל-DSM-IV הדורש קיומם במרבית שעות היום ברוב הימים). במקום ירידה בעניין או בהנאה בכל או רוב הפעילויות, נדרשת על פי הרוויזיה ירידה באפקט החיובי כתגובה למגעים חברתיים ופעילויות רגילות. על פי הקריטריונים הדיאגנוסטיים המוצעים, ירידה ביכולת החשיבה והריכוז אינה מהווה יותר קריטריון אבחנתי. לעומת זאת, הוספו קריטריונים של נסיגה/בידוד חברתי ואיריטביליות. הקריטריונים המוצעים הם כוללניים יותר ומורידים את הסף הדרוש לאבחון דיכאון

בחולי דמנציה.

מאידך, יש טענות כי הקריטריונים הנוכחיים לאבחון דיכאון מאג'ורי ומינורי על פי DSM-IV, רלוונטיים גם באוכלוסיות דמנטיות וכי הקלה בהם עלולה להוביל לאבחון יתר של דיכאון, בפרט בחולים הסובלים מדרגות חומרה גבוהות של דמנציה⁴².

טיפול

השימוש בתרופות אנטי דיכאוניות בחולים דמנטיים נרחב^{54,55}, זאת, על אף שאין הסכמה בספרות לגבי יעילותן⁵⁴. במטאאנליזה של מחקרים קליניים נמצא כי תרומת הטיפול צנועה או לא קיימת^{54,56}. ייתכן וניתן לייחס תוצאות מאכזבות מניסויים קליניים בעבר לכשלים מתודולוגיים: מספר קטן של חולים, הטרונות מבחינת החומרה והאופי של ההפרעה הקוגניטיבית, הטרונות מבחינת חומרת הדיכאון ושימוש בסולמות הערכה לדיכאון שאינם מתאימים לאוכלוסיה דמנטית. במחקרים עתידיים יהיה גם צורך לשקול הוספת משתנים מעבר למצב רוח למדידת יעילות הטיפול, כגון תפקוד יומיומי ועומס על גורם מטפל.

לסיכום: אפאתיה ודיכאון הן שתי הפרעות התנהגות שכיחות בדמנציה ובעלות השלכות על המצב התפקודי והקוגניטיבי. שתיהן קשורות עם עומס מוגבר על הגורם המטפל. קיימים קשיים בהתייחסות האבחנתית והטיפולית אליהן. קשיים אלה נובעים בין היתר מההקשר המורכב בו הן מופיעות, כאשר קיימים בכפיפה אחת סימפטומים קוגניטיביים, רגשיים, התנהגותיים ומוטוריים כמו גם תחלואה גופנית וטיפוליים תרופתיים נוספים. יעילותם של הטיפולים הקיימים היא מוגבלת. בדרך לפיתוח אסטרטגיות טיפול יעילות דרוש להגיע להסכמה לגבי ההמוגניות/ הטרונות של הפרעות אלו בדמנציה, קביעת המנגנון האחראי, הגעה להסכמה לגבי הגדרתן, קביעת קריטריונים אבחנתיים והסכמה לגבי הכלים האופטימליים לאבחון ולמעקב אחר יעילות טיפולים.

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

ד"ר רמית רבונה-שפרינגר, מרפאת זכרון,
בית החולים ע"ש שיבא, תל השומר,
דוא"ל: ramit.ravona@sheba.health.gov.il

טיסברי

טיפול חדשני בטרשת נפוצה התקפית

הרבה תקוות עם חששות

ד"ר שלמה מלכטר

רשת נפוצה הינה מחלה דלקתית כרונית של מערכת העצבים המרכזית ומערכת את כל המסילות של מערכת העצבים המרכזית. המחלה היא בלתי צפויה במהלכה, היא מושרית על ידי מערכת החיסון, באנשים עם נטיה גנטית ועקב מהלכה הכרוני והנוק שהיא יוצרת ברקמת המח לאורך זמן היא מוגדרת כמחלה נוירודגנרטיבית. למחלה יש מספר הסתמנויות קליניות:

1. התקפית - הפוגתית
2. התקפית - מתקדמת
3. משנית - מתקדמת
4. ראשונית - מתקדמת.

מנגנון המחלה הבסיסי הוא יצירת נוגדנים עצמיים של מערכת החיסון על ידי תאים מרוגשים החוצים את המחסום דם מח, אשר בהיתקלם באנטיגן - שיכול להיות אחד מהמרכיבים על המיאלין (מעטפת סיבי העצב), מתפתח מפל חיסוני עם תהליך דלקתי המביא לפגיעה הרסנית במעטפת סיבי העצב¹⁻³; ובעקבותיו פגיעה במוליכות החשמלית לאיבר המטרה, עם התפתחות הסימפטומים השונים, היכולים להשתנות מהתקף להתקף.

מנגנון המחלה הבסיסי הוא יצירת נוגדנים עצמיים של מערכת החיסון על ידי תאים מרוגשים החוצים את המחסום דם מח, אשר בהיתקלם באנטיגן - שיכול להיות אחד מהמרכיבים על המיאלין (מעטפת סיבי העצב), מתפתח מפל חיסוני עם תהליך דלקתי המביא לפגיעה הרסנית במעטפת סיבי העצב¹⁻³; ובעקבותיו פגיעה במוליכות החשמלית לאיבר המטרה, עם התפתחות הסימפטומים השונים, היכולים להשתנות מהתקף להתקף.

בכל נקודת זמן רוב חולי הטרשת הנפוצה נמנים על הקבוצה ההתקפית (התקפית-הפוגתית; התקפית-מתקדמת) 60%-70%. שאר החולים נמנים על הקבוצות המשניות-מתקדמת וראשונית מתקדמת.

עד סוף שנות ה-80 של המאה הקודמת לא היה טיפול כלשהו למחלה זו, והטיפול התבסס על מתן סטרואידים בפרוטוקולים שונים או בתרופות ציטוטקסיות.

בסוף שנות ה-80 ובשנות ה-90 המוקדמות היתה פריצת דרך משמעותית ראשונה בטיפול בטרשת נפוצה, עת הוכנסו לשימוש התרופות האימונומודולטוריות כמו האינטרפרונים (אינטרפרון ביתא; בטאפרון, אבונקס, רביף), הגלטייראמר - אצטאט (קופקסון), אשר הוגדרו כתרופות משנות מחלה (Disease

בסוף שנות ה-80 ובשנות ה-90 המוקדמות היתה פריצת דרך משמעותית ראשונה בטיפול בטרשת נפוצה, עת הוכנסו לשימוש התרופות האימונומודולטוריות כמו האינטרפרונים (אינטרפרון ביתא; בטאפרון, אבונקס, רביף), הגלטייראמר - אצטאט (קופקסון), אשר הוגדרו כתרופות משנות מחלה (Disease

בפריפריה לתאי האנדותרל של כלי הדם במח וניידתם מהדם לתוך רקמת המח דרך מחסום דם-מח. השלב הזה שבו תאי החיסון חודרים לאזור הדלקתי מתווך על ידי מולקולות ההדבקות⁸⁻⁶. שתי דרכים מרכזיות של מולקולות הצמודות נמצאו בשלב זה:

זו של InterCellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) המצויה על תאי האנדותרל והלויקוציטים יחד עם הקשר הספציפי ללויקוציטים.

Function (Lymphocyte Associated Antigen-1) 2FA-1 (Vascular Cell adhesion Molecule-1) ו-VCAM-1 המצויים על תאי האנדותרל והמקורפאגים עם הקישורים שלהם למונוציטים ולימפוציטים.

מולקולות ההיצמדות/הידבקות נימצאות בעיקר באזור כלי הדם הקטנים במח ועל תאי הדלקת ובעיקר המקורפאגים, תאי המיקרוגליה והלימפוציטים, באזור הנגעים של חולי טרשת נפוצה⁹⁻¹¹.

במחקרים שונים נמצאה עליה בביטוי של מולקולות ההיצמדות אצל חולי טרשת נפוצה¹². שיפועל-ריגוש תאי אנדותרל ותאי חיסון גורמת לביטוי מוגבר מהיר ונכחות מוגברת של מולקולות ההיצמדות בסרום ובנוזל השדרה, כאשר אותה נוכחות מוגברת לוותה בפעילות מוגברת של המחלה, והחמרה במצב החולים¹³⁻¹⁸.

על רקע הבנה מעמיקה יותר של התהליכים העומדים בבסיס מנגנון המחלה, והחשיבות הרבה לאותן מולקולות ההיצמדות נבדקות אפשרויות שונות של טיפול בטרשת נפוצה, תוך ניסיון לנטרל ולהפחית את פעילותן של אותן מולקולות הצמודות הקשורות למחלה. בשנים האחרונות נעשו ניסויים בחומר הנקרא נטליזומאב - טיסברי (Natalizumab - Tysabri) שהוא נוגדן מונקלונלי הנימנה על קבוצה חדשה של מעכבים סלקטיביים של מולקולות ההיצמדות והנקשר לתת-יחידה a4 בתוך מולקולות האינטגרין (a4 b7-1 a4b1), ובצורה כזו חוסם את הקישור שלהם לקולטן האנדותרלי VACAM-1, ובצורה זו ממתן את התהליך הדלקתי.

הנטליזומאב יכול גם לווסת את התגובות הדלקתיות, על ידי חסימת קישור לויקוציטים הנושאים את הסמן a4 - חיובי, לפיברונקטין ואוסטאופונטין. תוצאות המחקר הפיזיולוגי הבינלאומי הרב מרכזי שהיה אקראי וכפול סמיות (AFFIRM) אשר פורסמו, בשנת 2006, בעיתון הניו אנגלנד Journal of Medicine אשר בדק את יעילות הטיפול בטיסברי אל מול קבוצת פלצבו (627 מול 315), בחולי טרשת נפוצה מהסוג ההתקפי, הצביעו כי מינון של 300mg טיסברי אשר ניתן בעירוי אחת ל-4 שבועות, במשך 116 שבועות מחקר הפחית בצורה משמעותית את

תרירות ההתקפים השנתית בשיעור של 68% עם מובהקות סטטיסטית ברורה ($P<0.001$). בנוסף, במדד המעקב הנוסף והחשוב אחרי פעילות המחלה, שהוא בדיקת MRI מח לנגעים מואדים, (סמנים המעידים על מחלה פעילה) נצפתה בקבוצת החולים המטופלים בטיסברי ירידה בשיעור של 92% בכמות הנגעים המואדים על ידי גדולינים, שוב עם מובהקות סטטיסטית בולטת ($P<0.001$). מבחינה קלינית, בנוסף לירידה במספר ההתקפים חל עיכוב בהתקדמות הנכות של המחלה בשיעור של 54% עם מובהקות סטטיסטית ברורה ($P<0.001$). ותגובה מעניינת נוספת שצפתה היתה השיפור בתפקוד הקוגניטיבי של החולים המטופלים כפי שבא לידי ביטוי במבחן PASAT; כן נצפתה ירידה מובהקת בהתפתחות באטרופיית המח ביחס לקבוצת הפלצבו ($P<0.005$)¹⁹.

ככל תרופה חדשה, נדק גם פרופיל הבטיחות של טיסברי במסגרת הניסויים השונים. תופעות הלוואי המרכזיות שהיו: כאבי ראש, עייפות, כאבי פרקים, תגובות אלרגיות וזיהומים בדרכי השתן. עם קבלת התוצאות של המחקרים ולאור פרופיל תופעות הלוואי, כפי שהצטייר בתום הניסויים המרכזיים, הוכנסה התרופה לשימוש בחולי טרשת נפוצה התקפית. לאחר תקופה קצרה שבה התרופה הייתה בשימוש, התגלו מספר תופעות לוואי קשות שחייבו הערכה מחודשת של השימוש בתרופה. תופעות אלו כללו:

הופעת זיהום אופרטונסטי של מערכת העצבים PML - Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - זוהי מחלה נדירה של מערכת העצבים המרכזית הנגרמת על רקע התלקחות של הוירוס - JCV הגורמת לפגיעות קשות במערכת העצבים לעיתים קטלניות. מחלה זו מופיעה בד"כ בחולים הלוקים בכשל של מערכת החיסון כמו מושגלים וחולי HIV. עם גילוי שלושת המקרים הראשונים שנצפו, שני חולי טרשת נפוצה, שהשתתפו בניסוי המשוכלל של טיסברי יחד עם אבונקס, ובחולה במחלת קרן, הוחלט להקפיד את המשך הטיפול והשיווק בתרופה זו עד אשר נבדקו כל תיקי המטופלים ולא נמצאה עדות לחולים נוספים שלקו ב-PML. לאחר שנבדקו כל התיקים, התקבלה החלטה, הן על ידי רשויות הבריאות ברחבי העולם והן על ידי החברה, לחדש את הטיפול תחת השגחה צמודה, במטרה לזהות סימנים מוקדמים של המחלה הקטלנית PML. לאחר כשנה נוספת של טיפול, כאשר כבר למעלה מ-32,000 חולים נמצאים בטיפול, התגלו שני מקרים נוספים של PML בחולי טרשת נפוצה, שטופלו בטיסברי כתרופה יחידה (Monotherapy), וזאת על סמך סימנים קליניים, MRI מח ובדיקת נוכחות JCV בנוזל השדרה. חולים אלה טופלו על ידי פלסמפרזיס אשר סילקה במהירות את הטיסברי ממחזור הדם והביאה לשיקום מהיר של מערכת החיסון.

תופעת לוואי נוספת שנצפתה הינה פגיעה בתפקודי כבד. זו תופעה נדירה יחסית $1<1000$. מאחר ותופעותיה במספר מקרים היו קשות, יש חובה לבצע בדיקות דם תכופות כדי לוודא שהכבד פועל בצורה תקינה; יש להפסיק את הטיפול במידה והפגיעה הכבדית הינה משמעותית.

דווח גם על הופעת מלנומות בשני מקרים, אחת של העור ולאחר עירוי בודד אצל אדם מנומס, ואחת בעין לאחר מספר עירוים. ייתכן שהטיסברי מונע את היכולת של מולקולות ההצמדות לעצור את התפשטות הגרורות. בניסוי עצמו לא היה הבדל בין קבוצת המטופלים לקבוצת הפלצבו מבחינת שכירות התופעה.

במחקר נוסף שפורסם בעיתון נירולוגי ביולי 2008, נותח הסיכון מול התועלת בשימוש בטיסברי, ונמצא שכדי להוריד את השימוש בטיסברי על רקע הופעת PML, ביחס לשימוש באינטרפרון, הסיכון ל-PML צריך לגדול פי 7 מזה הקיים היום^(P). במדינת ישראל תרופת הטיסברי מותרת לשימוש וכלולה בסל הבריאות והשירותים עם התוויות ברורות מי החולים היכולים לצורך תרופה זו.

הרופא המטפל עומד תמיד בפני דילמה קשה בהגיעו לטיפול בחולים הסובלים ממחלות כרוניות שהן חשוכות מרפא הגורמות לנוזקים קשים ופוגעות בצורה קשה באיכות החיים. הדיבר הראשון של הרופא בעת החלטה על טיפול הינו "קודם כל אל תזיק" "PRIMUM NON NOCERE".

הצורך במתן טיפול במחלות חשוכות מרפא מביא לא אחת לשימוש בטכנולוגיות שיש בהן סיכון לא מבוטל לטיפול.

כל מקרה ומקרה חייב להישקל בכובד ראש ויש צורך ליידע בצורה מפורטת את המטופל על הסיכונים האפשריים כתנאי מהטיפול, אל מול התועלת האפשרית מהשימוש בתרופה.

טיסברי הוכיחה את עצמה כתרופה יעילה מאוד בטרשת נפוצה התקפית בכל הפרמטרים המקובלים להערכת יעילות טיפול בסוג זה של המחלה, והיא נוספה לארסנל של אופציות הטיפול. אין להמעטי בערכן של תופעות הלוואי שנצפו, אך הן צריכות להילקח בחשבון בהקשר הכללי של טיפול במחלה כרונית נירודגנטיבית קשה, ובוודאי בהשוואה לתרופות עם מנגנון פעולה דומה, המשמשות לטיפול במחלות אחרות חשוכות מרפא, אשר גם בהן התגלו תופעות לוואי דומות ואף בעוצמה גבוהה יותר.

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

ד"ר שלמה פלכטר, מנהל השרות למחקר קליני בטרשת נפוצה, מרכז רפואי אסף הרופא. מנהל מחלקה לנירולוגיה, מחוז תל אביב, שרותי בריאות כללית דוא"ל: shlomof@asaf.health.gov.il

נטליזומאב בטרשת נפוצה

הטוב, הרע
והבלתי ידוע

פרופ' ישראל שטיינר

טרשת נפוצה (multiple sclerosis), ט"נ הינה מחלה כרונית חשוכת מרפא של מערכת העצבים המרכזית שסיבתה ומנגנון הנזק לרקמה אינם ידועים. למרות שהתפישה השלטת הינה שמדובר במחלה אוטו-אימונית הרי שטרשת נפוצה אינה עומדת באף לא אחת מחמש הדרישות הנחוצות להגדיר תהליך כאוטו-אימוני. יתרה מזאת: הקריטריונים הקליניים והרדיולוגיים מקשים על הבנת גורמי המחלה משום שהם כוללניים מדי ומאפשרים קביעת האבחנה גם במקרים בהם סיבת ומנגנון המחלה שונים. לבסוף, מהלך המחלה והפרוגנוזה אינם ניתנים לצפייה מראש בחולה האינדיבידואלי. מדובר במחלה בעלת השלכות קשות על

איכות חיי החולה, אולם עם פגיעה מזערית בתוחלת החיים. הטיפולים המוצעים כיום לחולי ט"נ רחוקים מלהשיע רצון וקיים צורך רחוק לפצח את האתילוגיה והפתוגנזה של המחלה בכדי שניתן יהיה לפתח אמצעי טיפול יעילים.

נטליזומאב (Natalizumab) המוכר גם כ-Tysabri או Antegren הינו תכשיר אנטי דלקתי אשר פותח על ידי החברות Elan ו-Biogen. זהו נוגדן מונוקלונלי המיועד לטיפול במחלות בהן קיים חשד שתהליך דלקתי מתווך את הפגיעה ברקמה (מידע מפורט ועדכני ניתן למצוא ב-1-3). מנגנון פעולתו הוא דרך זיהוי והתקשרות למולקולת אינטגרין המבוטא על גבי ממברנת

תאים לימפוציטים מסוג T. בדרך זו מעכב נטליוזמאב את יכולת קישור הלימפוציטים לקולטנים המצויים על גבי אנדוטל כלי דם, שלב שהינו חיוני ביכולת לימפוציטים מסוג T להגיע מהדם לרקמות וליטול חלק ביצירת התהליך הדלקתי המסתיים בנזק לרקמה. תכשיר זה משמש לטיפול בטרשת נפוצה מתוך הנחה שהמחלה והנזק למערכת העצבים המרכזית נובעים מהתגובה הדלקתית במוח ובחוט השדרה. נטליוזמאב ניתן בעירוי אחת לחודש, יתרון ברור בהשוואה לקופקסון או לאינטרפרונים הניתנים בזריקות פעם ביום עד פעם בשבוע.

הבנת תהליך אישור תכשיר זה לשיווק וטיפול בט"נ מרתקת וחשובה היות והיא שופכת אור על תהליך אישור תרופות לשימוש בבני אדם, על הקשר בין התעשייה הבי-פרמצויטית והממסד הרפואי ועל השיקולים האתיים המנחים אותנו בבואנו להמליץ לחולים על סוג הטיפול המועדף.

הניסוי שנכשל

בדרך כלל נדרשו ניסויים קליניים עם מעקב של לפחות שנתיים בכדי לשכנע את מינהל התרופות האמריקאי (ה-FDA) לאשר טיפול פרופילקטי בטרשת נפוצה. כך נקבע לגבי האינטרפרונים וכך גם היה הדבר עם התכשיר קופקסון. האישור למתן נטליוזמאב בטרשת נפוצה ניתן בחודש נובמבר 2004 על ידי ה-FDA בעקבות דיווחים ראשוניים על השפעתו המיטיבה של התכשיר שהתבססו על מעקב קצר יחסית (פחות משנה) בשני ניסויים קליניים אשר תוצאותיהם טרם פורסמו במלואן באותה העת. זמן קצר לאחר מתן האישור ותחילת שיווק התכשיר נתגלתה בשלושה חולים אשר טופלו בנטליוזמאב (שני חולי ט"נ אשר טופלו במקביל גם באינטרפרון וחולה במחלת קרוהן אשר קיבל קודם לטיפול בנטליוזמאב אזאתיופריין) דלקת מוח נגיפית קשה ביותר וחשוכת מרפא Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML. גילוי זה הוביל את החברות להפסיק באופן מיידי את שיווק התרופה בפברואר 2005. בדיעבר, זכה האישור המהיר על ידי ה-FDA לביקורת והסתייגות⁴. אולם, כשנה לאחר מכן, בחודש מרץ 2006

חזרה התרופה בתנופה לחדשות ולדיון מחודש בפני ה-FDA. באותו זמן כבר ניתן היה לסכם תקופת מעקב ממושכת יותר בשני הניסויים הקליניים פאזה שלוש בטרשת נפוצה התקפית (Relapsing remitting) אשר הובילו לאישור הראשוני, והתוצאות נראו מבטיחות. בניסוי הראשון נבדק מתן זריקה חודשית של התכשיר כ-942 חולים במהלך שנתיים בהשוואה למתן אינבו. בניסוי השני הוסף נטליוזמאב ל-1171 חולי טרשת נפוצה אשר כבר טופלו באינטרפרון ביתא. בשני הניסויים נצפתה השפעה מיטיבה בשלושה מדדים: מספר ההתקפים בשנה, מספר נגעים חדשים הקולטים גדולינים ב-MRI ומידת התגברות החסר הניורולוגי לאורך זמן. מעבר לכך, שמעת ממשפר נוירולוגים על מקרים אנקדוטליים של חולי ט"נ אשר לא הגיבו לטיפולים השונים ומחלתם דהרה עד אשר הגיבו בצורה מרשימה לנטליוזמאב.

עם זאת, חשוב להדגיש שהתכשיר לא נבדק בצורה מבוקרת מול טיפולים אחרים ולא נבדקו end points הזהים לאלו שנבדקו בניסויים בתכשירים פרופילקטיים אחרים המאפשרים לטיפול בטרשת נפוצה (חלקם למעלה מ-10 שנים). מכאן עולה שלא ניתן לקבוע האם התכשיר טוב יותר מתרופות או טיפולים קיימים אחרים.

בעקבות דיון ושיקול מחודש, אישר ה-FDA בינוי 2006 את הנטליוזמאב לטיפול בטרשת נפוצה. האישור לטיפול בארה"ב כלל את הדרישות וההמלצות הבאות: הטיפול יינתן רק במרכזים בהם קיים מעקב צמוד אחר החולים בתוכנית אשר כונתה TOUCH (Tysabri® Outreach: Unlimited Commitment to Health) ובמסגרתה על החולים להיות מיועדים ומודעים לסיכויים האפשריים הכרוכים בטיפול זה ולאשרו. הטיפול מיועד לחולים אשר לא הגיבו לטיפולים פרופילקטיים אחרים כנגד טרשת נפוצה או לא סבלו את הטיפולים. במקרים חריגים וכאשר מדובר במחלה עם מהלך סוער במיוחד, ניתן לנסות את התכשיר כתרופת קו ראשון. ההנחיות לאיחוד האירופי (על ידי ה-European Commission) ולבריטניה על ידי ה-National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) היו לאפשר

מתן מתן נטליוזמאב לחולים עם מחלה קשה בלבד.

כבר בעת אישור ה-FDA היה ידוע שמעבר לסכנת ה-PML, לנטליוזמאב סיכויים וסכנות נוספות. קיימים מספר דיווחים על שפעול (ריאקטיבציה) של נגיפי ההרפס (הרפס סימפלס ונגיף הוריצלה -זוסטר) תחת טיפול (כולל ריאקטיבציות חוזרות לאחר הוריקה החודשית) ואף מקרה של אנצפליטיס הרפטית אשר הסתיים במוות^{1,5}. מקרה זה מצוי היום בדיון בפני ערכאות שיפוטיות בארה"ב, כאשר משפחת הנפטר תובעת את החברות המשווקות את הנטליוזמאב. דווחו גם זיהומים אופרטוניסטיים נוספים, אולם הקשר לנטליוזמאב במקרים אלה טרם הוכח. מעבר לכך, עלולה התרופה לגרום להפרעה קשה בתפקודי כבד המחייבת הפסקת טיפול. בחודש מרץ 2008 הוכנסה נטליוזמאב לסל התרופות הישראלי, אולם האישור כאן הרהיב את ההתוויות לטיפול: ניתן להשתמש בנטליוזמאב בהתקיים אחד מאלה: 1. בחולה ט"נ אשר לא הגיב לטיפול פרופילקטי בתכשיר אחד (קופקסון או אינטרפרון); 2. גם קופקסון וגם אינטרפרון גרמו לתופעות לוואי אשר מנעו המשך השימוש בהם; 3. החולה סבל משלושה התקפי מחלה בשנה האחרונה ובדיקת MRI מעלה תשעה נגעים ב-T2 או נגע אחד העובר האדרה בגדולינים (פחות מהנדרש לאבחנה של טרשת נפוצה אף לפי הקריטריונים על שם מקדונלד משנת 2001). במילים אחרות, הדרישה השלישית קובעת שדי לאבחון חולה כסובל מטרשת נפוצה בכדי לטפל במחלתו בנטליוזמאב.

השאלות הקריטיות

מהלך עניינים זה מציב מספר שאלות, חלקן קריטיות, בבואנו להחליט מה הטיפול הפרופילקטי המועדף בחולה אינדיבידואלי:

1. מה הסיכון לפתח PML תחת טיפול בנטליוזמאב? ניתוח סטטיסטי שבוצע עם זיהוי שלושת המקרים הראשונים העריך את הסיכון של התפתחות PML בחולה אחד על כל 1000 חולים מטופלים. היות ושלושת החולים היו גם תחת טיפול נוסף (באינטרפרון או באזאתיופריין) הועלתה האפשרות שהסיכון מותנה בפעילות סינרגסטית של מספר

תכשירים ומונותרפיה בנטליוזומאב לא תהיה כרוכה בסיכון כזה. תקווה זו נגזרה עת באוגוסט 2008 או דווח על שני מקרי PML תחת טיפול בנטליוזומאב לבדו. מעבר לכך, בכינוס ה-American Academy of Neurology באפריל 2008 הוצג תקציר⁶ המדווח על המצאות נגיף ה-JC/BK, מחוללי PML, בנוזל השדרה ובדם של 7/175 חולי טרשת נפוצה המטופלים בנטליוזומאב חצי שנה לאחר תחילת הטיפול. בכלם לא זוהה הנגיף בנוזלים אלא טרם טיפול, והפסקת נטליוזומאב הובילה להיעלמות הנגיף מנוזל השדרה והדם. אם אכן הופעת הנגיף בנוזל השדרה ובדם הינה שלב ראשון בהתפתחות PML כסיכון הנגרם על ידי נטליוזומאב לבדו ואם מדובר בזיהום שהינו תלוי-משך טיפול, יתכן שהסיכון גדול בהרבה מ-1/1000. על פי המדווח, אוכלוסיית המטופלים בעולם בנטליוזומאב הינה בסדר גודל של עשרות אלפים. ניתן על כן להניח שבחודשים הבאים, הופעת (או העדר) מקרי PML נוספים ייתן מענה חלקי לשאלה זו.

2. האם ניתן להקיש מתוצאות הניסויים הקליניים על השפעתה הצפויה של נטליוזומאב על אוכלוסיית חולי טרשת נפוצה בהם מומלץ כיום לטפל בתכשיר? החולים הינם עם מהלך מחלה ממושך שהרי לא הגיבו לטיפולים קודמים, או כאלו שמהלך מחלתם קשה וסוער יותר. ניתן להניח כי בחולים אלה מלכתחילה מידת החסר הנוירולוגי תהיה כבדה יותר, ועל כן התגובה לטיפול צפויה להיות פחותה מאשר בחולים בשלבים מוקדמים של מחלתם. לעומת זאת, בניסויים הקליניים נבדקה השפעת נטליוזומאב על אוכלוסיית חולים בשלבי מחלה מוקדמים, אלה המגיבים טוב יותר לטיפולים פרופילקטיים. מעבר לכך: בניסויים קודמים בתכשירים המיועדים לטיפול פרופילקטי בט"נ התגובה הייתה טובה יותר מזו שנמדדה אחרי תחילת השינוק בפרקטיקה השוטפת (ראה מובאה 3 ובנוסף 7-8). בהתחשב בכל אלה יש לצפות שהחולים המטופלים כיום בנטליוזומאב יגיבו לטיפול במידה פחותה מזו המדווחת.

3. האם קיימת הוכחה שנטליוזומאב יכול להשפיע על מהלך המחלה בחולי ט"נ להם

הוא מאושר ומומלץ כיום? כל התכשירים המאושרים היום לטיפול בטרשת נפוצה מבוססים על עיקרון זהה: הנזק לרקמת המוח נובע מהתהליך הדלקתי ברקמה ועל כן הם מיועדים להילחם בתגובה הדלקתית. במילים אחרות, נטליוזומאב אמור לפעול במקום בו נכשלו תכשירים אנטי-דלקתיים אחרים. אולם לא נערך ניסוי ראוי שבדק האם האומנם נטליוזומאב מועיל היכן שתכשירים אחרים נכשלו ומדובר במצב השונה מזה אשר נבדק בניסויים הקליניים שבהם הראה השפעה מיטיבה - בחולים חדשים או בחולים שבהם הוסף נטליוזומאב לטיפול באינטרפרון. גם אם טרשת נפוצה הינה מחלה (ולא תסמונת כפי שסבורים חלק מהחוקרים) הרי היא הטרוגנית ביותר במהלכה ובתגובתה לטיפול, ויש חולים אשר אינם מגיבים לו כלל. יתכן שבאותם חולים אשר לא הגיבו לטיפולים פרופילקטיים אחרים, המרכיב הדלקתי במנגנון הנזק לרקמת המוח הינו שולי. ההנחה שתרופה אנטי דלקתית אחת תעבוד במקום ששתי הקודמות נכשלו, מחייבת בדיקה והוכחה⁸. פרדוקסלית, אם כן, נטליוזומאב על סיבוכיה וסיכוינה מומלצת כיום לטיפול במצב אשר בו לא נוסתה כלל.

4. האם מוצדק לקצר זמן הערכת תרופה טרם אישורה כטיפול מעבר לגבולות ניסוי קליני? אין גבול לאמצעי זהירות והמערכות הרגולטוריות האמונות על אישור ניסויים קליניים ("ועדות הלסינקי") ועל הכנסת התרופות לטיפול בחולים חייבות למצוא את הפשרה בין אישור מהיר של תרופות מבטיחות ובין מיצוי כל הניתן על מנת למזער נזק אפשרי. במקרה שלפנינו אושר הנטליוזומאב לאחר מעקב קצר יחסית. יתכן שמעקב ממושך יותר וזיהוי מקרי PML והסיבוכים האחרים תוך כדי הניסוי הקליני היה מונע אישור התרופה או לחילופין כורך האישור בניסוי קליני ממושך הרבה יותר מבלי להעמיד בפני ה-FDA ומערכות הבקרה את הדילמה בהן עמדו באביב 2006. גם הערכת התועלת מול הסיכון בתכשיר זה במאמר עדכני² מתעלמת מהעדר נתונים עדכניים ואינה מכניסה להערכה את הסיבוכים הנוספים מעבר ל-PML⁹.

5. האם יש מקום לטפל בתכשירים שמסכנים חיים במחלה הפוגמת באיכות החיים אך אינה קטלנית ומקצרת תוחלת חיים? זו השאלה החשובה מכולן בהציגה דילמה אתית שמשמעותה כללית אך עומדת גם לפתחם של טיפולים בטרשת נפוצה כגון השתלת מח עצם ונטליוזומאב. זכור סיפור ה-Linomide, תכשיר אשר תלו בו תקוות רבות כטיפול יעיל בטרשת נפוצה ושבדיקתו הקלינית הופסקה ולא חודשה מעולם בעקבות זיהוי מספר מקרים של סיבוכים קרדיאליים בחולי ט"נ אשר טופלו בו¹⁰.

איך מתמודדים עם שאלה כזו? ההחלטה לתת במחלה אשר איננה מקצרת חיים במידה משמעותית טיפול הטומן בחובו פוטנציאל של סיכון קטלני מותנית כמובן גם במידת סיכון זה. האם במקרה שלפנינו יש בדינו, הרופאים המטפלים, נתונים מספקים לגבי התנאים הגורמים להתפתחות PML ומידת הסיכון האמיתי הכרוך בטיפול ואת הכלים האתיים לצורך קבלת החלטה עקרונית על השימוש בתכשיר בתנאים הנוכחיים? אינני סבור כך. במקום להמתין, לאסוף עוד מידע ולדון בשאלה המוסרית בחרו הממסד הרפואי והתעשייה הביופרמצויטית להתמודד עם הדילמה על ידי העברת ההחלטה והאחריות (כולל המשפטית) אל החולה. האם נכון היה לאשר התכשיר בתנאים הנוכחיים ובהעדר נתונים? האם מוצדק להשית על החולה בטרשת נפוצה את ההחלטה וההסכמה לטיפול העלול להסתבך בתופעת לוואי קטלנית? בהסתמך על הידע העכשווי, תשובתי לשתי שאלות אלו שלילית.

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

פרופ' ישראל שטיינר, היחידה למדעי העצב, הדסה הר הצופים, דוא"ל:

isteiner@cc.huji.ac.il

*תודות לר"ר ניספאנו, פרופסור יצחק ווירגין, ר"ר רונברג ור"ר שטיינר-בירמנט אשר עצתם ומתנותם סייעו לי בכתיבת המאמר.

תרופות ישנות-חדשות למחלת אלצהיימר

על דימבון (Dimebone)
ועל רמבלר (Rembler)



פרופ' יהודית אהרון-פרי

סלקטיבי, אך מטעמים מסחריים המולקולה הוסרה מהמדף. דימבון מעכבת את האנזימים בוטיריל כולין אסטרז ואצטיל כולין אסטרז, חוסמת חלשה של הרצפטור ל-N-Methyl-D-Aspartate ומעכבת את ה-mitochondrial permeability transition pore opening הגורם לאפופטוזיס. לאחר שהודגם כי לדימבון השפעה נויורופרוטקטיבית במודלים מעבדתיים של מחלות אלצהיימר והנטינגטון, נוסתה התרופה ב-14 חולים שאובחנו כחולים במחלת אלצהיימר במסגרת מחקר פתוח. דימבון הייתה בשימוש קליני כתרופה אנטיהיסטימנית בעבר, ולכן כמצופה לא נצפו תופעות לוואי מדאיגות במהלך הניסוי. יתרה מכך, הרושם הקליני היה כי מצבם הקוגניטיבי של החולים הוטב. בשלב הבא נוסתה המולקולה בניסוי אקראי כפול סמיות (randomised, double blind, placebo controlled) להערכת הבטיחות, הסבילות ויעילות הטיפול. ניסוי זה בוצע ברוסיה וכלל 183 חולים במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית, בני 50 שנה או יותר שטופלו בדימבון במינון 20 מג' שלוש פעמים ביום או באינבו.

לדברי המחקרים, הניסוי בוצע ברוסיה מכיוון שבהשוואה לארצות המערב, בהן הטיפול בתרופות המעכבות את הזרז אצטיל כולין אסטרז וממנטיין נפוץ, ברוסיה הטיפול אינו שגור והצוות הרפואי אינו נרתע מטיפול בתכשירי אינבו. השפעת הטיפול על התפקודים השונים

באיזורים נקיים ממילואיד. ממצאים אלו מורים כי הפתולוגיה במחלת אלצהיימר אינה בהכרח פועל יוצא ממשקעי הביתא עמילואיד בלבד, וקיימים תהליכים נוספים, מקבילים או מושרים, התורמים לשינויים הפתולוגיים, לתהליך הדלקתי ולחסרים בנוירורנסמיטרים הנגרמים מהם.

אין כנמצא טיפול המסוגל לרפא את מחלת אלצהיימר.

שלושת מעכבי הזרז אצטיל כולין אסטרז (rivastigmin, galantamine donepezil) מיועדים לטיפול במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית. תרופה נוספת, ממנטיין (memantin) מתערבת בווסות כמות החומצה גלוטמט במוח. תכשירים אלו מעכבים או מאיטים זמנית, ובמידה מועטה יחסית את ההידרדרות הקלינית.

דימבון (Dimebone)

שתי תרופות חדשות ומבטיחות לטיפול במחלת אלצהיימר הוצגו לאחרונה בכינוס ICAD-2008 בשיקגו: דימבון (Dimebone) ורמבלר (Rembler).

דימבון - 1H-pyrido[4,3-b] indole - 2,3,4,5-tetrahydro-2,8-dimethyl-5-[2-(6-methyl 3-pyridinyl) ethyl] (dihydrochloride), היא מולקולה קטנה לשימוש פומי קצר טווח. התרופה הייתה בשימוש ברוסיה כתכשיר אנטי היסטימיני לא

מחלת אלצהיימר היא מחלה ניוונית הפוגעת במערכת העצבים המרכזית ומאופיינת בליקויי זיכרון וירידה פרוגרסיבית בתפקודים הקוגניטיביים, שינויים בהתנהגות וליקויים ההולכים ומחמירים בתפקודי היום יום.

הגורם למחלת אלצהיימר אינו ברור. גיל מתקדם, יתר לחץ דם, סוכרת, היסטוריה משפחתית ונשאות גנטית ל-Apo-E 4 (חלבון העוזר בנשיאת כולסטרול בדם), מעלים את הסיכון לחלות במחלה.

הפתולוגיה המוחית כוללת: רבדים (Senile plaques) המורכבים מליבת החלבון עמילואיד ביתא (amyloid beta) וסביבה תאי עצב מנוונים ותגובה דלקתית, סבכים (Tangles) שהם פקעת צינוריות תוך תאית המכילה את החלבון טאו (Tau) מזורח במידה יתרה, אובדן תאי עצב בקליפת המוח, וירידה במספר הצמתים שבין תאי העצב (סינפסות). ההסתמנות הקלינית וחומרתה מצויים ביחס ישיר לפתולוגיה המוחית. ההנחה הרווחת היום היא כי עיקר הפתולוגיה במחלת אלצהיימר מתרחשת כתוצאה משקיעת חלבוני מילואיד ביתא במוח. לאחרונה, פורסמו תוצאות מחקר מעקב בן 6 שנים בחולים שחוסנו כנגד מילואיד ביתא. למרות הפחתה משמעותית בכמות המילואיד ביתא במוחם, החולים המשיכו להידרדר קלינית והתהליכים הפתולוגיים האופייניים למחלת אלצהיימר המשיכו להתרחש גם

לסיכום

מחלת אלצהיימר היא מחלה ניוונית של המוח ועדיין חשוכת מרפא. עד לא מכבר ניתן היה רק לווסת את השינויים ההתנהגותיים המלווים את המחלה באמצעות טיפול בתכשירי הרגעה, נוגדי דכאון ופסיכואה ומשפרי שינה. ב-1993 אישר ה-FDA את השימוש ב-Cognex, התרופה הראשונה השייכת לקבוצת מעכבי אצטיל כולין אסטרז. התרופה הוצאה משימוש מאוחר יותר בשל תופעות לוואי ואולם מעכבי אצטיל כולין אסטרז אחרים (donepezil rivastigmin, galantamin) המעלים את רמת האצטיל כולין הידורה כתוצאה מהתהליך הניווני, מצויים בשימוש בכל העולם ובישראל לטיפול במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית. ב-1968 יוצר תכשיר הממנטי ובשנים האחרונות אושר לשימוש לטיפול במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה בינונית קשה. הממנטי חוסם קולטני NMDA-glutamate הנפגעים גם כן כתוצאה מהפתולוגיה המוחית. השפעתם של תכשירים אלו קלה וקצרה וההנחה היא כי הם משנים את מהלך המחלה בצורה מזערית אם בכלל, בעיקר מכיוון שטיפולים אלה ניתנים בשלבים מאוחרים במחלה ומטפלים בתסמונת השאריית של התהליך הניווני. המטרה היום היא לנסות ולטפל במחלת אלצהיימר בשלבים מוקדמים, והאתגר הוא לשנות את מהלכה. הטיפולים החדשים כוללים תרופות המפחיתות את עומס הביתא עמילואיד ושל חלבון הטאו במוח, ותרופות המנסות לשנות את התהליכים הביוכימיים המתלווים לפתולוגיה המוחית. רמבלר היא התרופה הראשונה המדגימה כי המסת והסרת חלבון הטאו עשויה להאט את ההידרדרות הפתולוגית ולשפר את הקליניקה. דימבון היא התרופה הראשונה המשלבת השפעות על נירורטרסמיטרים ועל התהליך הפתולוגי במיטוכונדריה. ואולם, למרות הציפייה לטיפול מוצלח במחלת אלצהיימר, יש לזכור כי הניסיון הקליני אשר הצטבר כתוצאה מהשימוש בתרופות אלו מועט והתכשירים עדיין בתהליכי ניסוי ובדיקה. התרופות אינן זמינות לשימוש קליני (שלא במסגרת ניסוי).

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

פרופ' יהודית אהרון-פרץ, היחידה לניוירולוגיה קוגניטיבית, המחלקה לניוירולוגיה, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם, חיפה

- חומר צבע כחול. MTC היה בשימוש בעבר לטיפול בזיהומים בדרכי השתן ומטהמוגלובינמיה (methemoglobinaemia). נמצא כי MTC מסוגל להמס משקעי טאו במעבדה והוא שייך לקבוצת ה-tau aggregation inhibitors. הניסוי מהווה פריצת דרך בכך שלראשונה מוצע ניסיון לטיפול במחלת אלצהיימר המכוון לחלבון הטאו. Wischic וחב' פיתחו נגזרת של MTC ששמה המסחרי הוא רמבלר והיא מסוגלת להמס את ה-tangle filaments ולמנוע את הצטברותם ללא פגיעה בפעולתו הפיזיולוגית של חלבון הטאו. הטיפול ניקה את משקעי הטאו ושיפר את התפקוד הקוגניטיבי בעכברים טרנסגנים. הטיפול ברמבלר בעכברים ובאנשים פורסם לראשונה בכנס ה-ICAD 2008. הניסיון הטיפולי בבני אדם תוכנן כניסוי אקראי, כפול סמיות, ברמבלר בהשוואה לאינבו במסגרת ניסוי phase 2. בניסוי השתתפו 321 חולים במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית. השפעת הטיפול על התפקודים השונים נמדד בעזרת המדרים הבאים: ADAS-cog, MMSE, CDR (מדד גלובלי לתפקוד וליכולת הקוגניטיבית), CGIC, ADFACS (מדד ליכולת התפקודית). שימוש ברמבלר במינון 60 מג' שלוש פעמים ביום הוכח כיעיל בטיפול היכולות הקוגניטיביות שנמדדו ב-ADAS-cog וב-MMSE. לראשונה בתולדות הניסויים התרופתיים במחלת אלצהיימר, הודגם אפקט גדול יותר לאחר 50 שבועות טיפול בהשוואה ל-24 שבועות טיפול, עובדה המרמזת כי הטיפול ברמבלר משנה את מהלך המחלה לטובה. החוקרים מדווחים כי בהשוואה למטופלים באינבו, הטיפול ברמבלר הצליח לייצב את מצבם הקוגניטיבי-התנהגותי של החולים לכ-19 חודשים בממוצע.

נמדדה כמקובל, במדרים הבאים: ADAS-cog, CIBIC-1, MMSE, NPI, ADCS-ADL לאחר 26 שבועות טיפול הודגם שיפור משמעותי סטטיסטי בכל המדרים, קוגניטיביים, התנהגותיים ותפקודיים וכלליים בחולים שטופלו בדימבון בהשוואה לחולים אשר טופלו באינבו. בעוד שבחולים המטופלים הודגמה הטבה הדרגתית, בחולים אשר טופלו באינבו הודגמה הידרדרות הדרגתית, כמצופה. 155 חולים (68 מהמטופלים בדימבון ו-66 מהמטופלים באינבו) הסכימו להשתתף במחקר המשך, עד לשבוע 52. בהשוואה למצבם בתחילת הניסוי, המטופלים בדימבון הדגימו תפקוד טוב משמעותי בהשוואה לאלו שטופלו באינבו בכל המדרים. תופעות הלוואי העיקריות כללו מצב רוח דכאוני-דספורי, יובש בפה, הזעת יתר, קשיי שינה, פעילויות מוטוריות חוזרות, כאבי שרירים, עלייה ברמת הבילירובין ודווח לפחות ב-3% מהחולים שטופלו בדימבון. חומרתם הייתה קלה בדרך כלל ולא הצריכה הפסקת הטיפול.

תוצאות מחקר זה מעניינות ומבטיחות כיוון שלראשונה הודגמה הטבה הדרגתית ומתמשכת במצבם של חולי אלצהיימר במהלך 12 חודשי טיפול (בעבר הודגם היעדר הידרדרות בהשוואה לטיפול באינבו) וזאת ללא עדות לתופעות לוואי משמעותיות. תוצאות המחקר זכו כמצופה להד גדול וכעת מתוכנן מחקר אקראי כפול סמיות נוסף (Phase III) לשם ביסוס והוכחת הממצאים המרשימים המדווחים למעלה באוכלוסיות נוספות.

רמבלר [Rembler]

Rembler: (methylthionium chloride=MTC), מוכר כ-Methylene blue

קיצורים בשימוש בסקירה:

Apo-E 4: הגן המקודד לחלבון apolipoprotein E4

ADAS-cog=Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale: מדד המערך מספרית את הזיכרון, תפקודי השפה והיכולת לבצע פעולות בתגובה לפקוד שפתית. הציון נע בין 0-70, ציון גבוה מעיד על תפקוד קוגניטיבי לקוי.

MMSE=Mini mental state examination: מדד לתפקוד הקוגניטיבי. הציון נע בין 0-30, כאשר ציון גבוה מעיד על תפקוד טוב יותר. ציון נמוך מ-26 מקובל כמעיד על ירידה קוגניטיבית.

NPI=Neuropsychiatric inventory: מדד להתנהגות

ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living: מדד ליכולת התפקוד בתפודי היום יום.

CIBIC-plus=the Clinician's Interview-Based Impression of Change: מדד כללי לשינויים בתפקודו של החולה בהשוואה לתפקודו במהלך הבריקה שלפני תחילת הטיפול.

ADFACTS=Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale: מדד כללי המערך את תפקודו של החולה מבחינה קוגניטיבית, Clinical dementia rating=CDR, מדד כללי המערך את תפקודו של החולה מבחינה קוגניטיבית, תפקודית והתנהגותית. CDR=0 מציין תפקוד תקין ו-3 CDR מגדיר דמנציה בדרגת חומרה קשה.

ICAD=International Conference on Alzheimer's Disease

התקווה הנוירולוגית

איכות חיים והקלה

מחלות נוירולוגיות כמעט אינן ניתנות לריפוי. המחקר הפרמקולוגי מציע רשימה חדשנית של תרופות לטיפול במצבים שונים. האם סל הבריאות מצליח לעקוב אחרי המחקר והפיתוח בצורה משביעת רצון?

טל דינאכ

ל

קראת דינוי ועדת סל הבריאות המתקרבים, סקרנו את מצאי התרופות המוצע לחולים במחלות נוירולוגיות, בדקנו את ההתוויות שלהן, כיצד הן משפרות את מצבם של החולים ומהן המגבלות שלהן, כיצד נתפר תיק טיפולי לחולה במחלה נוירולוגית, מה נמצא בסל הבריאות ומה נעדר ממנו, ובכלל, מהן הבעיות העומדות בפני הרופאים בטיפול בחולים במחלות נוירולוגיות.

"חלק נכבד מהמחלות הנוירולוגיות הן מחלות ניווניות שלרובן אין מרפא ושהטיפול בהן נועד לשיפור איכות החיים ולהקלת התסמינים", אומרת ד"ר שרון חסין, מנהלת מרפאת פרקינסון והפרעות תנועה בבית החולים שיבא, תל השומר, ורופאה בכירה במחלקה הנוירולוגית. לשאלה, האם סל הבריאות משביע את רצון הנוירולוגים? משיב פרופ' אלדר מלמד, מנהל המחלקה הנוירולוגית במרכז הרפואי רבין, קמפוס בילינסון, המשמש כיועץ למשרד הבריאות בנושאים שונים מעת לעת: "סל הבריאות מכיל את התרופות שהן נכסי צאן ברזל לטיפול במחלות נוירולוגיות. יחד עם זאת, כיו"ר הוועדה המייעצת של האגודה הישראלית למחלות פרקינסון, האגודה דוחפת מדי שנה את התרופות שאינן בסל ועשויות לעזור לחולים".

פרקינסון - התרופות

פרקינסון היא המחלה הנוירולוגית השכיחה ביותר שביטוייה העיקריים נובעים מחוסר בניירורנסמיטור, דופאמין, האחראי בין היתר לוויסות מערכת התנועה. מחסור בפעילות דופאמין במוח גורם לפגיעה בפעילות מערכת התנועה. אובדן תאים יוצרי דופאמין מתבטא ברעד אצל רוב החולים במחלה, בנוקשות בשרירים, באיטיות ובקושי בבצוע תנועות, המביא בסופו של דבר לנכות תפקודית. "פרקינסון היא מחלה

כרונית ניוונית הגורמת להידרדרות איטית במצבו התפקודי של החולה במשך שנים. בשילוב ובתזמון תרופתי נכון, החולים במחלה יכולים לתפקד היטב וליהנות מאיכות חיים סבירה שנים רבות", אומרת ד"ר חסין.

על השאלה מה כולל סל הבריאות לחולי פרקינסון, משיב פרופ' מלמד: "למרות שאין עדיין תרופה המרפאה את המחלה, יש עשרות תרופות הנמצאות בסל הבריאות ומקלות במידה מסוימת על תסמיניה. הטיפול התרופתי פועל להשיב את האיוון בין הרופאמין לאצטילכולין, ובכך לשפר את איכות החיים של החולים על ידי שליטה בתופעות המחלה. השבת האיוון נעשית על ידי העלאת רמת הרופאמין המגיעה למוח, גירוי החלקים של המוח שבהם פועל הרופאמין, או חסימת פעולת האצטילכולין. רשימת התרופות ארוכה מאוד וכוללת פורמולציות שונות של לבודופא - התרופה העיקרית למחלה, שהיא חומצה אמינית טבעית שהופכת במוח לדופאמין. הדופיקר הוא הנמצא בשימוש הנרחב מבין תכשירי לבודופא, אך יש גם סינמט CR, לבופר פלוס וסטאלבו. ניתן לשלב תכשירי לבודופא עם מעכבי האנזים COMT (Catechol O Methyl Transferase), על מנת להאריך את משך פעילות הלבדופא והרופאמין במחזור הדם ובמוח. סטאלבו הוא כדור המשלב לבודופא עם אנטיקפון שהוא חוסם COMT. תרופות אנטי כולינרגיות החוסמות את פעילות האצטילכולין הן תרופות ותיקות מאוד וכוללות ארטאן/ פארטן, דקינט וקמדרין. תרופה ותיקה נוספת היא אמנטדין (פ"ק מרין או פריטרל), הפועלת להגברת שחרור דופאמין וחסימת קולטנים לגלוטמאט (ניירורנסמיטור הקשור בתהליכי נזק ניורוני ועוד). תרופות דופאמין-אוגניסטיטיות פועלות לחיקוי פעילות הדופאמין במוח והפעלת הקולטנים לדופאמין ויש מספר רב של תכשירים מקבוצה זו שידועים ביעילותם



הרבה מחד ובריבוי תופעות לוואי מאידך. מעכבי האנזים מונואמין-אוקסידז (MAO-B) מאיטים את פירוק הדופאמין במוח ובכך מעלים את ריכוזו ופעילותו.

"לצד הטיפול התרופתי קיימים ניתוחים להשתלת אלקטרודות וקוצבי מוח לעומק המוח (Deep Brain Stimulation), טיפול חשוב מאוד המשפר באופן דרמטי את תסמיני המחלה בחולים מתקדמים, שנכנס לסל ב-2005.

"בדרך כלל", מסביר פרופ' מלמד, "מקובל לשלב נציגים של קבוצות התרופות שהוזכרו לקוקטייל, המתפרש לאורך היממה לפי פעילותו וצרכיו של

החולה. מכל קבוצת תכשירים יש תרופות בסל וכאלו שלא. בוועדת סל הבריאות האחרונה", הוא מוסיף, "הצלחנו להכניס תרופת דופאמין אגונסטית חדשה בשם פרמיפקסול (סיפרול).

"הכנסת הסיפרול היא הישג גדול למדי", אומרת ד"ר חסין ומרחיבה ביחס למשפחת הדופאמין אגוניסטים. "תרופות אלו נמצאות במקום השני בעוצמתן לאחר הלבדופא והן תרופות חשובות בעיקר בחולים צעירים. לפני כשנתיים הייתה מהפכה גדולה בשימוש בהן, כשחלק גדול מהתרופות במשפחה זו (נגזרות של ארגוט, כמו פרגוליד ובורומקריפטין) הוצא משימוש לאחר

שהתברר שהן מזיקות למסתמי הלב בשימוש מתמשך, וממשפחה זו נותרה רק רופינירול (רקויפ). בסל של השנה שעברה הצלחנו להכניס את התרופה סיפרול, שהייתה רשומה בארץ הרבה שנים ולא נכנסה עד אז לסל. בראשית יולי השנה החל השיווק שלה. בנוסף, נכנס אגוניסט חדש, אפומופין אפו גו, שניתן בזריקות לפי הצורך לחולים, אבל צריך מזרק מיוחד כדי להשתמש בתרופה והיא עדיין בהליכים ובכל מקרה מיועדת רק לנתח שוק קטן מאוד".

ההחלטה על מתן תרופה מסוימת מתוך הסל תלויה במצבו של החולה ובתגובת גופו לתרופות.



בדרך כלל, עם התקדמות המחלה ישולבו מספר תרופות על מנת להגיע לתוצאות אופטימליות. יש מקרים שבהם השימוש בתרופה מסוימת יגרור תוצאות לוואי בלתי נסבלות עבור חולה מסוים ואז תומר התרופה בתרופה אחרת. "בדרך כלל נתחיל במינון נמוך ונעלה בהדרגה עד שנגיע לתוצאה אופטימלית, תוך שאיפה למינונים נמוכים, הן משום שלא ניתן לחזות את תוצאות הלוואי של התרופה על החולה והן בשל הצורך לשמור את המינונים הגבוהים לשלב מאוחר יותר במחלה", אומרת ד"ר חסין ומוסיפה: "וגם אז, ייתכן שלאחר פרק זמן ארוך של שימוש בתרופה מסוימת נאלץ להמירה כיוון שהשפעתה תפחת. עם השנים, כמה מהסימפטומים נעשים עמידים לתרופות, כמו היעדר שיווי משקל, בעיות דיבור או בעיות לא מוטוריות כמו ירידה קוגניטיבית, הפרעות נפשיות והפרעות של המערכת האוטונומית (שתן, מערכת עיכול, ויסות לחץ דם ועוד), ולכן הטיפול בחולה מאוד אקטיבי ודינמי. כמעט בכל ביקור של חולה במרפאה נעשה שינוי, כמו הוספה או הפחתה של כדור על פי ההקשבה לצורכי החולה".

מחלת פרקינסון וסל הבריאות

"לשמחתנו הרבה, מרבית התרופות שנרשמו בישראל למחלת פרקינסון כלולות בסל הבריאות", אומרת ד"ר חסין, חברה בוועדת התרופות של החברה הניירולוגית בישראל. ד"ר חסין מספרת על שתי תרופות שעדיין לא נכנסו לסל. "האחת, סטאלבו, חדשה יחסית בארץ – שילוב של לבודופא וקרידיופא עם אנטקפון עם קומטאן, שהוא חוסם COMT. הקומטאן יכול להינתן לבד אולם לשילוב יש יתרון של נוחות ושיפור היענות, והמינונים של הכדור נוחים מאוד לחולה. למרות שהתרופה לא נמצאת בסל הבריאות, היא נרשמת לחולי פרקינסון באמצעות קופות החולים, אבל חולים מחוסרי אמצעים לא יוכלו בשלב זה ליהנות ממנה".

ד"ר חסין מספרת עוד כי בקרוב יתפרסמו תוצאותיו של מחקר שגם מרפאת הפרקינסון בשיבא השתתפה בו, המראה כי לסטאלבו השפעה טובה יותר על החולים עם מחלה התחלתית לעומת לבודופא בלבד. "בשנה שעברה הוגשה בקשה להכליל את הסטאלבו בוועדת הסל, אולם היא לא נכנסה למרות שתוספת העלות הכרוכה בכך לא גבוהה ואנו מקווים שהיא תיכנס השנה". תרופה נוספת שטרם נכנסה לסל הטיפולים היא התרופה רסג'ילין (אזילקט) של "טבע", שהוגשה פעמיים לסל אך עדיין לא נכנסה. אזילקט שייכת לקבוצה של תכשירים שהם חוסמי MAO-B. בישראל רשומות שתי תרופות מקבוצה זו: יומקס או סלג'ילין הוותיקה מאוד והאזילקט הדומה לה במנגנון הפעילות, אולם היא יקרה יותר ולכן לא הוכנסה לסל. מחקר רב מרכזי בינלאומי

שהתפרסם לאחרונה, שבו השתתפה גם מרפאת הפרקינסון בשיבא ובחן 1,200 חולים מקנדה, מארצות הברית, אירופה וישראל, בדק ואישר מחקר קודם המראה כי לאזילקט אפקט המעב את ההידרדרות המחלה, מעבר להשפעת הממתנת על האפקטים הסימפטומים. "זו התרופה היחידה שעד היום הוכח במחקר מבוקר ובאיכות מדעית גבוהה שהיא מעכבת את המחלה", אומרת ד"ר חסין. "למעשה, זו התרופה היחידה שיצרו עבורה מודל נכון של מחקר שיכול לאמת השפעה מעכבת ולהפרידה מהשפעה תסמינית. במחקר שנעשה הם הוכיחו שמצבם של חולים המקבלים אזילקט שנה וחצי מחמיר פחות מאלה המקבלים את התרופה תשעה חודשים בלבד. התוצאות שהתפרסמו הן ראשוניות בלבד ומצפים לפרסום מפורט יותר שלהן בסוף חודש אוגוסט. אני מקווה שהתרופה הזו תיכנס לסל השנה", היא מסכמת.

פרקינסון ותופעות פסיכוטיות

הצורך בתרופות אנטיפסיכוטיות הוא מכשול הניצב בפני נירולוג המטפל בחולה פרקינסון. על כך מרחיבה ד"ר חסין: "בשל שילוב התרופות שנטלים חולי פרקינסון לאורך זמן, מתפתחות אצלם לעתים תופעות פסיכוטיות דוגמת הזיות ראייה ופרטניה והחולים בסכנה להידרדרות ולהרחקה מהבית בגלל ההפרעות הפסיכוטיות. לצערנו, על פי הסל, חולים אלה אינם זכאים לטיפול בתרופות אנטיפסיכוטיות שאינן מחמירות את תסמיני מחלת פרקינסון, כמו סרוקוול לדוגמה, שהיא תרופה לחולי סכיזופרניה. רוב התרופות האנטיפסיכוטיות חוסמות את קולטני הדופאמין ולכן מחמירות את תסמיני המחלה. יש תת קבוצה של תרופות בטוחות יותר אך אנו לא יכולים לרשום אותן לחולי פרקינסון אלא באופן פרטי. זו בעיה רצינית ביותר, שאין לה פתרון בשלב זה".

גם העדר פתרון פרמקולוגי לחולי פרקינסון הסובלים מדמנציה הוא בעיה בלתי פתירה לדברי ד"ר חסין: "כשליש מחולי הפרקינסון המבוגרים יפתחו גם דמנציה", היא אומרת. "ניתן לטפל בהם באקסלון, שנרשמה בישראל לאלצהיימר, אבל לא למחלת פרקינסון. בשנה שעברה הגשנו אותה לסל עבור חולי פרקינסון, אולם התרופה נדחתה ולכן רק מי שיכול להרשות לעצמו קונה אותה באופן פרטי".

גם הטיפול המשקם עבור חולי פרקינסון, שיעילותו לא נופלת מזו של תרופות, מוגבל בסל התרופות ועומד על 12 טיפולים שנתיים בלבד. "כיוון שזה לא מספיק כלל והתועלת היא בטיפולים מתמשכים (לפחות פעמיים בשבוע), יש חולים המוציאים 2,000-1,000 שקל מדי חודש על פיזיותרפיה וטיפולים משקמים אחרים", אומרת ד"ר חסין. כפתרון היא מצביעה על

קבוצות פרקינסון שהקימו כמה מקופות החולים המקיימות פעילויות משקמות קבוצתיות, כולל הידרותרפיה, ריפוי בעיסוק וריפוי בדיבור.

טרשת נפוצה

טרשת נפוצה היא מחלה כרונית הפוגעת במיאלין, החומר המבודד את סיבי העצבים ומסייע להעברת זרמים חשמליים בין תאי העצב. כתוצאה מכך נפגע תפקוד המוח, חוט השדרה ועצב הראייה והדבר משפיע על תפקוד שרירי הפנים – תנועות עיניים, דיבור ובלעיה, תפקוד הגפיים – תנועות ותחושות, תפקוד הסוגרים, שיווי המשקל לאחר שנים ובמקרים חמורים המחלה גורמת להגבלת התנועה והתפקוד ולנכות. בארץ יש על פי ההערכה כ-5,000 חולים במחלה ובעולם כ-3.5 מיליון.

"אין תרופה לטרשת נפוצה", אומר פרופ' מלמד, "אולם קיימות מספר תרופות המקלות על הסימפטומים שהמוכרת בהן היא קופקסון (גלאטיאמור) של חברת טבע, המורכבת ממספר חומצות אמינו. התרופה מטעה את מערכת החיסון הנטוה לתקוף את המיאלין. בנוסף, יש ביטא-אינטרפרונים שהם מספר תרופות, כולל רביף, בטאפרון ואוונקס, כולן בסל והן ניתנות בזריקות בתדירות שנעה בין יום-יום לאחת לשבוע".

"בדיני הוועדה לענייני סל הבריאות שנערכו אשתקד, אושרה התרופה טיסברי כתרופה של דור שני, אולם בגלל תופעות לוואי כמו כשל חיסוני ונטייה לזיהומים חמורים, היא לא נמצאת בעדיפות ראשונה", אומרת ד"ר חסין. "תרופות אלו מפחיתות את מספר התקפי הטרשת הנפוצה וממתנות את חומרתם. עדיין אין קביעה חותכת ביחס לאפשרותן להאט את קצב ההידרדרות כתוצאה מהמחלה. במקביל, נערכים מחקרים בחיפוש אחרי תרופה שתאט את התקדמות המחלה ובין השאר תרופות שידכאו את המערכת החיסונית על מנת למנוע את תקיפת המיאלין והעצבים וכן תרופות שיאפשרו תיקון המיאלין והגנה עליו".

"אחת הבעיות של נירולוג המטפל בחולי טרשת היא שיש תסמינים שניתן להקל עליהם בעזרת תרופות שהתווייתן מייעדת אותן למחלות אחרות. במקרים כאלה", אומרת ד"ר חסין, "כיוון שהתרופה לא בסל של חולי טרשת נפוצה אלא רק בסל למחלות אחרות, רק חולים בעלי אמצעים יכולים לרכוש אותן. בין התרופות שאינן מתוות לחולי טרשת נפוצה ועשויות לעזור להם נמצאות תרופות אימונו-אונקולוגיות, שימנעו את תקיפת המיאלין; תרופות דוגמת פרוביג'יל שרשומה לישנוניות ונרקולפסיה אך חשובה בחולי טרשת לטיפול בעייפות קשה המופיעה לעתים אצל חולים אלה.

"חולי טרשת סובלים גם מבעיה של כאבים ממקור

עצבי, אבל כל התרופות נגד כאבים נירופאטיים אינן נמצאות בסל לחולי טרשת וכך גם התרופות ספזמקס, ויקר ודטרויטול, המטפלות בפעילות שלפוחית השתן, שעשויות להציק גם לחולי טרשת והן אינן בסל עבורם.

אפילפסיה

אפילפסיה היא מחלה שכיחה הפוגעת ב-1.5-1 אחוזים מכלל האוכלוסייה. חולי אפילפסיה סובלים מהתקפים הנגרמים בשל הפרעה בפעילות העצבית במוח, במעין רצף של קצרים חשמליים שנוצרים בשל חוסר איזון בין הפעילות החשמלית של תאי העצב במוח לבין מנגנונים המכבים את פעילותם. ההתקפים חוזרים ונשנים בתבנית קבועה כשיטת לפעילות חשמלית פתאומית ובלתי מבוקרת באזור או אזורים מסוימים במוח. האזורים שבהם מתחוללים ההתקפים קובעים את סוג ההתקף. הטיפול התרופתי מונע או מוריד באופן משמעותי את מספר ההתקפים האפילפטיים במרבית המקרים.

יש תרופות רבות מאוד לאפילפסיה וכולן בסל הבריאות, אומר פרופ' מלמד. הוא מונה את התרופות החל מהוותיקות יותר דוגמת אפנטין (פנטואין), טגרטול, לומינל, פריולין, דפלפט (ולפרל) למיקטל, החוסמות תעלות נתרן רגישות מטען ומעכבות כך שחרור חומצות אמינו מעוררות כמו גלוטאט, ותרופות פחות ותיקות דוגמת טופמקס וטריפלטין. ד"ר חסין מוסיפה: "התרופה קפדה אמנם נכנסה בשנה שעבר לסל התרופות אך למקרים חמורים במיוחד ולאחר שנכשלו שלוש תרופות אחרות. אנחנו מעוניינים להפחית את ההגבלה על תרופה זו כדי שחולים מתאימים לא יצטרכו לעבור דרך תחתית כדי לקבל אותה".

מיגרנה

מחלה שכיחה, בעיקר בקרב נשים, שביטוייה הם התקפי כאבי ראש חזקים, חד-צדיים בקרבת הראש והעין, העשויים להימשך עד שלושה ימים ומלווים לעתים בבחילה או בהקאה ורגישות לאור ולרעש. "הטיפול התרופתי למיגרנה כולל טריפטנים, המשפיעים על הקולטנים לסרוטונין בכלי הדם ובעצבים", מסביר פרופ' מלמד. "מדובר במשפחה שלמה של תרופות הכוללת את אמטריקס, ריזלט, רלרט, וזמיג. לצידן יש תרופות דוגמת טמיגן ומיגרבל הוותיקות יותר".

"כל התרופות להתקף בודד של מיגרנה נמצאות בסל הבריאות ומדובר בתרופות יקרות", אומרת ד"ר חסין. "הבעיה שלנו בכל הקשור למיגרנה היא בתרופות למניעת ההתקפים. בעוד שניתן לרשום תרופות ותיקות כמו דרלין או אלטרול, קשה יותר עם תרופות אנטיאפילפטיות כמו דפלפט המסייעות למיתון התקפי מיגרנה, או

הטופמקס, החדשה יותר, העוזרת למניעה של מיגרנה. הטופמקס לא הוכנסה לסל בשנים קודמות ואנחנו מקווים שתיכלל השנה".

מיאסתניה גרביס

מחלה אוטואימונית המתבטאת בחולשת שרירים על רקע היווצרות נוגדנים נגד החיבור בין העצב לשריר. "מיאסתניה גרביס", אומר פרופ' מלמד, "היא מחלה נדירה יחסית, שאין לה עדיין מרפא והטיפול התרופתי בחולים נועד להקל עליהם את תסמיני המחלה. הטיפול נעשה בפירידוגסטמיין (מסטינון) ממשפחת חוסמי האנזים אצטיל כולין אסטראז, המפרק אצטיל כולין ונועד לחזק את הקשר בין העצב לשריר. מסטינון מעכב את פירוק האצטילכולין ומאפשר לו להצטבר ולשפר את הגעת הרוחף מהעצב לשריר. התרופה נמצאת בסל שנים רבות, אולם יש צורך גם בטיפול אימונולוגי וכאן, מלבד סטרואידים, התרופות האחרות אינן בסל, לדוגמה נוגדנים בעירוי - intravenous immunoglobulins.

שבץ מוח

שבץ מוח או אירוע מוחי איסכמי חריף הוא מוות של רקמת המוח, הנובע מאי זרימת דם ומזרימת חמצן לא מספקת למוח, הנגרמים בין השאר בשל חסימה על ידי קריש דם.

"הטיפול הנמצא בסל הבריאות היום הוא טרומבוליזם תוך ורידי, עם טיפוי אי (tPA) ולעתים טרומבוליזה תוך עורי או פרוצדורות אנדו-ווסקולריות (לשליפת קריש)", מסביר פרופ' מלמד וממשיך. "לאדם שעבר שבץ מוח יש סיכוי רב יותר להתאושש אם יקבל את הטיפול בתוך שלוש השעות לאחר האירוע.

פרופ' מלמד מספר כי "זריקות רעלן בוטולינום מסייעות לחולה בשבץ מוח כשלאחר האירוע המטופל הופך למשותק באחת מידי ובשל הפגיעה המוחית מופיעה עווית הגורמת להתכווצות כף היד. החולה סובל מכאב, כף היד נותרת תפוסה וקפוצה ומזדהמת כתוצאה מכך. היא מפריעה לפלג הגוף העליון לתפקד. במקרה כזה, הזרקה של רעלן בוטולינ, המרפה שרירים, משתקת את הקשר בין העצב המוטורי לשריר ואנו משתמשים שנים רבות באפקט הזה לטיפול בפעילות יתר שרירית. מדובר בטיפול כרוני הנעשה כל שלושה-ארבעה חודשים. בסל הבריאות מכסים את הטיפולים הללו לעוויתות שנגרמות במהלך השנים, דוגמת עווית של עפעפים נעצמות, עווית של מחצית הפנים, עווית של הצוואר או עווית של כף הרגל אצל ילדים. אולם, הטיפול בעוויתות של היד לא נכנס לסל למי שסובל משבץ. למיעוט החולים שהדבר מפריע להם מאוד נעשה הטיפול באופן פרטי

והעלויות גבוהות מאוד, כ-4,000 שקל לטיפול, שנעשה כאמור אחת לשלושה חודשים".

מחלת אלצהיימר

אלצהיימר היא מחלת המוח הניונית השכיחה ביותר בבני אדם והיא גורמת לדמנציה (שיטיון) מתקדמת. אין ריפוי למחלה אך יש תרופות המעכבות את הידרדרותה. "התרופות הנרשמות לחולי אלצהיימר כיום מיועדות להעלות את רמת האצטילכולין במוח דרך עיכוב האנזים המפרק אותו, הקרוי אצטיל כולין אסטראזה: דונפזיל (אריצפט, ממוריט, אסנטה) וריבסטיגמין (אקסלון) נרשמו ונכנסו לסל תחת מגבלות שהשלב של המחלה לא יהיה מתקדם מדי ושלא תהיה מחלה נוספת כמו מחלת פרקינסון או שבץ מוחי", מסביר פרופ' מלמד. "קשה מאוד להשיג לחולים תרופות שאינן בסל דוגמת גלנטאמין או ממנטיין (אביקסא או ממקס) לחומרה בינונית עד קשה של דמנציה, וזו בעיה עבור חולים עם מחלה מתקדמת ובני משפחותיהם. אנו ממשיכים לתת להם את הממוריט ומוסיפים להם את האביקסא. נמצא כי התרופות יעילות בשיפור תפקודי הקשב והריכוז בחולי אלצהיימר וממתנות את תסמיני המחלה. בין השאר, נבחנות כעת תרופות נוגדות חמצון, שיאטו את תהליכי ההרס של הרדיקלים החופשיים במוח ותרופות נוגדות דלקת", מסכמת ד"ר חסין.

לסיכום, כפי שעולה מהדברים, הטיפול הניירולוגי הוא מורכב ובמרבית המקרים סל הבריאות מכיל את התרופות הנדרשות לטיפול בשורש הבעיה. העניינים מסתבכים כאשר כמה מתסמיני המחלה דורשים טיפול בתרופות שאינן מצויות בסל עבור חולים במחלה מסוימת. כפי שאומרת ד"ר חסין: "הבחירה בסוג הטיפול התרופתי לכל חולה העומד לפניך היא אמנות. מספר פרמטרים כמו גיל המטופל, שלב התפתחות המחלה, סוג התסמינים וחומרתם והתגובה של החולה לתרופה, קובעים את הטיפול. דוגמה לכך היא מחלת פרקינסון, שבה הטיפול הנכון הוא שילוב קוקטיילי. נעשית חשיבה רבה בטיפול של כל חולה. בתחילה רושמים למטופל תרופה אחת או שתיים, ואחרי חמש שנים אפשר להגיע למצב שבו אנו משלבים יחד חמישה סוגי תרופות. יש חולים הנוטלים מדי יומה עשר מנות של תרופות והם תלויים בתרופות מדי שעה לתפקודים שונים. כשנוספים למחלה כאב, עייפות קשה, אי שליטה בסוגרים, צורך בטיפול משקם או קשיים אחרים, שאינם ספציפיים למחלה שממנה סובל החולה ושאינם מצויים בסל עבור מחלתו, השיפור באיכות החיים לא ממצה את הפוטנציאל".



השתלת תאים עובריים בחולי פרקינסון

נושא השתלת תאים עובריים מסתמן אצל רבים כאחד מהכלים החשובים בעתיד היכול לשמש כטיפול בחולי פרקינסון, אולם, עד היום מחקרים מבוקרים היטב לא הראו יתרון בהשפעתם על מהלך המחלה. בניסיון לבחון את השפעת המחלה על שרירות תאים אלו לא נצפה שינוי משמעותי בכמות התאים, אולם זאת כאשר מדובר בהשפעה של שרירות תאים בטווח הקצר. מאידך גיסא, לא נבדקה השפעתו של התהליך הניווני על תהליכים פתולוגיים בעלי טווח ארוך באוכלוסיית תאי העובר לאחר ההשתלה.

הייעוד של מחקר חדש נובע מבריקה השוואתית של תהליכים פתולוגיים בחולים שנפטרו זמן רב לאחר ההשתלה. הבריקה ההשוואתית כללה דגימה של בדיקה פתולוגית מגרעיני הבסיס מאשה בגיל 75 שנפטרה 14 שנה לאחר שעברה השתלה של תאים עובריים בהשוואה לדגימה פתולוגית שנלקחה מאזור גרעיני הבסיס משני חולי פרקינסון שנפטרו כ-4 שנים לאחר השתלה של תאי העובר.

החולה הראשונה, בה הושלתו תאים עובריים בגיל 61 לאחר 22 שנות מחלת פרקינסון עם הגבלה משמעותית עקב פלוקטואציות ודיסקינזיות קשות, דיווחה על שיפור בכל המודדים המוטוריים וכן הודקת למינון מופחת של טיפול דופאמינרגי. 11 שנה לאחר ההשתלה חלה החמרה בהליכה ובשינוי משקל. 3 שנים לאחר התחלת ההתדרדרות, החולה נפטרה.

ניתוח השוואתי בין קבוצות התאים כללו צביעות לבדיקת תפקוד התא ובדיקה להצטברות חלבון פתולוגי בתאים, בכללם צביעות לאלפא סינקלאין, יוביקוטיין, CD45, חלבון מוביל דופאמיני וטירוזין הידרוקסילז. בניתוח הממצאים אנו מוצאים שבאוכלוסיית התאים שנותרו בפרק זמן הארוך מההשתלה נצפו צביעות חיוביות לטירוזין הידרוקסילז אולם לא לחלבון המוביל דופאמיני, וכן ממצא המעיד על הצטברות לקויה של החלבון אלפא סינקלאין, בחלקם עם מראה של גופיפים ע"ש לוי. בהשוואה לקבוצת התאים השנייה נבדקים שנפטרו 4 שנים לאחר השתלה, נראתה שקיעת אלפא סינקלאין, אולם צבר של החלבון הפתולוגי לא נצפה. השוואה זו תומכת בהצטברות תהליכים ניווניים בתאי העובר שהושלתו בחולי פרקינסון. אם משווים נתונים אלה לאוכלוסייה בריאה בה לא ניתן לצפות לאגרגציה פתולוגית אם כי, ניתן לצפות לקיום של חלבון אלפא סינקלאין רק בשלב מבוגר בחיי האדם, אנו מוצאים נוכחות של תהליכים פתולוגיים אלו כבר לאחר 14 שנה ו-4 שנים בהתאמה. תהליכים אלו יכולים לרמוז על השפעת תהליכי המחלה עצמה. כיום מוצעות מספר השערות הקשורות בתפקודו של הליבויקוטיין כגורם לריכוז של החלבון אלפא סינקלאין. מחקר זה מודגם היווצרות מנגנון פתולוגי זה כבר באוכלוסייה הצעירה של התאים העובריים.

לאורך השנים הועלתה סוגיה הנוגעת למשך ציר הזמן בו קיים הגורם הפתולוגי הפוגע במחלת פרקינסון. בעבודה זו אנו מוצאים שאף תאים חדשים שהוכנסו למערכת פיתחו גם תהליכים פתולוגיים, אולם לא ניתן לשלול את האפשרות שהתהליכים הפתולוגיים שנצפו בתאים אלו מקורם בתהליכים שנבעו מתהליכי דחייה על ידי מערכת החיסון.

(01 May 2008) 14 Nature Medicine 506 - 504

השאלה של המלט

קיום רצון חופשי הוא בעל אחיזה במציאות? בניסויים קודמים נבדק פוטנציאל המוכנות, הפוטנציאל הקשור ברמת התכנון לפני ביצוע פעולה, מהאזור הסופלמטרי, הסמוך לקורטקס המוטורי. כשברירי שנייה לפני החלטת האדם על ביצוע הפעולה, ניתן לראות פוטנציאל מוכנות, המקדים את ההחלטה המודעת של האדם. נשאלת השאלה האם קיימת החלטה לא רצונית של המוח המתקבלת לפני הרמה התודעתית המורה על ביצוע פעולה?

לשם הבנת התהליך והאזורים במוח המעורבים בקבלת ההחלטות בוצע מחקר זה, שבדק את האזורים במוח המשתתפים בקבלת ההחלטות לאורך ציר הזמן. החולים נחשפו למסך שהציג אותיות שונות. במהלך החשיפה הנבדקים נתבקשו לקבל החלטות בלחיצה על כפתור בין אם מימין או משמאל, כשבעת הלחיצה, על הנבדקים הוטל לזכור את ציון האות שהופיעה על המסך בזמן הלחיצה. פרק הזמן מעת ההתחלה של החשיפה לאותיות ועד לרגע הלחיצה נמדד ונאמד בממוצע של כ-21 שניות. מיד לאחר הפעולה הופיע מסך שבדק את זמן הערכת קבלת ההחלטה אצל נבדקים לעת קבלת ההחלטה על לחיצת כפתור. התוצאות נבדקו והושושו לאזורים שונים בהם נבדקה מידת פעילות העברה של המידע המשפיע על קבלת ההחלטה, וכן אפשרות להעריך את משך הזמן מעת קבלת ההחלטה ועד לעת ביצועה.

בניתוח הנתונים אנו מוצאים שני אזורים המופעלים בסמיכות לביצוע ההחלטה באזור המוטורי ובאזור הסופלמטרי. אם נמשיך בציר הזמן לאחור, מוצאים שני אזורים נוספים במוח הקשורים בקבלת החלטה. האזור הראשון הנמצא בקורטקס הפרונטופורלי, פעיל כ-7 שניות לפני ביצוע הפעולה; האזור השני נמצא פעיל לפני ביצוע הפעולה באזור הקורטקס הפאריטאלי, באזור פרהקונאס בקורטקס צינגולייט אחורי. בבחינת פעילותם של אזורים אלו מוצאים שהאזור הפרונטלי פועל לפני האזור הפאריטאלי, מתקבל תרשים זרימה בו נראה שהאזור הפרונטלי הינו האזור שבו מתקבלות ההחלטות הנשמרות לפני ביצוען באזור הקורטקס הפאריטאלי, ולפני הרמה המודעת של התודעה עובר לאזור הסופלמטרי או האזור הסמוך לו, עד לרמת סף התודעה לפני ביצוע המטלה.

נושא זה הינו מרתק ומשלהב, אך במקביל מטיל צל כבד על החלטותינו, האם להיות או לא להיות הינה באמת השאלה?

Nature Neuroscience 11 543-545

טעימות של דיכאון

האם קיים קשר בין חוש הטעם לבין דיכאון?

במחקר שבוצע לאחרונה בקבוצת נבדקים בריאים, נבדק סף הגירוי של חוש הטעם, ניתו גירויים שעברו דילול משמעותי, עד לרמה של מתחת לסף הגירוי. לאחר מכן הנבדקים נטלו טבליה המעלה את רמת הסרטוטין או הנוראדרנלין במוח. בחולים שנטלו טבליה המעלה את רמת הסרטוטין נמצא שיפור בסף הרגישות לאבחנה של טעם מר ומתוק, ואילו נבדקים שנטלו טבליה שהעלתה את רמת הנוראדרנלין נמצא שיפור ברגישות לאבחנה בטעם מר או חמוץ.

ינסה למצוא את קשר בין ההבדל בחסר בסוג הטעם לבין תרופת הבחירה אצל חולים אלו, כאשר ההנחה הנבדקת טוענת שאנשים עם תחושה מופחתת לטעם מתוק מקורה בחסר בסרוטונין, ואילו חסר לטעם חמוץ מבטא חסר לטעם נוראדרגלין, ותרופות ספציפיות לנזירטרנסמיטרים אלה יכולות להשפיע טוב יותר על סמני הדיכאון, בהתאם לירידה בחוש הטעם.

Science 29 August 2008: Vol. 321. no. 5893, p. 1153
DOI: 10.1126/science.321.5893.1153b

האם ההשפעה תהיה דומה באנשים עם דיכאון, בהם משוער חסר בנזירטרנסמיטרים אלה, כלומר סף גירוי גבוה בחישה של טעמים. לבדיקת השערה זו, נלקחה קבוצת חולים בהפטיטיס C שטופלו באינטרפרון ופיתחו דיכאון תגובתי. לבדיקת ההשערה יבדקו שתי זרועות של קבוצות נבדקים, האחת מטופלת בתרופות נוגדות דיכאון, וקבוצת נבדקים שאינה מקבלת טיפול נוגד דיכאון, כאשר נשווה בהבדלי החישה של הטעם בין שני הקבוצות. אספקט נוסף שייבדק בקרב קבוצת המחקר הנוטלת טיפול תרופתי

אסטרוציטים בשרות הראיה

מקובל לראות את תפקוד האסטרוציטים כרשת נרחבת התומכת בנזירונים. אולם, נראה שהנחה זו אינה עומדת בבוזן המציאות, לפחות במערכת המשמשת כמפענחים את האותות המתקבלים בשדה הראיה, כאשר בודקים את תפקודם של האסטרוציטים בעת הופעה של גירויים משתנים אל מול שדה הראיה. במחקר זה שאנו סוקרים נבדקה התגובה של הנזירונים והאסטרוציטים לגירויים חזותיים בשדה הראיה, המשתנים בזווית ובתדירות הגירוי. באמצעות סמנים המבוססים על מיפוי סידן, או סמנים המייחדים את אוכלוסיית התאים, הורכבה תמונה של תאים שהופעלו בתגובה לסדרה של גירויים תלויי זווית ותדירות. בהשוואה בין מפת התאים שהופעלו מתקבלת תמונה של הקבלה עם חפיפה משמעותית בסמיכות של שתי אוכלוסיות התאים ולמרבית ההפתעה קיימת רמת דיוק גדולה יותר ברמת הקליטה לגירוי משתנה בקרב אוכלוסיית האסטרוציטים, הן בזווית והן בתדירות הגירוי עד לרמה של הבדל בין שני תאים סמוכים. רמת דיוק זו אינה נמצאת בקרב אוכלוסיית הנזירונים. ניתן להסיק שרמת התמסורת והפיקוח מתבצעת ברמת תא האסטרוציט הבודד המקושר למספר תאי נזירון וע"י פעילותו הסלקטיבית של תא זה ניתן להשיג רמת רגישות לכל שינוי קל הן בזווית והן בתדירות של הגירוי בשדה הראיה. יתכן אף שהיכולת ברמה הפרהסינפטית עולה באמצעות ריבוי של השלוחות של תאי האסטרוציט בהשוואה לנזירונים ובכך משתפרת רגישותו של תא האסטרוציט. כאשר מבטלים את פעילות תאי האסטרוציט ע"י שימוש בחסמים ספציפיים, ניתן למצוא הבדל משמעותי בעוצמת הפעילות ובמשך הפעילות של הנזירונים. ניתן לקשור תופעה זו לעלייה ברמת הגלוטמט וכתוצאה מכך לשפעול יתר של התאים.

התמונה שמתקבלת הינה מסועפת ומורכבת אך נראה שחשיבותו של האסטרוציט בהרכבה של התמונה החזותית הנה רבה, כדי להשיג רמת דיוק גבוהה של התא הבודד באמצעות השפעתו על מערכת הנזירטרנסמיטר גלוטמט והן בהשפעתו על זרימת הדם.

586 - 586 (16 Jul 2008)9, Nature Reviews Neuroscience



שיקולים תקציביים בשיקוליו של הרופא

עו"ד ד"ר אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר

אלה ובהנחיות כלליות אותן הוא מקבל מהנהלת המוסד ולשמור על טוהרה המקצועי של החלטתו הטיפולית. אינטרסים מערכתיים או שיקולים מוסדיים – בשום פנים וצורה – לא יהיו משקל ב"יום הדין" אם תוגש קובלנה נגד הרופא והוא ייאלץ להתגונן בדין משמעתי, שבו עלול הוא לאבד את רישיון עבודתו.

ומעשה שהיה כך היה: אדם אושפז בבית חולים פרטי לצורך ניתוח מעקפים. המהלך שלאחר הניתוח הסתבך בעליית חום. היה זה יום חמישי בשבוע, והרופא המנתח נטל מהחולה תרביט דם וכן החל טיפול אנטיביוטי. ביום ראשון, לאחר שחלה ירידה בחום במשך סוף השבוע, החליט המנתח לשחרר את החולה, על אף שלא הגיעה תשובת תרביט הדם מהמעבדה. כעבור שעות ספורות מהשחרור הובהל החולה לבית חולים אחר עם תמונה של ספסיס חמור וקריסת מערכות. בינתיים התקבלה תוצאת תרביט הדם, שהצמיחה חיידק. מערכתיו של החולה קרסו, וכעבור 5 ימים נפטר.

הרופא המנתח טען בערעורו לביהמ"ש, בין היתר, כי אמנם לפי מכתב השחרור שחרר את המנוח לביתו, אך בפועל הפנה בעל פה את המנוח ומשפחתו לבית החלמה סמוך לשם המשך השגחה, אך המשפחה לא פעלה על פי המלצתו. הרופא נימק את אי רישום ההפניה במכתב השחרור בהנחיה שקיבלו הרופאים מהנהלת בית החולים שלא לציין בגיליון השחרור את ההפניה לבית ההחלמה, שכן אם בית החולים מפנה את המטופלים לבית ההחלמה אזי הוא זה שנושא בעלויות האשפוז, בעוד שאם החולה מחליט לכאורה על דעת עצמו להגיע לבית ההחלמה, נושאת בכך קופת החולים שלו. טענה נוספת של הרופא המנתח הייתה, שלאחר שהחליט על שחרורו של המנוח לבית ההחלמה, שוחחה משפחתו של המנוח גם עם סגנית מנהל בית החולים בניסיון למנוע את השחרור, וזו אישרה את ההחלטה לשחרר.

ב"עוגה". פסק דין שניתן לאחרונה בבית המשפט המחוזי בתל אביב עסק בשאלה זו (ע"ש 07/1199 ד"ר רביב נ' משרד הבריאות).

קודם שנסקור פסק דין זה נסביר: ככלל, במקרה של תביעה אזרחית בגין רשלנות רפואית, למעשה אין כל צורך לתבוע את הרופא המעורב בעניין באופן אישי ואף לא להזכיר את שמו בגוף התביעה. כך נוהגים רבים מעורכי הדין המתמחים בתחום זה, וזאת על סמך המלצות ועדה בראשותו של ד"ר גבריאל קלינג, סגן נשיא ביהמ"ש המחוזי בת"א בדימוס. הנתבעים הם המוסד בו הרופא מועסק (בגין אחריות שילוחית) וחברת הביטוח המבטחת אותו.

שונים לחלוטין הם פני הדברים כאשר מדובר בקובלנה שהוגשה לנציג קבילות הציבור במשרד הבריאות, שבעקבותיה ממונה ועדת בדיקה שמוצאת לנכון, לאחר חקירה ודרישה, להמליץ על העמדת הרופא לדין משמעתי. הקריטריון העיקרי להעמדה לדין משמעתי הינו התרשלות חמורה או התנהגות שאינה הולמת רופא. כאן מדובר בתביעה אישית כנגד איש הצוות הרפואי, שבה משרד הבריאות הוא התובע והרופא הוא הנתבע. הליך זה הינו מעין טריבונל שיפוטי, שם מיוצגים הצדדים ע"י עורכי דין. לבית הדין סמכות לקבוע עונשים כמו התראה, נזיפה, ביטול או התלית רישיון.

פסק הדין המדובר עסק ברופא שהועמד לדין משמעתי בשל התרשלות חמורה במילוי תפקידו, ורישיונו הותלה ל-3 חודשים. הרופא עירער על ההחלטה לבית המשפט המחוזי. בפסק הדין שנתן ביהמ"ש המחוזי נקבע כי "הרופא שבחזית" – נכנה אותו כך – חייב לקבל את ההחלטה הטיפולית הנכונה לאותה עת על סמך השיקול המקצועי בלבד. ייתכן, כי הנהלת המוסד הרפואי לא תסכים לבצע את ההחלטה משיקולים תקציביים שלה, אך הרופא שבחזית חייב, מבחינתו שלו, לא להתחשב בשיקולים

אחד ממאפייניה של מערכת הבריאות המודרנית במאה ה-21 הוא הצורך לאמץ ראייה כלכלית תקציבית רחבה בחלוקת המשאבים הרפואיים בין צרכני הבריאות – הציבור. במדינת ישראל נחקק בשנת 1994 חוק ביטוח בריאות ממלכתי, שהבטיח את זכותו של כל תושב במדינה לשירותי בריאות במסגרת קופת החולים בה נרשם התושב כחבר, על פי בחירתו. זהו חוק סוציאלי ממדרגה ראשונה שבבסיסו עומד העיקרון כי מצד אחד כל תושב יחויב בתשלום ביטוח בריאות ומצד שני המדינה תממן את שירותי הבריאות הניתנים באמצעות קופות החולים.

שירותי הבריאות ניתנים לפי סל שירותי הבריאות, המפורט בתוספת הראשונה לחוק. היקפו של סל הבריאות מוגדר ומוגבל. מדי שנה מתעוררים ויכוחים על היקפו הראוי ועל הצורך לכלול בו טיפול זה או אחר. זוהי אחת הדוגמאות המובהקות למגבלות הכלכליות של מוסד רפואי ולצורך לחלק בצורה נבונה את התקציבים העומדים לרשות כל מוסד ומוסד.

נשאלת השאלה עד כמה הרופא המטפל, העומד ב"חזית הטיפול" מול החולה, צריך לערב בשיקוליו המקצועיים גם את שיקוליו הכלכליים של המוסד בו הוא מועסק?

במבט ראשון, המחשבה על רופא המחויב, על פי שבועת הרופאים מקדמת דנא, לשלומו ולבריאותו של החולה, שמכנים שיקולים כספיים לגדר שיקוליו האם להעניק לחולה בדיקה, תרופה או טיפול, עשויה לקומם. אולם יטען הטוען, כי בסופו של דבר העוגה של המוסד הרפואי מוגבלת ויש לדאוג לחלוקה צודקת של המשאבים באופן שיבטיח טיפול אופטימלי לכלל ציבור המטופלים, בראייה כוללת.

במובן זה, מצוי הרופא בתקופתו בין הפטיש לסדן, כאשר מחד עומדת חובתו העליינה כלפי החולה ומאידך, חובתו כלפי המוסד הרפואי בו הוא עובד וכלפי שאר החולים המשתתפים

בפסק דינה, קבעה השופטת מיכל אגמון-גונן, כי נוהל שלפיו אין רישום של המלצות באשר להמשך טיפול במכתב שחרור משיקולים כלכליים הוא נוהל חמור ובלתי ראוי: "כל חולה שמשתחרר מבית החולים צריך לדעת מהן ההוראות לגבי המשך הטיפול. לא ייתכן שהשיקול מי יישא בעלויות השהות בבית החולה יקבע את תוכן מכתב השחרור". לגבי טענתו הנוספת של הרופא קבעה השופטת, כי "שיקולים כלכליים אסור להם שייכללו בשיקוליו של רופא המשחרר חולה. על הרופא להשתמש בשיפוטו המקצועי באופן חופשי וגם אם היו באותו בית חולים נהלים או הנחיות לשחרר חולים משיקולי תקציב, היה הרופא מופטר מאחריותו רק אם היה עומד על כך שהמנוח לא ישוחרר וסגנית מנהל בית החולים או גורם אחר בהנהלה היו פועלים בניגוד להמלצתו".

השופטת מסכמת ואומרת כי "יש לראו ולוודא ששיקולים מנהליים, הנובעים מרצון שלא לשאת בהוצאות, לא ישפיעו על שיקולים רפואיים. על הרופאים, מכל מקום, להפעיל שיקול דעת רפואי ולא אחר. על כל הגופים העוסקים במימון צרכים רפואיים (בדיקות, תרופות, אשפוז וכיו"ב), ובראשם קופות החולים ובתי החולים, לדעת, כי הם ישאו באחריות מקום ששיקולים מנהליים יביאו להחלטות רפואיות שגויות". השופטת מדגישה ש"אין באמור כדי לחלוק על העובדה שקיימים שיקולי תקציב, ישנן תרופות שאינן נכללות בסל הבריאות וכיו"ב", אך עם זאת, על הרופא להשתמש בשיקולים רפואיים בלבד: "על הרופא להמליץ על האבחון והטיפול הראוי לדעתו. רק אם הרופא ינקוט בכל האמצעים שהוא יכול לנקוט בהם במסגרת המוסד בו הוא עובד, רק אז יופטר מאחריות, באם תוטל אחריות על המוסד הרפואי".

נראה לנו, בכל הכבוד, כי פסק דינה של השופטת אגמון-גונן משקף את הגישה שראוי

להם לרופאים לנהוג בה. בשבועת הרופאים הקדומה נשבע כל רופא: "אני מתחייב לספק מרפא לכל נזקק לפי מיטב שיפוט". שיקולים תקציביים מערכתיים אסור להם שישמשו בערכוביה עם שיפוטו המקצועי של הרופא. אין ספק ש-cost-effectiveness (עלות-תועלת) הינו מרכיב חשוב בניהול מערכות בריאות אבל מי שמתפקידן לעסוק בכך הן הנהלת בית החולים או הנהלת קופת החולים. על הרופא ללכת עם האמת המקצועית שלו. אם הוא חושב שבדיקת MRI, למשל, היא הבדיקה המתאימה לחולה שלפניו, עליו להמליץ על בדיקה זו. עניין אחר הוא אם תאשר הנהלת המוסד את ביצועה של הבדיקה (עפ"י המלצת "רופא מנהלי"- מטעם הנהלת המוסד-המפקח על האינדקציות לבדיקה/לטיפול) משיקולים כאלה ואחרים של "חלוקת משאבים" בין כלל ציבור החולים. מובן שהחלטה זו תהיה חשופה לביקורת משפטית, במידה שיתגלה שאי ביצוע הבדיקה, מקום בו הייתה צריכה להתבצע, גרם נזק לחולה- אז יתעוררו מרבצים השיקולים הקלאסיים של דיני הנוזיקין של עלויות המניעה אל מול תוחלת הנוק, והמוסד הרפואי יצטרך להתגונן בבית המשפט.

רופא שלא ינהג כך עשוי למצוא עצמו פוגע הן ביושרו המקצועי והן בציבור החולים. ניקח כדוגמה רופא המועסק בחדר המיון ומוצא לנכון משיקול רפואי לבצע לחולה בדיקת הדמיה, כגון CT. במחשבה שנייה מעלה הרופא בדעתו כי בדיקה זו כשלעצמה מכסה את כל התשלום שהקופה משלמת עפ"י הסכם עם הנהלת ביה"ח עבור ביקור של חולה במיון ועל כן מחליט להפנות את החולה לביצוע הבדיקה באופן אלקטיבי בקופה. הרופא מנסה לחסוך את עלות הבדיקה לביה"ח, אך במידה שייגרם נזק לחולה כתוצאה מהעיכוב באבחון, לא יעמדו לרופא בדיון המשמעתי ההגנה של "אלה היו ההנחיות". הוא הדין כאשר רופא בקופת החולים מעדיף

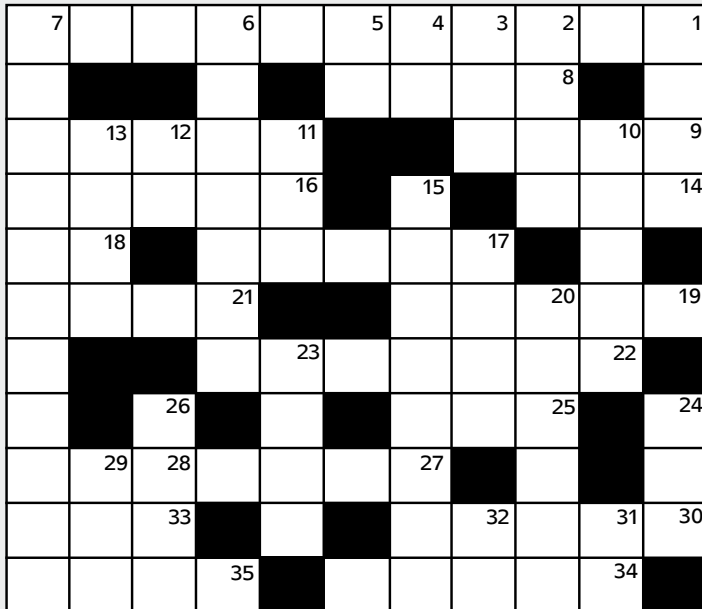
שלא לשלוח חולה למחלקה לרפואה דחופה בביה"ח, כאשר אין לו ודאות אם מדובר במצב חריף כזה או אחר המחייב בירור/טיפול דווקא בבית חולים (כגון חשד להתקף לב במבוגר או חשד למחלה זיהומית חידקית חריפה בפעוט, חשדות הדורשים אמצעי אבחון שאינם מיידית בהישג ידו של הרופא הנמצא במרפאת הקופה). במידה שהרופא יימצא אשם ברשלנות בדיון המשמעתי, לא יוכל לטעון להגנתו שפעל על פי הנחיות כלליות מצד הנהלת המוסד הרפואי בו הוא מועסק.

החולה האינדיבידואלי זכאי לדעת ובזמן אמת מהי התרופה המומלצת לטיפול בו ומהי בדיקת הבחירה המתאימה לאבחון מצבו, ואל לרופא המטפל "לזהם" המלצה זו בשיקולים כספיים. כך ראוי שיהיה בעידן שבו הרופא איננו עוד "פטרונ" של החולה, והחלטות על טיפול מתקבלות תוך שיתופו המלא של החולה. זו ציפייתו הסבירה של כל חולה להיות מטופל בידי רופא שמקבל את החלטותיו על סמך שיקולים מקצועיים בלבד. עירובם של שיקולים אחרים בצעדי הרופא יהווה לדעתנו גם מתן טיפול לחולה שלא בהסכמתו המודעת, ותוך פגיעה בזכותו החוקתית לאוטונומיה ולכבוד, באשר אף חולה לא יסכים לקבל טיפול מרופא שאיננו מעניק לו את הטיפול האופטימלי למצבו האינדיבידואלי, ודאי אם הדברים נעשים תוך הסתרת מידע ממנו על אפשרות של טיפול נכון ומתאים למצבו. אין מקום לגישה כזו בעידן חוק זכויות החולה. רופא שיהגך כך עשוי למצוא עצמו חב בדיון המשמעתי האיש, והמוסד בו הוא מועסק- בדיון הנוזיקין (וייתכן גם בדיון המשמעתי- הדבר אינו נהיר דיו מקריאת פסק הדין), כפי שהבחירה השופטת אגמון-גונן בפסק דינה.

עו"ד ר' אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר - משרד עו"ד רובינשטיין-יקירבין

שבור את הראש 4 | ליאור ליאני

19. תרופה נפוצה נגד כאבים
21. תבואת האדמה
22. וגוס (4,3)
25. ללא
27. חלל גדול תת עכבישי
30. יצרנית מזרנים
33. תינוק שנולד טרם זמנו
34. מרוכז, מפוקס
35. הופך נוזל לג



מאוזן:

1. איבוד זמני של תפקוד העצב
8. עיר הבירה של סנגל
9. חייני, מתוק
11. אינו שפוי
14. שטקר
16. פילוסוף צרפתי
17. שקיבל תרכיב

מאונך:

12. נהר באפריקה
13. סגנון המושפע מהעבר
15. שכונה בתל אביב (4,4)
17. מועבר, מובא
20. מלקחים המשמשים במעבדה
23. תערוכת סמיכה וזביקה
24. תזוזה של עצם בגוף
26. מבריא את החולה
29. אנטי
31. תפקיד קצונה (ר"ת)
32. מילת זיכור
1. יורד לקרקע
2. מפורסם
3. יצא במחול
4. כנוי לסחורה משוכחת (ר"ת)
5. בהמה מן הבקר
6. אי-תקינות מוטורית הקשורה למצב נפשי לא תקין
7. יצירה מוגברת של תאים
10. מרתק לבית
11. קצפת לקינוח

חמשת הפותרים נכונה שישלחו ראשונים את פתרונותיהם ל"פורום מדיה בע"מ" לפקס: 03-6493667, יזכו במדריך "סודות התזונה" בעריכת אולגה רז. יש לציין שם ומספר טלפון.



על המדריך

מרשם לחיזוק הזיכרון

ביקורת על הספר חוכמת הזיכרון המעשי / ניצה אייל ויעל רייכנטל

ד"ר דיאנה פלאקו

ספרן של ניצה אייל ויעל רייכנטל "חוכמת הזיכרון המעשי" הוא מרשם לחיים טובים ובריאים. הספר מוגדר כמדריך מלא לאימון ושיפור הזיכרון, אך המחברות מנתחות גם את הסיבות לפגיעה בזיכרון וממליצות על פתרונות בריאותיים בתחום התזונה הנכונה, פעילות גופנית, בריאות נפשית, הרגלי שינה נכונים, ופעילות פנאי.

החלק השני של הספר עוסק בתרגילי זיכרון ומציג את "חדר הכושר" למוח. כאן מופיעים מונחים כגון "הרשימה כאומנות" או "השקית הזוכרת" וכמו כן המלצות על שיפור הזיכרון בעזרת המחשב והטלפון הנייד. נחמד לגלות בספר את הכתיבה בגוף ראשון: "אני יושבת מול המחשב, עסוקה בכתיבת המדריך לזיכרון. הקטע שבו אני שקועה עוסק בזכירת מספרים...". המספרות חתבת על טעות במסירת מספר טלפון (עקב הפרעה בריכוז הפכה את הספרות) ואז היא אומרת בחוכמה "כלנו שוכחים". המסקנה: הגורם של הטכניקה לשיפור בזיכרון גם שוכחת... - פן זה של הכתיבה הופך את הספר לקריא יותר (לא דידקטי בלבד), כי הגשת האינפורמציה נעשית בצורה ידידותית מאוד.

המחברות מלמדות אותנו להשתמש בסדרון ותשבצים כמכשירי כושר לזיכרון וכן ממליצות להשתמש בטלפון הנייד ובמכשיר הפאלם ככלי עזר לזיכרון. הספר אף נותן טיפים פרקטיים על איך לזכור סרט שראינו או ספר שקראנו, איך לזכור הרצאה או בדיחה ששמענו, איך לזכור את הטויל האחרון לחו"ל ואפילו איך

לזכור חלומות על ידי שימוש בשיטת האסוציאציות והגימטריה.

אחת ההמלצות הטובות של הספר היא: "אין הכרח לקרוא את הפרק כולו ברצף אחד. להיפך, אפשר ומומלץ לקרוא פרקים נבחרים לפי מידת העניין והצורך האישי".

הפרק האחרון מסכם נוסחה לזיכרון בריא באמצעות נוסחת הבחירה-מיצוי-פיצוי (כמ"פ) ראשי תיבות למונח רפואי מאוד פופולארי בסלנג הרפואי של היום, בלי ממצא פתולוגי.

הספר מאורגן בצורה חכמה וידידותית לקורא: יש בו ויניטיות קליניות עם כותרות מושכות בדרך כלל המודגשות על רקע כהה יותר משאר הטקסט ובכל סיום פרק מופיע סיכום קצר של העובדות והמסקנות החשובות.

הספר מומלץ לאנשי מקצוע כי הוא מלמד שפה פשוטה באינטראקציות עם חולים וגם עם אנשים בריאים שמחפשים תשובות לבעיות זיכרון. הספר מומלץ בעיקר לאנשים שסובלים מבעיות זיכרון, שנברקו ונאמר שאין להם שטיון. הוא מרשם טוב למה שיש לעשות בהמשך כדי לחזק את הזיכרון.

זה לא ספר שהייתי לוקחת עמי לאי בודד. אבל בהחלט הייתי ממליצה עליו לחברה לעבודה שמספרת שיש לה בעיות זיכרון והיא חוששת שהיא מתחילה לסבול מאלצהיימר.

ד"ר דיאנה פלאקו, נירולוגית, מרפאת זיכרון ושרות נירולוגי, מרכז רפואי לבריאות הנפש ע"ש "הודה אברבנאל"

