

סוכרת

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סוכרת | פברואר - מרץ 2010 | גיליון מס' 5

A Publication of The MEDICAL Group

פחות פחמימות או

פחות שומן

הרכב הדיאטה המועדף לטיפול
בתסמונת המטבולית

08

בדרך ליעד

יתרונותיו וחסרונותיו של הטיפול
באינסולין בהשוואה לטיפול
באינקרטינים

19

השמנת יתר חולנית

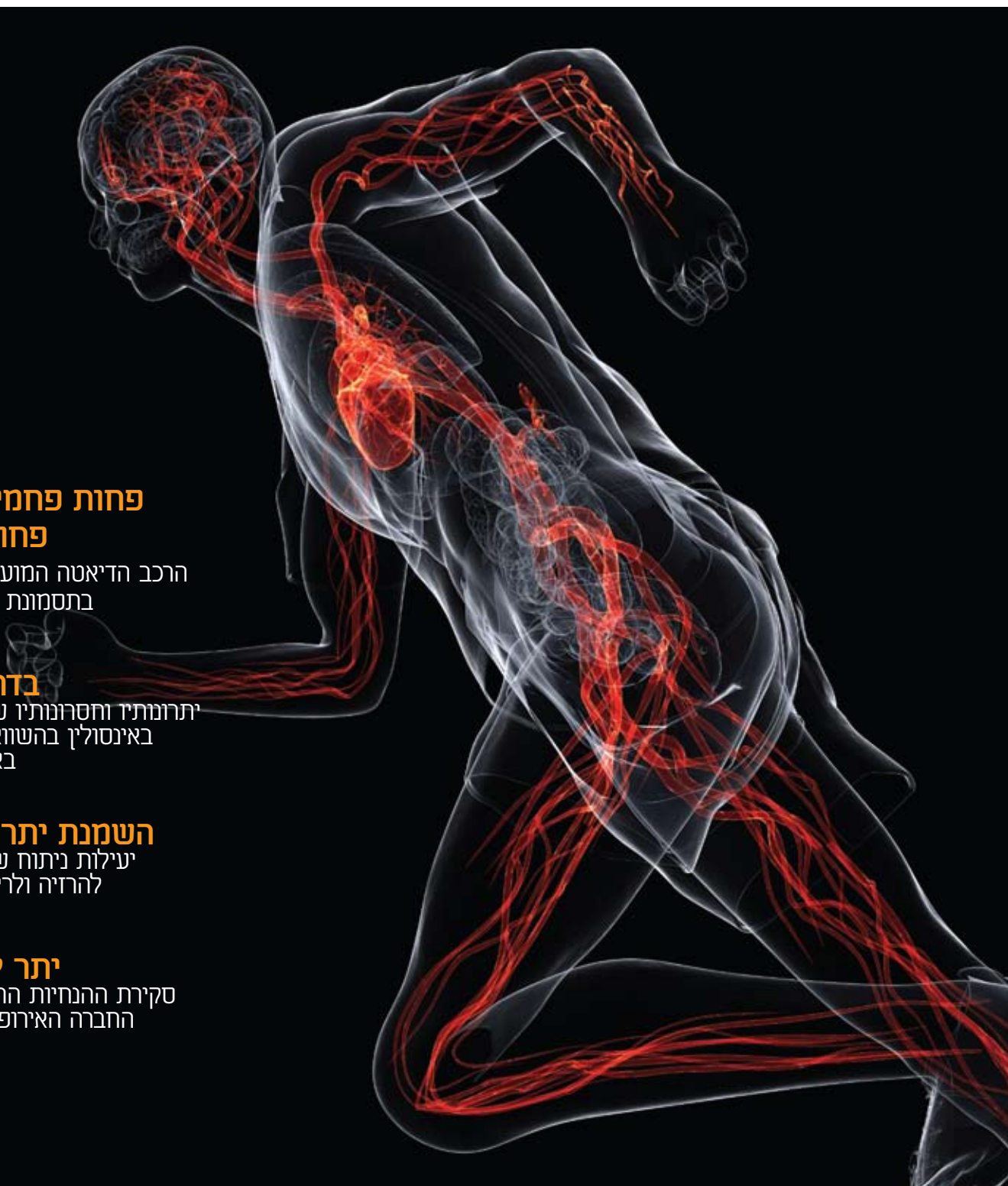
יעילות ניתוח שרוול קיבה
להרזיה ולריפוי סוכרת

42

יתר לחץ דם

סקירת ההנחיות החדשות של
החברה האירופאית ליל"ד

48



קוראים יקרים,



השמנה, יתר לחץ דם, הפרעה בשומני הדם והפרעה במטבוליזם הגלוקוז מאפיינים את התסמונת המטבולית. כל אחד בנפרד וכולם יחד מהווים גורם מרכזי להתפתחות מחלה קרדיוסקולרית ולתמותה. בעד שתיקון תרופתי של דיסליפידמיה ויתר לחץ דם יביא כמעט תמיד להורדה במספר האירועים הקרדיוסקולריים ובתמותה הכרוכה בהם (דבר שהוכח במספר רב של מחקרי תוצאה, Outcome studies), המחקר היחיד שבדק תוצאים קרדיוסקולריים בתרופה להורדת משקל הוא ה-SCOUT, שהדגים כי טיפול להורדה במשקל עם רדוקטיל בחולי סוכרת עם מחלת לב איסכמית ידועה, או עם גורמי סיכון רבים למחלת לב, גרם לעלייה בתחלואה קרדיוסקולרית, למרות ירידה במשקל של כשלושה ק"ג בקבוצת הטיפול.

מחקרים שעקבו אחרי השפעת תרופות היפוגליקמיות להורדת גלוקוז על אירועים קרדיוסקולריים בחולי סוכרת סוג 2 הראו הורדה של כעשרה אחוזים באירועים קרדיוסקולריים, שיעור שאינו משמעותי בכל מחקר כשלעצמו, אך משמעותי במטה-אנליזה של מחקרים אלה.

כמה מהמחקרים הללו הדגימו את הסיכון הכרוך בניסיון להוריד את רמת סוכר הדם קרוב לרמה נורמלית והעלו את השאלה לגבי יעד המטרה באיזון סוכרת. שאלה זו עלתה מחדש מאז הפרסום ב-LANCET על מחקר רטרוספקטיבי בעשרות אלפי חולים, המדגים עלייה בתמותה עם ירידה לרמת A1C קטנה מ-7.5 אחוזים, בטיפול משולב של מטפורמין וסולפונילאוריאאה, ואף יותר מכך בחולים המטופלים באינסולין.

החוכמת הנוכחית מתמקדת בשאלות אלו. משמעות הירידה במשקל נבחנת לעומק במאמרים של ד"ר להד המתמקד בטיפול התרופתי, ד"ר אוסנת רוזאל המתמקדת במשמעות הטיפול הכירורגי, תיאור של ד"ר סובחי על הפרוצדורות הניתוחיות השונות ומאמרו של פרופ' רביד לגבי קריטריונים לבחירת החולה לניתוח בריאטרי.

פרופ' יודפת מסכם בקצרה את הנחיות החברה האירופאית ליתר לחץ דם ופרופ' גרוסמן מרחיב על התאמת הטיפול ביתר לחץ דם לחולה הבודד. פרופ' שרעבי מתמקד בהפרעות בלחץ דם, בעיקר שינויים חדים סימפטומטיים, ודרכי הטיפול במצבים אלה. ד"ר בן שטרית דן ביתר לחץ דם באישה בהריון.

נושא הסוכרת נסקר בהרחבה. ד"ר וינשטיין מציג את תכנית המועצה הלאומית לסוכרת לזיהוי מוקדם ומניעה של מחלת הסוכרת. לימור בן חיים דנה בדיאטות השונות וכיצד ניתן בעזרת דיאטה לשפר את התסמונת המטבולית. במאמרי מועילית משמעות הטיפול קצר הטווח להורדת הגלוקוז והשפעתו על אירועים קרדיוסקולריים מאוחרים וכן הצורך במחקרי תוצאים (Outcome studies). ניסיון להשוות את הגישה הטיפולית באינסולין לזו באינקרטינים בחולים שנכשלו בטיפול פומי נעשה במאמר נוסף, המלווה במאמר על נוגדי DPP4, תוך התמקדות ב-DPP4 חדש בישראל, הגאלכוס.

ד"ר הרמן-בוהם מרחיבה על מקום הטיפול באינסולין באלגוריתם הטיפולי בחולי סוכרת סוג 2, ד"ר כץ דן בנושא אין אונות בסוכרת, ומקומו של הרופא בהפסקת עישון מקבל סקירה מקיפה של ליאורה ולינסקי, לאור ההכרה שנושא זה קיבל מסל התרופות.

הגיליון הנוכחי הוא סיכום של כמה מהנושאים שיעלו היום במסגרת DOT 2010 - הוועידה הלאומית לסוכרת, השמנה ויל"ד. נושאים נוספים שידונו בכנס, כמו מקומו של A1C באבחנת סוכרת, יעלו על הכתב ויראו אור בגיליון הבא.

בברכה,

פרופ' איתמר רו

מנהל היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' איתמר רו **עיצוב גרפי:** רונן טאס **חברי מערכת:** ד"ר חוליו וינשטיין, לימור בן חיים, פרופ' איתמר רו, ד"ר אילנה הרמן-בהם, ד"ר רן כץ, ליאורה ולינסקי, חיים פילוסוף, ד"ר יוסף עוזרי, ד"ר אנטוני הימן, ד"ר אמנון להד, פרופ' מוטי רביד, ד"ר אבו עביד סובחי, ד"ר אסנת רוזאל, פרופ' יאיר יודפת, פרופ' אהוד גרוסמן, פרופ' יהונתן שרעבי, ד"ר סידני בן שטרית **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** חנייה בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** מגי ליצ'י **מחלקת כנסים:** תמר בקר **מערכת:** פוחם מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב טל. 03-7650500 **פקס:** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534 **דוא"ל:** info@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 מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

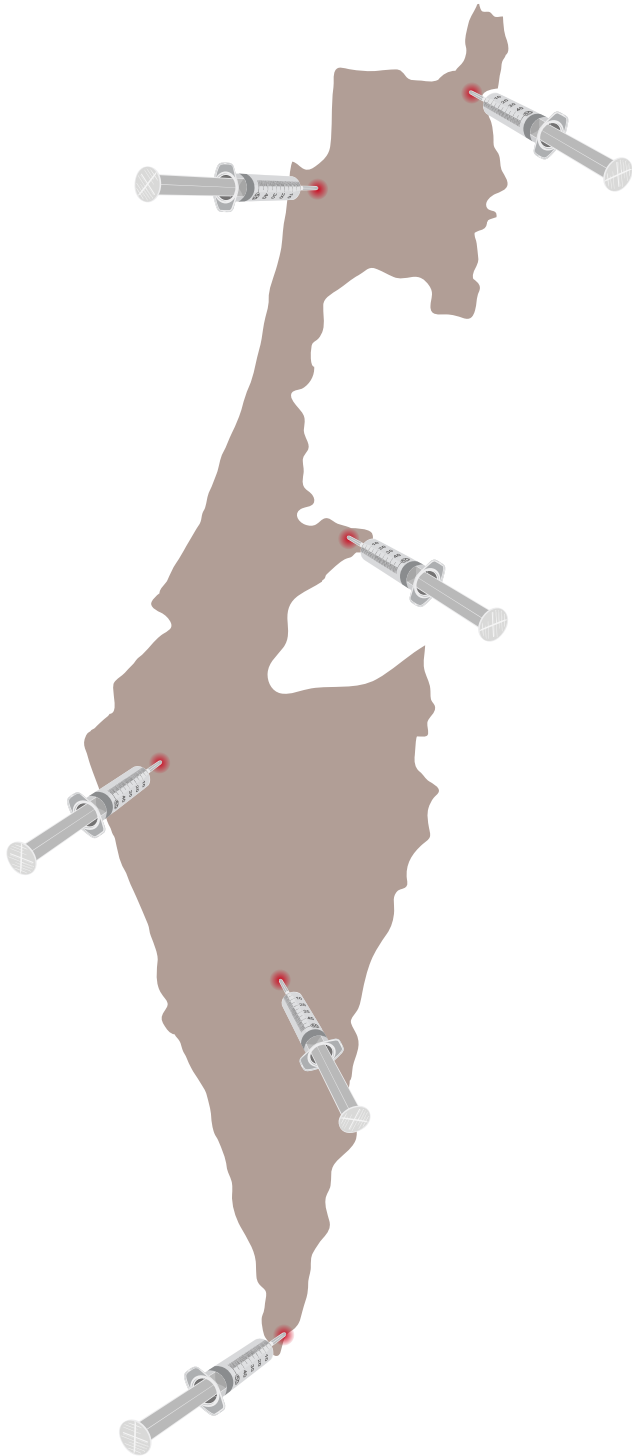
לכל כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח

- 006** **תכנית לאיתור אוכלוסיה בסיכון ללקות בסוכרת** | ד"ר חוליו וינשטיין
עקרונות התכנית לזיהוי מוקדם ולמניעת סוכרת מסוג 2 בישראל
- 008** **האם אפשר לשפר תסמונת מטבולית באמצעות תזונה, ללא ירידה במשקל?** | לימור בן חיים
הדיאטה הים תיכונית כדיאטת הבחירה לטיפול בתסמונת המטבולית
- 012** **משמעות טיפול בהיפרגליקמיה על תוצאים קצרי טווח וארוכי טווח** | פרופ' איתמר רז
הטיפול קצר הטווח להורדת הגלוקוז והשפעתו על אירועים קרדיווסקולריים מאוחרים
- 014** **להקדים את הטיפול** | ד"ר אילנה הרמן-בהם
מקומו של האינסולין בפרדיגמה הטיפולית של אנשים עם סוכרת טיפוס 2
- 019** **אינסולין או אינקרטין כמו שני או שלישי בדרך ליעד** | פרופ' איתמר רז
על יתרונותיו וחסרונותיו של הטיפול באינסולין בהשוואה לטיפול באינקרטינים
- 022** **מעכבי DPP-4, הדמיון והשוני** | פרופ' איתמר רז
פוקוס על גאלבוס (וילדאגליפטין), DPP-4 חדש בישראל
- 026** **הפגיעה בתפקוד המיני, התסמונת המטבולית והתחלואה הקרדיווסקולרית** | ד"ר רן כץ
אין אומת כביטוי לפגיעה רב מערכתית המצריכה התייחסות רפואית מעמיקה
- 030** **תפקיד הרופא הראשוני בגמילה מעישון** | ליאורה ולינסקי, חיים פילוסוף, ד"ר יוסף עזורי,
ד"ר אנטוני היימן
תרופות חדשות לגמילה מעישון בסל התרופות לא יספיקו
- 034** **טיפול תרופתי להפחתת משקל** | ד"ר אמנון להד
סקירת מחקרים על יעילות התרופות להרזיה, בטיחותן ותופעות הלוואי
- 038** **האם יש קריטריונים מוסכמים לבחירת חולים לניתוח בריאטרי?** | פרופ' מוטי רביד
מהו ערך המשקל המינימלי המצדיק התערבות ניתוחית ואילו קריטריונים אחרים הם
רלבנטיים לבחירת החולים?
- 040** **ניתוחים לחולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית - למי, מתי ואיזה?** | ד"ר אבו עביד סובחי
ניתוח טבעת מתכוננת, ניתוח מעקף קיבה, ניתוח שרזול קיבה והשפעתם על הירידה במשקל
ועל המחלות הגלוות להשמנת יתר
- 042** **יעילות ניתוח שרזול קיבה להרזיה ולריפוי סוכרת** | ד"ר אסנת רזיאל
סקירת ממצאים לגבי הצלחת ניתוחים בריאטריים להרזיה בכלל ולריפוי סוכרת בפרט
- 048** **הנחיות החברה האירופאית ליל"ד 2009** | פרופ' יאיר יודפת
סקירת השינויים הבולטים בהערכה מחדש של הנחיות החברה האירופאית ליל"ד,
על פי מחקרים חדשים
- 054** **יל"ד. טיפול מותאם אישית** | פרופ' אהוד גרוסמן
יעד הטיפול ביתר לחץ דם, דרך הטיפול המומלצת היום, בחירת הטיפול על פי גיל,
קבוצות הסיכון והקשר בין יל"ד לתחלואה קרדיווסקולרית וסוכרת
- 059** **לחץ דם גבוה, נמוך ומה שביניהם** | פרופ' יהונתן שרעבי
משמעות הביורור היסודי להבנת התופעה בחולה המסוים וחשיבות המעקב הקפדני
השימוש המושכל באמצעי הטיפול
- 061** **הגישה הטיפולית ליתר לחץ דם בהריון** | ד"ר סידיני בן שטרית
יתר לחץ דם בהריון ופרה-אקלמפסיה והקשר לתחלואה קרדיווסקולרית



תכנית לאיתור אוכלוסייה בסיכון ללקות בסוכרת

התכנית למניעת סוכרת מסוג 2 בישראל, בדומה למתרחש במרבית מדינות המערב, טרם קרמה עור וגידים אך כבר קיימת היום הכרה בחיוניותה במטרה להאט ואולי אף לבלום את מגיפת הסוכרת בארץ



ד"ר חוליו וינשטיין

סוכרת מסוג 2 נוצרת מאינטראקציה בין גורמים גנטיים וסביבתיים. למרות שהרקע המשפחתי הוא גורם סיכון חשוב ביותר להתפתחות סוכרת, הנטייה הגנטית האינדיבידואלית אינה יכולה להיות מוסכרת רק על ידי פולימורפיזם או מוטציה¹. הגורמים המנבאים הטובים ביותר העומדים לרשותנו לעלייה בסיכון לפתח סוכרת הם:

- עלייה ברמת הסוכר בצום (Impaired Fasting Glucose - IFG).
- הפרעה בסבילות לגלוקוז (Impaired Glucose Tolerance - IGT).
- השמנה.
- עדות לתנגודת לאינסולין²⁻⁴.

IFG - ערכי גלוקוז בצום בין 100 ל-125 מ"ג לד"ל; IGT - ערכי גלוקוז בין 140 ל-199 מ"ג לד"ל, שעתיים לאחר שתיית 75 גרם גלוקוז עם מים. שני מצבים אלה מאופיינים בהגדרת ערך רמת סוכר בדם מספיק גבוה, החורג מהגבול העליון של הנורמה מחד, אך עדיין אינו מספיק גבוה לאפשר הגדרת סוכרת מאידך. מדובר בשני מצבי ביניים המקדימים את הופעת הסוכרת. לרוב מצבי ביניים אלה, המכונים גם "סוכרת סמויה", נמשכים במשך שנים רבות והם הפיכים. קצב ההפיכה (Conversion rate) מסוכרת סמויה לגלויה עומד על כשבעה אחוזים בשנה.

לאורח החיים בתקופה קריטית זו יש משקל מכריע באשר לעתידם הבריאותי של

האנשים הלוקים במצבי ביניים אלה. אורח חיים יושבני מלווה בעלייה במשקל, במרבית המקרים, יגרם לסוכרת סמויה להפוך לגלויה. לעומת זאת, אורח חיים בריא עשוי לדהות את הופעת הסוכרת הגלויה. אנשים הלוקים בסוכרת סמויה הם קהל היעד המתאים ביותר להתערבות מבחינת מניעת סוכרת. הזמן הארוך יחסית הדרוש כדי להפוך סוכרת סמויה לגלויה מאפשר איתור וטיפול במטרה מניעתית.

על אף ההתקדמות שחלה ברפואה בכלל ובנושא מחלת הסוכרת בפרט, בעולם כולו וגם בישראל, עדיין מרבית חולי הסוכרת מאובחנים באיחור רב, לעתים כשכבר לקו בסיבוכיה המאחרים של המחלה. אבחון מאוחר, לא רק שהוא כרוך בתחלואה קשה יותר ואולי אף בתמותת יתר, אלא גם מחמיץ ומאבד את העיתוי למניעת סוכרת.

קיימים דיווחים על כך שסוכרת מסוג 2 היא מחלה בת מניעה. על פי מספר עדויות מבוססות ראיות^{12,11,10,9,8,7,6,5}, ניתן לקבוע בוודאות כי אפשר לעכב את הופעת הסוכרת במספר שנים. עדיין לא ברור כיצד דחיה זו תשפיע על התחלואה והתמותה הקשות הקשורות עם סוכרת מסוג 2. שאלה זו נותרה עדיין פתוחה. מאחר שהתהוות הסיבוכים המאחרים, גם המקרו וגם המיקרוסקופיים, כרוכה, בין השאר, במשך הסוכרת, הגיוני וסביר מאוד להניח כי קיצור משך הסוכרת ילווה בהפחתת סיבוכים מאוחרים. נושא חשוב זה מחייב בדיקה והוכחה. רק מחקר פרוספקטיבי אשר יעקוב במשך זמן ארוך אחרי שתי קבוצות של אנשים עם גורמי סיכון דומים לפתח סוכרת, כאשר קבוצה אחת מקבלת טיפול למניעת סוכרת והשנייה ממשיכה את חייה כרגיל, יוכל לתת מענה הולם לשאלה. אולם, למרות שמחקר מסוג זה טרם בוצע, נוטה הקהילה הרפואית להאמין כי טיפול שעשוי לדהות את הופעת הסוכרת, גם אם לבסוף לא ימנע אותה, יתרום לשיפור הבריאות הכללית של האוכלוסייה. בנוסף לפן הבריאותי, יישום תכנית למניעה או דחיית סוכרת אמור להעניק יתרונות רבים נוספים בהיבט החינוכי, הכלכלי ואיכות החיים.

תל"מ"ס 2

תכנית למניעת סוכרת מסוג 2 (תל"מ"ס 2)¹³ הוגשה כבר על ידי האגודה הישראלית לסוכרת והמועצה הישראלית לסוכרת בישראל. מדובר בפנייה לכלל האוכלוסייה, במטרה לאתר בה את האנשים הלוקים ב-IFG ו/או ב-IGT (סוכרת סמויה). השלב הראשון של התכנית הוא איתור האנשים הנמצאים בסיכון לפתח סוכרת, במטרה שהמועדים שאותרו ונמצאו ראויים להשתתף בתכנית יגיעו לשלב השני. השלבים הבאים אחריו כשרשרת תכנית זו הם:

בדיקה – כוללת אנמנזה קצרה, בדיקה פיזיקלית ונטילת בדיקת דם לגלוקוז ופרופיל שומנים.

פענוח הבדיקה – בשלב זה מדרגים ומגדירים את רמת הסיכון לפתח סוכרת (דרגה נמוכה, בינונית וגבוהה).

.....(שינוח ביבילוגרפיה).....

1. Florez JC et al. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003;4:257-291.
2. Bonora E. et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes* 2004;53:1782-1789.
3. Hanefeld M. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26:868-874.
4. Mensink M. et al. Study on lifestyle-intervention and impaired glucose tolerance Maastricht (SLIM): design and screening results. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:49-58.
5. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al., Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle inter-vention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al., STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
9. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
11. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
12. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al.; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49:289-97.
13. התכנית הלאומית למניעת סוכרת מסוג 2 (תל"מ"ס 2). תרגיטטיין, א. ר. האגודה הישראלית לסוכרת. המועצה הלאומית לסוכרת. פברואר 2008.

דיווח – זה השלב האחראי לרישום מסודר של התוצאות המתקבלות מהפעלת התכנית (במכון גרטנר).

הפעלת סדנאות – לשלב זה מגיעים האנשים אשר נמצאו ראויים ומתאימים להשתתפות בסדרה בת שש סדנאות לשינוי אורח החיים, אשר תינתן על ידי צוות מומחים שהוכשרו במיוחד למטרה זו.

המשך מעקב דו שנתי – מדובר בשלב שבו משתתפי התכנית עוברים פעמיים בשנה בדיקה, לצורך המשך מעקב ושקילת טיפול תרופתי למניעת סוכרת, באותם מקרים שבהם השינוי באורח החיים נכשל, מכל סיבה שהיא.

הנחת התכנית היא כי יישומה עשוי להקטין את קצב ההפיכה מסוכרת סמויה לגלויה ב-50 אחוז מהמשתתפים. כפי שניתן להבין, שלב האיטור הראשון מהווה במידה מסוימת תנאי הכרחי להצלחת התכנית כולה. כשלוש באיטור המועמדים להשתתף בתכנית ו/או אי הגעתם של המועמדים לשלב השני (הבדיקה) עלולים לגרום כשלון בביצוע התכנית כולה.

שלב האיטור החשוב יגובה במסע פרסום ארצי נרחב בשיתוף המדיה (פרסום בטלוויזיה, ברדיו, בעיתונים, באינטרנט ועל גבי אוטובוסים) במטרה לעודד אנשים בסיכון לבוא להיבדק. קהל היעד הוא כל אזרחי מדינת ישראל, כ-7.3 מיליון איש. מסע הפרסום ימשך כשנה (ובהמשך לפי הצורך), ב"טפטוף" במשך כל השנה ובעוצמה רבה יותר ארבע פעמים בשנה (אחת לרבעון למשך שלושה שבועות).

המסר: אם את/ה בסיכון, בואי לבצע בדיקה, תחת סיסמת הקמפיין, "לפני שהמתוך הופך למר".

כמו כן תיעשה פנייה ישירה לכל מבטחי ארבע קופות החולים בישראל באמצעות טופס "גילוי מוקדם" המסביר את מהות התכנית ומזמין לעבור לשלב השני, לבדיקה, במידה שקיימים גורמי סיכון.

התכנית מתייחסת באופן ספציפי לאוכלוסיות מיוחדות, בשפות השונות ולפי הצרכים המיוחדים שלהן (ערכים, אתיופים, יוצאי ברית המועצות לשעבר ועוד). התקציב הדרוש לביצוע שלב זה של התכנית הוערך בכשני מיליון שקל.

התכנית למניעת סוכרת מסוג 2 בישראל, בדומה למתרחש במרבית מדינות המערב, טרם קרמה עור וגידים. יישומה יהווה שינוי דרסטי ומשמעותי בתפישת העולם של קובעי מדיניות הבריאות, ושינויים מסוג זה, מטבע הדברים, אורכים זמן. יחד עם זאת, קיימת היום הכרה בחיוניותה של התכנית, במטרה להאט ואולי אף לבלום את מגיפת הסוכרת בישראל. משרד ראש הממשלה, כמו גם משרדי ממשלה אחרים, נתן את ברכתו להפעלת התכנית, יחד ובמקביל לתכנית ארצית למניעת השמנה בילדים.

ד"ר חוליו וינשטיין, מנהל היחידה לסוכרת, המרכז רפואי ע"ש וולפסון, חולון

האם אפשר לשפר תסמונת מטבולית באמצעות תזונה, ללא ירידה במשקל?

האם להרכב המשטר התזונתי עצמו ולא רק לערכו האנרגטי עשויה להיות השפעה על שיפור העמידות לאינסולין? מסתבר שכן. הטיפול התזונתי בתסמונת המטבולית יכול להציע אסטרטגיות טיפוליות הקשורות בתכולת הרכיבים בדיאטה אך גם בסוגיהם, באיכות ובהרכבם, עם השפעות מוכחות על שיפור עמידות לאינסולין ומדדים נוספים

לימור בן חיים

שומן חד בלתי רווי - 23 אחוז מסך האנרגיה (MUFA). הרגישות לאינסולין היתה נמוכה בשיעור של 12.5 אחוז בדיאטה שהיתה עשירה בשומן רווי וגבוהה בשיעור של 8.8 אחוזים בדיאטה העשירה בשומן חד בלתי רווי. בשתי הדיאטות לא היתה השפעה על הפרשת האינסולין⁴.

השפעת צריכת פחמימות על עמידות לאינסולין והתסמונת המטבולית

יש לזכור כי דיאטה המגבילה את סך כמות השומן מכילה כמות רבה של פחמימות. מהי, אם כן, השפעת צריכת פחמימות בתפריט על התסמונת המטבולית? לדיאטה עשירה בפחמימות השפעה על העלאת רמת הטריגליצרידים בדם וכן השפעה אפשרית על הפחתת רמת ה-HDL-CHOL, שניים מהמדדים העיקריים של התסמונת המטבולית. מחקרי התערבות שהשתמשו בדיאטה דלה בשומן ועשירה בפחמימות מצאו ירידה בסך הכולסטרול ו-LDL-CHOL⁵. צריכה גבוהה של פחמימות, בעיקר מעובדות, קשורה גם לעלייה בלחץ הדם⁶. כמו כן, ניתוח של נתונים אפידמיולוגיים מ-NHANES III הראה כי צריכה של דיאטה עשירה בפחמימות (<60%) בגברים היתה קשורה בעלייה בסיכון לתסמונת מטבולית.

הדיאטה המועדפת לטיפול בתסמונת המטבולית - דלה בשומן או דלה בפחמימות?

השפעות שונות אלו מעלות את השאלה מהו המשטר הדיאטטי המועדף לצורך טיפול בתסמונת מטבולית, דל בשומן או דל בפחמימות? מטה-אנליזה שכללה חמישה מחקרי התערבות, שנמשכו שישה עד 12 חודשים בקרב 447 נבדקים, השוותה השפעת דיאטות דלות בשומן לעומת דלות בפחמימות על מדדים שונים כמו LDL, TG ו-HDL (תרשימים מס' 1, 2).

ניתוח סטטיסטי של תוצאות מחקרים אלה מראה שדיאטות דלות בפחמימות, גם ללא כל מגבלה קלורית, מפחיתות את רמות ה-TG ומעלות את ה-HDL, בעוד שדיאטות דלות בשומן מפחיתות את רמות ה-LDL. בתסמונת מטבולית, פרופיל עם הפחתה ברמות TG ועלייה ברמות HDL נחשב קלינית למועדף יותר, אולם השפעה כזו נמדדה בטווח הקצר וכן אינה מתייחסת למדרי תחלואה ותמותה ארוכי טווח.

מחקרים שבהם נעשה שינוי בסוג הפחמימות בדיאטה, ולא רק בכמות הכללית שלהן, הראו השפעה שונה על פרופיל ה-TG. מחקרים אלה מתמקדים בבדיקה של השפעת המדר הגליקמי של הפחמימות על מדדים מטבוליים של התסמונת.

מטרת הטיפול בתסמונת המטבולית היא שיפור העמידות לאינסולין ותיקון או מניעה של ההיבטים המטבוליים והקרדיווסקולריים החריגים. לאורחות חיים - פעילות גופנית ותזונה - חשיבות מכרעת במניעה ובטיפול בתסמונת המטבולית. כיוון שרבים מהפרטים הסובלים מהתסמונת המטבולית הם בעודף משקל, הגישה העיקרית של הטיפול התזונתי מתרכזת בירידה במשקל ובשמירה על משקל תקין. ירידה במשקל יכולה לשפר את העמידות לאינסולין וכן להשפיע על שיפור מקבץ המדדים של התסמונת. במקרים רבים, ירידה של חמישה עד עשרה אחוזים במשקל היא בעלת השפעה קלינית משמעותית¹, אולם, האם אפשר לשפר את התסמונת המטבולית באמצעות אסטרטגיות תזונתיות גם ללא ירידה במשקל? האם גם להרכב המשטר התזונתי עצמו ולא רק לערכו האנרגטי עשויה להיות השפעה על שיפור העמידות לאינסולין?

השפעת צריכת שומן על עמידות לאינסולין והתסמונת המטבולית

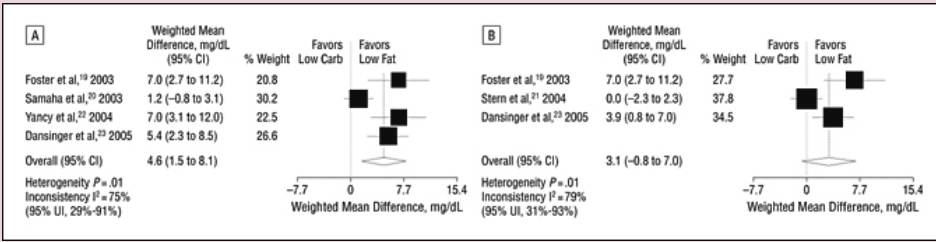
דיאטה אנטיאטרוגנית היא מההמלצות העיקריות להרכב הדיאטה הרצויה לטיפול בתסמונת המטבולית. המרכיב התזונתי העיקרי הוא שומן וההנחיות המקובלות מתרכזות בהפחתת סך צריכת השומן בתפריט וכן בשינוי הרכב השומן הנצרך. לצמצום כמות השומן השפעה על משקל הגוף וכן השפעה מסוימת על עמידות לאינסולין. שינוי הרכב השומן בדיאטה משפיע על פרופיל הליפופרוטאינים בדם ולדיאטה דלה בשומן רווי ועשירה בשומן חד בלתי רווי השפעה קלינית ידועה על הפחתת רמות ה-LDL-CHOL.

דיאטות דלות בשומן ועמידות לאינסולין - מחקרים אפידמיולוגיים פרוספקטיביים מצביעים על מתאם בין סך צריכת שומן בתפריט ועמידות לאינסולין. מתאם זה מתוך באופן משמעותי עם משקל הגוף. לאחר התאמה למשקל גוף, מתאם זה נמצא כפחות עקבי, דבר המצביע על יחס בלתי ישיר של שומן ועמידות לאינסולין ותלוי, כאמור, בהשפעת השומן על הפחתה במשקל².

הרכב השומן בדיאטה ועמידות לאינסולין - עמידות לאינסולין יכולה להיות מושפעת גם מהרכב השומן בתפריט ללא תלות בהשפעה על משקל גוף. מחקרים אפידמיולוגיים והתערבותיים מצביעים על כך שצריכת שומן רווי מחמירה את העמידות לאינסולין בעוד שצריכת שומן חד ורב בלתי רווי משפרת אותה. המנגנון קשור בהשפעת הרכב השומן בדיאטה על הרכב הממברנה בתא³.

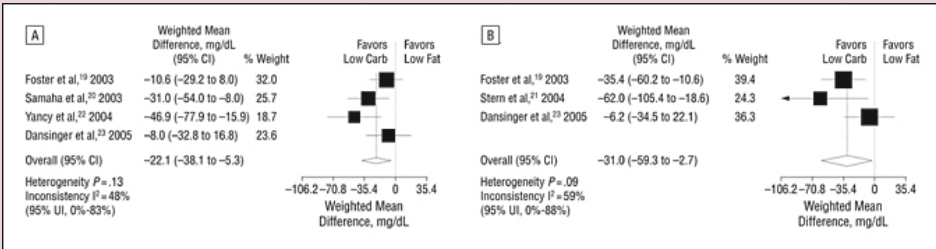
במחקר KANWU, מחקר התערבותי מבוקר, קיבלו 162 נבדקים בריאים למשך שלושה חודשים ובאופן אקראי שני משטרי דיאטה איזוקלוריים שהכילו רמות גבוהות של שומן רווי - 17 אחוז מסך האנרגיה (SEA) או רמות גבוהות של

תרשים 1.



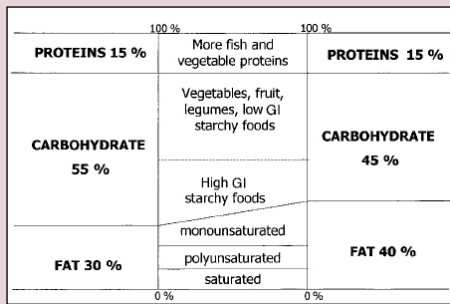
Weighted mean differences in high-density lipoprotein level after 6 (A) and 12 (B) months of follow-up. Carb indicates carbohydrates; CI, confidence interval; UI, uncertainty interval.

תרשים 2.



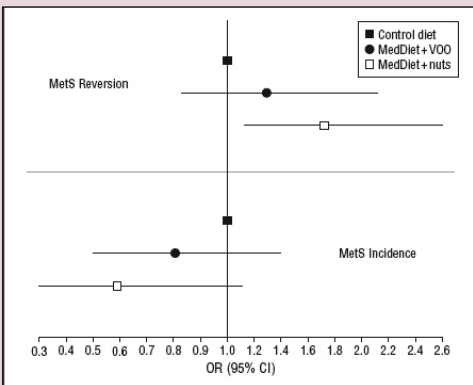
Weighted mean differences in triglyceride level after 6 (A) and 12 (B) months of follow-up. Carb indicates carbohydrates; CI, confidence interval; UI, uncertainty interval

תרשים 3.



'Optimal diet' for the metabolic syndrome. Provided that saturated fat is reduced and most of the carbohydrate-rich foods have a high fibre content or a low GI, some flexibility might be allowed in the amount of fat and carbohydrate, e.g. exchanging about 10% energy between monounsaturated fat and carbohydrate-rich foods with high GI.

תרשים 4.



Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) of 1-year reversion among participants who had the metabolic syndrome (MetS) at baseline (top) and incidence among participants who did not have MetS at baseline (bottom) in the 2 Mediterranean diet (MedDiet) groups compared with the control diet group. The logistic regression model was adjusted for sex, age, baseline obesity status, and weight changes. VOO indicates virgin olive oil.

האם התייחסות ומדידה של ההשפעה הפוסטפונדרנאלית של הפחמימות בארוחה על רמת הסוכר והאינסולין היא המודד המשקף יותר את ההשפעה של פחמימות על התסמונת המטבולית?

המדד הגליקמי של פחמימות והשפעה על עמידות לאינסולין והתסמונת המטבולית

המדד הגליקמי מודד את ההשפעה של אכילת פחמימות או ארוחה המכילה פחמימות על רמות הסוכר והאינסולין לאורך ארוחה. מדד מורכב זה מושפע מגורמים שונים כגון: סוג/ מקור הפחמימה, כמות והרכב הסיבים בארוחה, כמות השומן בארוחה, יחס בין עמילן, עמילופקטין ועמילנים עמידים בהרכב העמילן בפחמימה, אופן הכנת המזון ועוד. מחקר צאצאי פרמינגהם בדק את הסיכון היחסי לתסמונת מטבולית והמדד הגליקמי. הסיכון היחסי לתסמונת מטבולית היה 1.41 בפרטים במיטת העליון בהשוואה לחמישון התחתון של המדד הגליקמי.⁸

במחקר התערבות שבהם נעשתה השוואה בין דיאטות המכילות הרכב גליקמי שונה של פחמימות נמצאו השפעות קליניות במדדים מטבוליים שונים הקשורים בעמידות לאינסולין. מחקר התערבותי קצר טווח, שנמשך 12 שבועות בקרב 72 נבדקים עם תסמונת מטבולית, בדק את ההשפעה של סוג הפחמימה הנצרך בדיאטה באמצעות דיאטה בעלת מדד גליקמי נמוך, שהתבססה על אכילה יומית קבועה של לחם שיפון ופסטה כהה לעומת דיאטה בעלת מדד גליקמי גבוה, שהתבססה על אכילה יומית קבועה של לחם שיבולת שועל, חיטה ותפוחי אדמה. מזונות אלה היוו כ-40 אחוז מסך האנרגיה היומית של הנבדקים והיו שווים בכמות הסיבים התזונתיים. הנבדקים התבקשו לא לשנות פרמטרים נוספים בתפריט הקבוע שלהם וכן להימנע מירידה במשקל.

מדדי ה- OGTT, QUICKI של - מדד כמותי לרגישות האינסולין שנמדד מדגימות הצום ששימשו לביצוע ה- OGTT וכן מדידה של הפרשת אינסולין - IGI (Insulinogenic Index) המחושב באמצעות תוספת האינסולין במשך 30 דקות לאחר מתן גלוקוז, מחולק בתוספת המקבילה של הגלוקוז. מדדות אלו התבצעו בתחילת ההתערבות ובסיומה לאחר 12 שבועות. לא נצפו שינויים במשקל בשתי הקבוצות וכמו כן לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין הקבוצות ברמות הגלוקוז והאינסולין בצום וכן בשטח עקומת האינסולין לאחר שעתיים. מדד ה- IGI, מדד להפרשה הראשונית של אינסולין, עלה יותר בדיאטה שהכילה שיפון ופסטה לעומת זו שהכילה שיבולת שועל, חיטה ותפוחי אדמה (33.2 אחוז בהשוואה ל-5.5 אחוזים, $p = 0.26$). מדד זה נמצא כמנבא התקדמות מסבילות תקינה לגלוקוז להתפתחות IGT וסוכרת מסוג 2.⁹ מסקנת המחקר היתה שלפחמימות כמו שיפון ופסטה יש השפעה מעודדת על

הפרשת אינסולין ראשונית ולו יש השפעה על הסבילות לגלוקוז ועל תפקוד תאי ביתא.¹⁰ דיאטה עשירה בדגנים מלאים ובמזון עם מדד גליקמי נמוך יכולה להגן מפני סיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2. השפעה זו מתרחשת במספר מנגנונים אפשריים: רקמת שומן תת עורית מייצרת מגוון רכיבים בעלי תפקיד חשוב בהתפתחות דלקת ועמידות לאינסולין הפועלים באמצעות סיגנלים אנדוקריניים, פרוקריניים ואוטוקריניים. איתות לקוי של אינסולין בתאי שומן מתרחש כבר בשלב הראשון של התפתחות נגדרת לאינסולין עוד לפני התפתחות חוסר הסבילות לגלוקוז.¹¹

בירקות ובפירות טריים, בקטניות, דגנים מלאים ושמן זית. מחקרי תצפית מצביעים על כך שדיאטה כזו קשורה בהפחתת הסיכון לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם.

מחקרי התערבות בודקים השפעת דיאטה ים תיכונית במסגרת שינוי אורחות חיים באנשים עם תסמונת מטבולית. מחקר התערבות אקראי ארוך טווח (שנה), בקרב 1,224 משתתפים מבוגרים המצויים בסיכון למחלות לב וכלי דם, השווה את יעילות הטיפול בדיאטה ים תיכונית למניעה ראשונית של מחלות לב וכלי דם בהשוואה לדיאטה דלת שומן. המחקר חולק לשלוש זרועות. הזרוע הראשונה קיבלה הנחיות לדיאטה דלת שומן. שתי הזרועות האחרות השתתפו בתכנית התערבות התנהגותית שבסיסן דיאטה ים תיכונית, כאשר זרוע אחת קיבלה בנוסף 1 ליטר שמן זית לשבוע והשנייה 30 גרם ליום של תערובת אגוזים. כל הדיאטות נצרכו אד-ליברום וכן לא היתה תוספת של פעילות גופנית בכל אחת מההתערבויות. בתחילת המחקר, 61 אחוז מהמשתתפים עמדו בקריטריונים של התסמונת המטבולית. השכיחות לאחר שנה ירדה בשישה אחוזים בדיאטה הים תיכונית עם שמן הזית, ב-13.7 אחוז בדיאטה הים תיכונית עם תוספת האגוזים ובשני אחוזים בדיאטה דלת השומן (בקררה). לאחר שנה, הסיכוי לנסיגה של התסמונת המטבולית בדיאטה הים תיכונית עם שמן זית היה 1.3 וכזו עם האגוזים 1.7, בהשוואה לדיאטה הבקרה (תרשים מס' 4).

מסקנת המחקר היתה כי דיאטה ים תיכונית מסורתית שאינה מוגבלת בקלוריות ומועשרת באגוזים, העשירה בשומן בעיקר לא רווי, היא כלי טפולי יעיל בעל השפעה על הפחתת גורמי סיכון קרדיומטבוליים בתסמונת מטבולית. מחקרים ארוכי טווח נדרשים כדי לקבוע תוצאות קליניות סופיות.¹⁵

לסיכום, הטיפול התזונתי בתסמונת המטבולית יכול להציע אסטרטגיות טיפוליות הקשורות בתכולת הרכיבים בדיאטה - שומן ופחמימות - אך גם בסוג, באיכות ובהרכב של רכיבים אלה, באופן עצמאי וללא תלות בירידה במשקל. לאסטרטגיות אלו השפעות מוכחות על שיפור עמידות לאינסולין וכן שיפור מדדים נוספים: רמות TG, HDL, CRP ועוד, והן אף יכולות להתערב ב"צלחת" הגנטית הקשורה ברגולציה של אינסולין. דיאטה כזו יכולה להיות מגוונת, טעימה ואטרקטיבית לכלול מזונות ים תיכוניים כמו ירקות טריים, קטניות, אגוזים ושמן זית.

עקרונות הדיאטה הים תיכונית בטיפול בישראל עם תסמונת מטבולית משתלבים בתווה מקומית ואקולוגית ויכולים להפוך אותה לידידותית למשתמש, לאפקטיבית למטפל ולמקדמת בריאות האוכלוסייה.

לימור בן חיים, דיאטנית קלינית, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי, עתיד - עמותת התזונאים והדיאטנים בישראל

ההיפותזה שהפחתה קבועה של התגובה הפוסטפרינדיאלית של אינסולין יכולה להשתתף בהתבטאות גנים ברקמת שומן תת עורית, גם ללא ירידה במשקל, נבדקה במחקר התערבות מקביל קצר טווח (12 שבועות). המחקר השווה שוב השפעת מתן דיאטה בעלת מדר גליקמי נמוך שהתבססה על אכילה יומית קבועה של לחם שיפון ופסטה כהה לעומת השפעת דיאטה בעלת מדר גליקמי גבוה שהתבססה על אכילה יומית קבועה של לחם שיבולת שועל, חיטה ותפוחי אדמה, על התבטאות גנים ברקמת שומן תת עורית (SAT) ב-47 נבדקים גברים ונשים עם תסמונת מטבולית.

גודל תאי השומן התת עוריים בביופסיה של הקבוצה בדיאטה שהכילה שיפון ופסטה קטן ב-21 אחוז במהלך ההתערבות ($p=0.0011$) אך נשאר ללא שינוי בקבוצה שצרכה שיבולת שועל, חיטה ותפוחי אדמה. בביופסיה של תאי השומן בקבוצת השיפון והפסטה אותרו 71 גנים שעברו down רגולציה הקשורים לסיגנלים של אינסולין ואפופטוסיס. מנגד, בקבוצת שיבולת שועל, חיטה ותפוחי אדמה אותרו 62 גנים שעברו up רגולציה וקשורים לסטרס, תגובה חיסונית מתווכת ציטוקינים ולמסלול של אינטרלוקינים. מסקנת מחקר ראשוני זה היתה שלהרכב ארוחה גליקמית יש השפעה על התבטאות גנים בתאי שומן אבנורמליים של נבדקים, גברים ונשים, עם תסמונת מטבולית גם לפני ירידה במשקל.¹²

דיאטה עשירה בדגנים מלאים נבדקה גם לגבי השפעתה על רמות CRP. במחקר התערבות בקרב 50 נבדקים, גברים ונשים, עם תסמונת מטבולית, נבדקה ההשפעה של דיאטה המכילה דגנים מלאים כמקור בלעדי לעומת דיאטה המכילה דגנים ועמילנים מעובדים כמקור בלעדי. שאר ההנחיות התזונתיות בשתי הקבוצות היו זהות. בקבוצה שצרכה דגנים מלאים היתה ירידה משמעותית יותר (p=0.011) והשינוי ברמות ה-CRP לא היה במתאם עם היירדה במשקל.¹³

יתרונות הדיאטה הים תיכונית

מהו אם כן הרכב הדיאטה המועדף לטיפול בתסמונת המטבולית? המחקרים מתייחסים לשני רכיבי מפתח: שומן ופחמימות. לרכיבים אלה השפעה הן על העמידות לאינסולין והן על מדדי קרדיומטבוליים הכרוכים בתסמונת. על פי מחקרים אפסרי להציע מודל לשתי אסטרטגיות תזונתיות (תרשים מס' 3): האחת על בסיס דיאטה דלת שומן ועשירה בפחמימות - low fat, והשנייה על בסיס דיאטה דלה בפחמימות ועשירה בשומן חד בלתי רווי low carb.¹⁴ אולם, ייתכן כי הטיפול התזונתי המיטבי אינו נשען בבסיסו על מרכיב תזונתי אחד אלא על מכלול של הרגלי תזונה בריאים המתייחסים לצריכת נמוכה של שומן רווי לטובת צריכה מוגברת של שומן חד בלתי רווי, צריכה גבוהה של ירקות ופירות ודגנים מלאים כמקור לסיבים תזונתיים, ויטמינים, פיטוכימיקלים ופחמימות בעלות מדר גליקמי נמוך. הדיאטה הים תיכונית בבסיסה מושתת על הרגלי תזונה כאלה. היא עשירה

1. Weinstock RS, Dai H & Wadden T. Diet and exercise in the treatment of obesity. Effects of three interventions on insulin resistance. Archives of Internal Medicine 1998;158: 2477-2483.
2. Storlien LH, Baur LA, Kriketas AD, Pan DA, Cosney GJ, Jankins AB, et al. Dietary fats and insulin action. Diabetologia. 1996; 39: 621-631.
3. Roche HM. Fatty acids and the metabolic syndrome. Proc Nutr Soc 2005 Feb;64(1):23-9.
4. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. Diabetologia 2001; 44: 312-319.
5. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1999;69:632-646.
6. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. Diabetes Care 2005 ; 28:2823-2831.
7. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Kellner U, Yancy WS Jr, Brehm BJ et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006 Feb

13;166(3):285-93.
8. McKeown NM. Whole grain intake and insulin sensitivity: evidence from observational studies. Nutr Rev. 2004 Jul;62(7 Pt 1):286-91.
9. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. Diabetologia 1996;39:1201-7.
10. Laaksonen DE, Toppinen LK, Juntunen KS, et al. Dietary carbohydrate modification enhances insulin secretion in persons with the metabolic syndrome. Am J Clin Nutr 2005;82:1218-27.
11. Smith U. Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance-is insulin resistance initiated in the adipose tissue? Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:897-904.
12. Kallio P, Kolehmainen M, Laaksonen DE, Kekäläinen J, Salopuro T, Sivenius K, et al. Dietary carbohydrate modification induces alterations in gene expression in abdominal subcutaneous adipose tissue in persons with the metabolic syndrome: the FUNGENTU Study. Am J Clin Nutr. 2007 May;85(5):1417-27.
13. Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2008 Jan;87(1):79-90.
14. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome-the optimal diet. Br J Nutr. 2000 Mar;83 Suppl 1:S143-8.

משמעות טיפול בהיפרגליקמיה על תוצאים קצרי טווח וארוכי טווח

חברות התרופות נדרשות היום להוכיח לגבי כל תרופה חדשה להורדת סוכר הדם שהיא אינה מעלה את הסיכון למאורעות לבביים ואם ניתן, אף מורידה את הסיכון להם. הדוגמה של אוונדיה, אקומפליה והרדוקטיל והמחקרים שכבר בדרך

פרופ' איתמר רז

הקרדיוסקולריים לאחר 20 שנות מעקב וזאת למרות שבכעשר השנים האחרונות למעקב היו רמות הגלוקוז דומות בקבוצת הטיפול האינטנסיבי והקונבנציונלי¹. בבואנו לתקן את רמת סוכר הדם, תוך ניסיון להביאו קרוב ככל הניתן לנורמלי, על מנת למנוע את הסיכונים המאחרים המיקרו והמקרוסקולריים, יש לזכור שתיקון רמת סוכר הדם בטווח הקצר אינו מבטיח בהכרח הורדת הסיכונים הקרדיוסקולריים והורדת התמותה. מדוע, אם כן, תיקון של מצב פתולוגי אינו משפר בהכרח את הסיכונים ממצב זה?

הסיבה העיקרית נעוצה בכך שהתרופות המשמשות להורדת רמת הסוכר עלולות לגרום לתופעות לוואי שונות ידועות ושאינן ידועות, שיגרמו לנוק רב יותר מהתועלת המתקבלת מעצם הורדת הגלוקוז. דבר זה יכול להיגרם

היפרגליקמיה היא גורם מרכזי בהופעת סיכונים מיקרוסקולריים. הסיכונים המיקרוסקולריים יופיעו בדרך כלל רק לאחר חמש שנים עד 15 שנה מזמן אבחנת המחלה ויתבטאו בפגיעה משמעותית באיברי המטרה רק לאחר עשר שנים עד 30 שנה של היפרגליקמיה. הפגיעה המשמעותית העיקרית ברוב חולי סוכרת סוג 2 היא הפגיעה הקרדיוסקולרית, שבניגוד לפגיעה המיקרוסקולרית מתרחשת גם בשלבים של הפרעה ראשונית במטבוליזם הסוכר, במצבים הטרם-סוכרתיים. מכאן, קיימת חשיבות רבה לתיקון ההפרעה המטבולית כבר בשלביה המוקדמים ביותר.

מחקר ה-UKPDS הדגים את חשיבות הורדת רמת הסוכר בחולה הסוכרתי החדש. במחקר זה, תיקון מוקדם של סוכר הדם הוריד ב-15 אחוז את האירועים

מתופעות לוואי משניות לטיפול כמו נפילת סוכר הדם, השמנה, צבירת נוזלים, עלייה בדופק ולחץ דם, או כאמור מתופעות לוואי בלתי ידועות. כתוצאה מכך נדרשות היום חברות התרופות להוכיח לגבי כל תרופה חדשה להורדת סוכר הדם שהיא אינה מעלה את הסיכון למאורעות לבביים ואם ניתן, אף מורידה את הסיכון.

מחקר ה-UKPDS הוכיח בחולים עם סוכרת חדשה, שטיפול אינטנסיבי באינסולין או סולפונילאוריאה, למרות שהוא מעלה תדירות אירועים היפוגליקמיים ומהווה גורם ישיר לעלייה במשקל, עדיין מביא לירידה משמעותית בסיבוכים מיקרוסקולריים, ובטווח הארוך גם באירועים לבביים, בשאיפה ל-HbA1c הקטן משבעה אחוזים¹. יחד עם זאת, מחקרים שפורסמו לאחרונה על טיפול בחולי סוכרת סוג 2, שמונה שנים עד 12 שנה לאחר אבחנת מחלתם בשאיפה להביא לרמות $A1C = 6\% - 6.5\%$, מראים כי טיפול אגרסיבי להורדת רמת הסוכר עלול להעלות את הסיכון לתמותה מחד, ומאידך, השפעתו על מניעת סיבוכים מיקרו ומקרוסקולריים קטנה יחסית^{2,3,4}.

מחקר טרוסקפטיבי שפורסם זה עתה מחזק את האפשרות שסולפונילאוריאה קשורה לעלייה בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית משמעותית, בהשוואה לתרופות כמו מטפורמין ופיוגליטזון⁵. יתרה מכך, סקירה רטרופקטיבית שפורסמה זה עתה ב-LANCET העלתה את החשש שהורדת A1C אל מתחת 7.5 אחוזים, ולא רק אל מתחת 6.5 אחוזים, מעלה סיכון לתמותה⁶.

אוונדיה, אקומפליה והרדוקטיל

מעבר לכך הסתבר לאחרונה שכמה תרופות אחרות בעלות השפעה חיובית על רמות סוכר הדם וגורמי סיכון קרדיוסקולריים עלולות בטווח הרחוק להעלות את הסיכון לאירועים קרדיוסקולריים או לאירועים מסכני חיים ולא להורידם. שלוש דוגמאות אופייניות הן תרופות האוונדיה, אקומפליה והרדוקטיל.

תרופת האוונדיה היא בעלת השפעה חיובית על הורדת גורמי סיכון קרדיוסקולריים. היא משפרת תפקוד אנדותל, מורידה מיקרואלבומינוריה, מורידה CRP ו-PAI₁ ומונעת התקדמות היצרות בקרוטידים וסתימה מחדש של עורקים כלייליים לאחר הרחבה אנגיולסטית (אם כי היא מעלה רמת LDL). למרות כל זאת, מטה-אנליזה על 42 מחקרים שהשתמשו בתרופה העלתה חשש לכך שהיא קשורה ליתר תחלואה ואולי גם לתמותה קרדיוסקולרית, דבר שגרם ל-FDA לפרסם אזהרה על שימוש בתרופה בחולים עם מחלת לב איסכמית.

תרופת האקומפליה, שהוא אנטגוניסט לרצפטורים קביואדיים, הוכחה כתרופה מצוינת להורדה במשקל ולהורדת HbA1c בדומה לתרופות היפוגליקמיות מקובלות. מחקרים ראשוניים על כ-5,000 איש הדגימו עלייה פי שניים בכמות החולים שסבלו מדיכאון ועלתה אף אפשרות לעלייה במספר החולים שניסו להתאבד במהלך השימוש בתרופה. לאור זאת אושרה התרופה לשיווק באירופה (EMA) אך לא בארצות הברית (FDA) ונעשה מעקב קדנני אחרי המטופלים. ה-EMA מצידו המליץ על הפסקת הטיפול בתרופה כשנתיים לאחר יציאתה לשוק לאור תצפיות של אחוז יוצא דופן של מצבי דיכאון ואף התאבדות אצל מטופלים והתרופה הורדה מהמדפים.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

תרופת הרדוקטיל, הפועלת דרך העלאת רמת סרוטינין ונור אדרנלין, דרך מניעת קליטתם מחדש לוסיקלות ההפרשה, גורמת לירידה במשקל של ארבעה-חמישה ק"ג בממוצע מעבר לפלסבו. התרופה עלולה להעלות דופק ולחץ דם ולכן אינה מומלצת לשימוש בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה. למרות זאת, נעשה מחקר על 10,000 איש שחלקם הגדול, כ-90 אחוז, סבל ממחלת לב ידועה או מגורמי סיכון רבים למחלת לב, בהנחה שהורדה במשקל תביא להורדה באירועים קרדיוסקולריים בחולים אלה. תוצאות ראשונות של המחקר שעקב אחרי המטופלים במשך חמש שנים מלמדות על עלייה ב-15 אחוז באירועים קרדיוסקולריים במטופלים בתרופה, למרות ירידה משמעותית במשקל. לעומת זאת, בקבוצת חולי הסוכרת שלא סבלו ממחלת לב ידועה היתה ירידה משמעותית בתמותה בשלוש השנים הראשונות למעקב.

מחקרים אלה מראים שהשפעה חיובית על גורמי סיכון קרדיוסקולריים, מלאה או חלקית, לא מבטיחה בהכרח שיפור בפרוגנוזה הקרדיוסקולרית והורדת התמותה.

לאור זאת יצא ה-FDA ב-2007 בכללים חדשים לפיתוח תרופות חדשות. מעתה, כל תרופה להורדת סוכר הדם תצטרך להוכיח שאינה חשודה כמעלה סיכון למחלת לב. צעד זה מאלץ את חברות התרופות לבצע מחקרים לטווח ארוך בהשתתפות עשרות אלפי איש כדי להבטיח שהתרופות החדשות אינן מעלות סיכון למחלה קרדיוסקולרית.

אני מוביל לנגע שני מחקרי Outcome גדולים בתחום. הגדול שבהם נקרא SAVOR. המטרה העיקרית של מחקר זה היא להדגים שטיפול ב-Saxagliptin לאורך ארבע שנים יוריד משמעותית אירועים קרדיוסקולריים. המחקר נערך על 12 אלף חולים ב-800 מרכזים בעולם ויימשך כחמש שנים (תמונה 1).

בשנים הקרובות יחשף לעשרות מחקרים מסוג זה, כמה מהם כבר נמצאים בעיצומם כמו מחקר ORIGIN⁷ על 12 אלף איש שבודק האם הורדת גלוקוז בדם אל מתחת ל-100 מ"ג%, בחולים עם מצב קדם סוכרתי או סוכרתי חדשה, תוריד משמעותית אירועים קרדיוסקולריים. מחקר אחר (NAVIGATOR)⁸ בודק השפעת הורדת גלוקוז שלאחר האוכל בעזרת תרופת נטגליניד (המקביל בישראל נובנורם) על הורדת אירועים קרדיוסקולריים. מחקרים אלה אמורים לתת מענה לשאלות הללו במהלך 2011-2012. מחקר שלישי (TECOS) בודק במעקב אחרי 14 אלף חולים במשך ארבע שנים שהתרופה ג'נוביה אינה מעלה סיכון למאורעות קרדיוסקולריים.

בשנת 2010 יחלו מספר רב של מחקרים דומים, כאמור, על תרופות כמו חוסמי DPP4 ו-GLP-1. למשל, מחקר על לירגלוטייד בהשתתפות 9,000 איש לאורך קרוב לארבע שנים. מחקר דומה, על בייטא בעלת פעילות ממושכת וכן על Taspoglutide, שהוא GLP-1 ארוך טווח (שברע) של חברת רוש, מתחיל בימים אלה ממש. אדאג לערכן אתכם בהמשך על מהלך ותוצאות ביניים של מחקרים אלה.

פרופ' איתמר רו, מנהל היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow-up of Intensive Glucose control in Type 2 Diabetes. NEJM 2008, Oct.9; 359 (15):1577-89.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008. 358:2545-2559.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008. 358:2560-2572.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009. 360:129-139.
5. Schramm TK, Gislason G, Vaag A, Rasmussen J N, Folke F, Hansen ML, Fosbol EL, Jorgensen CH, Norgaard ML, Kober L, Torp-Pedersen C. Differences in risk of cardiovascular death according to type of oral glucose-lowering therapy in patients with

diabetes: A Nationwide study
6. Currie C J, Peters J, Tynan A, Evans M, Heine R, Bracco O, Zagar T, Poole C. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 Diabetes retrospective cohort study. Lancet 2010;375: 481-489.
7. Origin Trial investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN trial (outcome reduction with an initial glargine intervention). Am Heart J. 2008;155 (1):26-32.
8. Califf Rm, Boolell M, Haffner SM, Bethel MA, McMurray J, Duggal J, Holman RR; NAVIGATOR Study Group. Prevention of Diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research (NAVIGATOR) trial. Am Heart J. 2008 ; 156(4): 623-32

להקדים את הטיפול

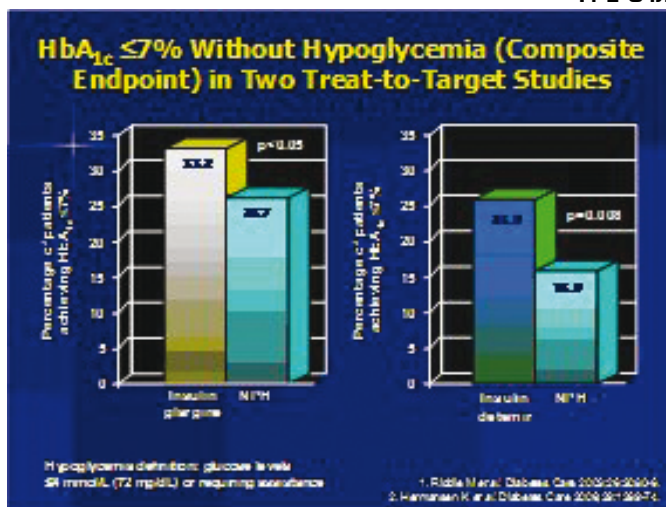
מקומו של האינסולין בפרדיגמה הטיפולית של אנשים עם סוכרת טיפוס 2

ד"ר אילנה הרמן-בהם

שבעה אחוזים כיעד לאיזון בחולי סוכרת טיפוס 2. בישראל, פרויקט המדדים הלאומיים של משרד הבריאות, המסכם נתונים של חולי הסוכרת המטופלים תרופתית בארבע קופות החולים, הדגים שיעד האיזון של המוגלובין מסוכרר של שבעה אחוזים מושג על ידי 49.4 אחוז מהמטופלים בלבד. לאחרונה, מספר מחקרים גדולים, ACCORD, ADVANCE ו-VADT, הטילו ספק ביעדי האיזון. במחקר ה-ACCORD², יותר מ-10,000 אנשים עם סוכרת טיפוס 2 וגורמי סיכון קרדיוסקולריים עברו רנדומיזציה לאיזון אינטנסיבי עם יעד של HbA1c של שישה אחוזים או לזרוע לא אינטנסיבית שמטרתה היתה להשיג יעד של 7-7.9 אחוזים. מחקר זה הופסק טרם זמנו בגלל ממצא של תמותה כללית עודפת בזרוע הטיפול האינטנסיבי שהשיגו המוגלובין מסוכרר של 6.4 אחוזים לעומת 7.5 אחוזים בזרוע הטיפול השמרני. לעומת זאת, נצפתה ירידה במספר התקפי הלב הלא קטלניים בזרוע האינטנסיבית. הועלתה השערה שהתמותה העודפת היתה משנית להפרעות קצב בעקבות אירועי היפוגליקמיה תת-קלינית. בסמוך לממצאי ה-ACCORD התפרסמו ממצאי ה-ADVANCE³ שעשה רנדומיזציה של כ-11 אלף אנשים עם סוכרת טיפוס 2 וגורמי סיכון קרדיוסקולריים לטיפול אינטנסיבי לעומת שמרני. במחקר זה, כ-81 אחוז ממטופלי הזרוע האינטנסיבית השיגו יעד של פחות משבעה אחוזים לעומת כ-50 אחוז בזרוע הקונסרבטיבית. הפעם לא נצפה הבדל בתמותה הכללית וכן נמצא הבדל משמעותי בסיבוכים מיקרוסקולריים, בעיקר בזכות האטה בהחמרה בנפרופתיה. מחקר ה-VADT⁴ עשה רנדומיזציה של כ-1,800 חולי סוכרת לא מאוזנים לזרוע של טיפול אינטנסיבי במטרה להשיג יעד של המוגלובין מסוכרר קטן ב-1.5 אחוז מזה של הזרוע הקונבנציונלית (הושג בפועל 6.9 אחוזים)

מטרת האיזון, יעדי האיזון ותזמון השגתם – המטרה בטיפול בסוכרת טיפוס 2 היא לנרמל את המטבוליזם על מנת למנוע את הסיבוכים המוקדמים והמאוחרים של המחלה. ה-UKPDS היה המחקר הפרוספקטיבי ארוך הטווח הראשון שהדגים שטיפול אינטנסיבי להפחתת רמת הסוכר בדם עם תכשירים פומיים מסוג סולפונילאוריאה או אינסולין – שהתבטאה בהפחתה בהמוגלובין מסוכרר ב-0.9 אחוזים בחולים עם סוכרת חדשה – הביא לירידה בכל סיבוך הקשור לסוכרת ב-12 אחוז, לירידה של 25 אחוז בהתפתחות סיבוכים מיקרוסקולריים, של שישה אחוזים במוות מכל סיבה שהיא ולירידה לא משמעותית סטטיסטית ($P > 0.052$) בהתקפי לב. למרות העלייה בהמוגלובין A1c וירידה נוספת בתפקוד תאי ביתא בעשור לאחר תום המחקר, ההשפעה המטיבה של האיזון במהלך המחקר הביאה לשמירת היתרון של האיזון על כל התוצאים והפיכת ההשפעה להפחתת התקפי לב למשמעותית סטטיסטית. השגת האיזון על ידי שימוש במטפורמין באנשים עם השמנת יתר שיפרה עוד יותר את התוצאות עם ירידה של 33 אחוז בהתקפי לב ו-27 אחוז בתמותה כעבור עשר שנים מתום המחקר. ממצאים אלה מלמדים שיש להשיג את איזון הסוכרת המיטבי כבר בשנים הראשונות למחלה ושאיזון זה, על ידי הפעלת "זיכרון מטבולי" שמנגנוניו עדיין לא הובהרו, ישמור על יתרונותיו גם כעבור שנים רבות. על סמך עדויות אלו ואחרות, הארגונים העוסקים בכתבת קווי הנחיה, כולל ה-ADA (American Diabetes Association) IDF, (International Diabetes Association) AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) והאגודה הישראלית לסוכרת אי"ל, קבעו יעד של המוגלובין מסוכרר של 6.5 עד

תרשים 1.



מורכבות הטיפול, מעלייה במשקל ומאירועי היפוגליקמיה משניים לטיפול. שני הצדדים חייבים להבין שהטיפול רציונלי ויחסית פשוט בעידן האינסולילנים האנלוגים ועורי ההזרקה המתקדמים.

עם קבלת ההחלטה להתחיל באינסולין, רצוי להעדיף שיטת מתן ותכשיר שיאפשרו איון מרבי תוך מניעת היפוגליקמיה ועלייה במשקל. הוספת אינסולין בינוני-טווח (NPH) או ארוך-טווח (Detemir או Gargine) לפני שינה, כדי להשיג נורמוגליקמיה בצום, היא הדרך הפשוטה ביותר להתחיל בטיפול. יש להמשיך טיפול במטפורמין בו זמנית. המינון ההתחלתי הוא 0.2 יחידות לק"ג. מתבצעת טיטרציה של המינון בשתיים עד ארבע יחידות כל שלושה-ארבעה ימים עד להשגת הערך הרצוי של גלוקוז בצום. ערך היעד נקבע לפי הצרכים האישיים של כל חולה, לרוב 80-130 מ"ג/ד"ל. במידה שהחולה מפתח היפוגליקמיה, יש להפחית את המינון בעשרה אחוזים.

לאחר השגת יעד הסוכר בצום ובאם ההמוגלובין המסוכר נמצא עדיין מעל היעד, יש לבדוק ערכי סוכר לפני ארוחות ולהוסיף אנלוג קצר לארוחה שקדמה לערך הגבוה שנמדד (לדוגמה, אם רמת הסוכר היא גבוהה לפני ארוחת צהריים, יש לתת אינסולין קצר טווח לארוחת בוקר). שיטה זו נקראת שיטת ה-Basal-plus. אם יעד HbA_{1c} עדיין לא הושג, יש לעבור לטיפול אינטנסיבי על ידי הוספת אינסולין קצר-טווח ליתר הארוחות באותה השיטה. אם עדיין לא הושג יעד ה-HbA_{1c}, יש לשנות את מינון האינסולין לארוחות עד להשגת יעד הסוכר שעתיים אחרי האוכל - Post-prandial glucose - לרוב הרצוי פחות מ-160 מ"ג/ד"ל. המעבר מ-Basal-bolus ל-Basal-plus-ב-2006⁷.

מסוכמת בתרשים מס' 2 שפורסם ב-2006⁷. יש לזכור שבשיטה זו, מינון האינסולין הסופי הוא אותו המינון המביא את ערכי הסוכר ליעד האישי שנקבע ואין גבול מוכתב מראש למינון זה. מחקר ה-ATLANTUS, שבוצע בקרב יותר מ-7,000 איש, סיפק הוכחות לכך שהעברת הסמכות לשינוי מינון האינסולין לידי החולה, לאחר הדרכה מתאימה, לעומת הכתבת המינון על ידי רופא, משפרת את שיעורי השגת יעדי האיון הן של המוגלובין מסוכר והן של סוכר בצום, ללא שונות במספר אירועי ההיפוגליקמיה שרווחו⁸.

יש עדיפות לשימוש באנלוגים ארוכי הטווח הפועלים עד 24 שעות ללא "פיקים" לעומת אינסולין בינוני-טווח כדוגמת NPH בהסתמך על עבודות קליניות כדוגמת ה-Treat ToTarget Studies^{9,10}. שהראו שהשימוש ב-Detemir וב-Glargine, בהשוואה ל-NPH, הביא אותו מספר אנשים ליעד האיון עם הורדה של 50 אחוז באירועי היפוגליקמיה, בעיקר לילית. יש תכשירים של מיקסים של אינסולין מוכנים מראש, כדוגמת נובומיקס

לעומת שמונה-תשעה אחוזים (הושג בפועל 8.4 אחוזים) בזרוע השמרנית. ממצאים ראשוניים מצביעים על הפחתה בסיכון לאירועים קרדיווסקולריים בחולים עם משך סוכרת של פחות מ-12 שנה שטופלו אינטנסיבית. במחקר ה-ADVANCE, ACCORD, משך מחלת הסוכרת היה כעשר שנים לעומת שמונה שנים ב-ADVANCE. כמו כן, ב-ADVANCE, האיון האינטנסיבי הושג מהר יחסית לעומת ה-ADVANCE.

מעבודות אלו כמכלול אפשר לשער שניתן להפחית סיכון קרדיווסקולרי על ידי איון אינטנסיבי מוקדם יחסית במהלך המחלה. יש להשיג את היעדים לפני התפתחות מחלה מקרווסקולרית משמעותית, בפרק זמן סביר, תוך הימנעות מאירועי היפוגליקמיה ועלייה במשקל. מכך ניתן להסיק כי רצוי להשיג את ההמוגלובין המסוכר הנמוך ביותר שניתן להשיג בבטחה, מוקדם ככל האפשר במהלך המחלה.

מה מכתוב את התוצאים, התזמון או סוג הטיפול?

נשאלת השאלה האם רק התזמון המוקדם של האיון המיטבי גורם ליתרון בתוצאים או סוג הטיפול שבעזרתו הושג האיון המיטבי? סוכרת טיפוס 2 היא מחלה פרוגרסיבית והמהלך הטבעי שלה מוכתב על ידי הידרדרות מתמדת בתפקוד תאי הביתא לאורך זמן. צפוי, אם כן, שבמוקדם או במאוחר מרבית חולי הסוכרת יודקו לתוספת טיפול באינסולין.

חמש שנים מסיום מחקר ה-UKPDS, אצל יותר מ-50 אחוז מהחולים הטיפול כלל אינסולין לבד או בשילוב עם תכשירים פומיים. תמיכה בשילוב המוקדם של אינסולין בטיפול בסוכרת מגיעה מעבודות המעידות על שימור תפקוד תאי ביתא על ידי גישה טיפולית זו. בעבודה שהתפרסמה בשנה האחרונה⁵, 382 חולים עם סוכרת חדשה עברו רנדומיזציה לטיפול באינסולין במשאה, מספר זריקות ליום של אינסולין MDI (Multiple Daily Injections) או טיפול פומי במטרה להשיג נורמוגליקמיה. שבועיים לאחר השגת יעד טיפולי זה, הופסק הטיפול והחולים המשיכו בטיפול באורח חיים בריא בלבד. כ-60 אחוז ממוטפלי האינסולין, לעומת כ-27 אחוז ממקבלי הטיפול הפומי, נשארו ברמיסה בתום שנה. תמיכה נוספת בשילוב מוקדם של אינסולין בטיפול נובעת מהעובדה שתוספת של תכשיר פומי נוסף לטיפול פומי קיים עשויה לשפר את ההמוגלובין המסוכר ב-0.5-1.5 אחוזים בלבד. לעומת זאת, השימוש באינסולין עשוי להביא לירידה של ה-HbA_{1c} לטווח היעד מכל ערך התחלתי.

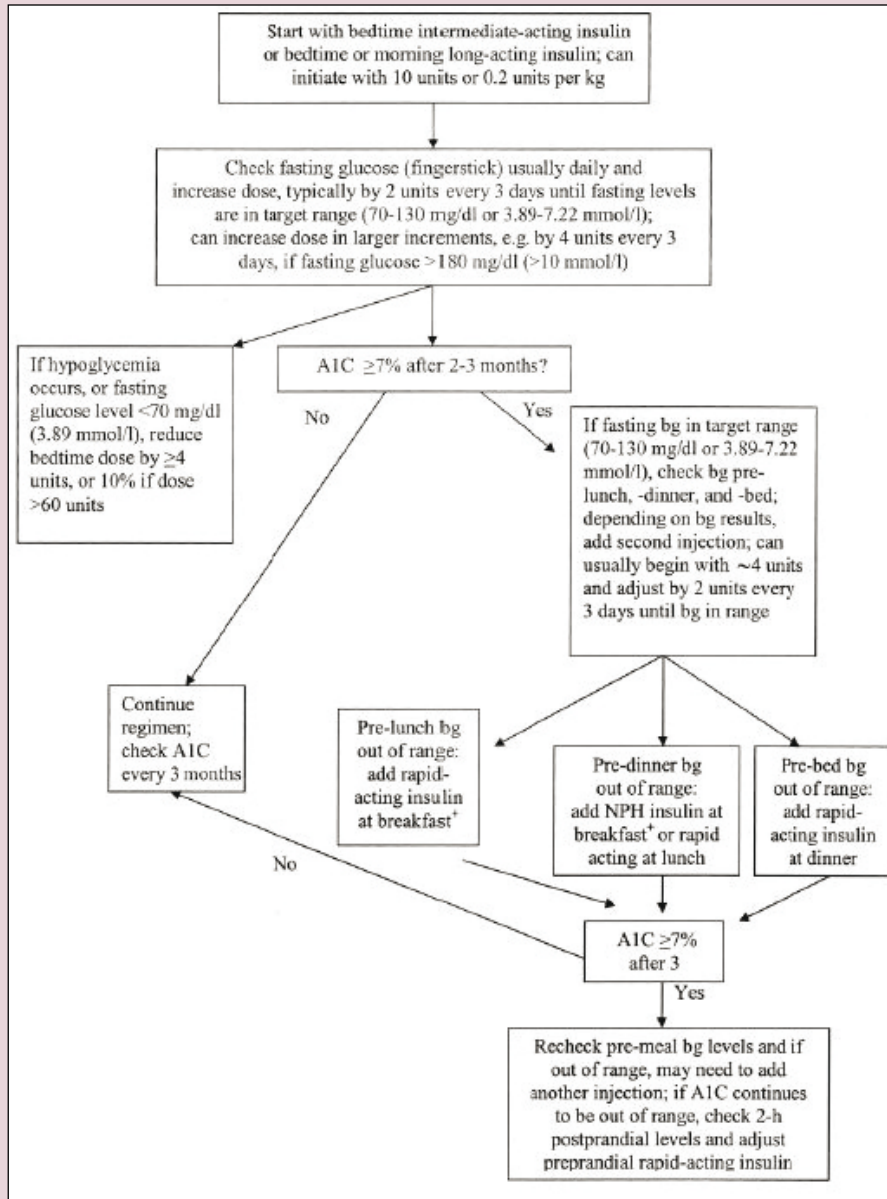
קווי הנחיה המעודכנים של האגודה הישראלית לסוכרת קובעים שיש להשיג יעד אישי של המוגלובין מסוכר. יעד זה ייקבע בהתאם למצבו הקליני, אורח חייו וצרכיו של כל חולה וחולה. את היעדים יש להשיג על ידי תזונה מותאמת, פעילות גופנית ומטפורמין בשלב ראשון. במידה שהיעד לא הושג, יש להוסיף תרופה מקו שני כמסוכם בתרשים 1.

טיפול באינסולין

מתוך הבנת הפתופיזיולוגיה של סוכרת טיפוס 2 ומהלכה הטבעי, משתמע שאינסולין הוא בחירה טובה כתרופה אפילו ראשונית ובוודאי כקו שני. עבודה שהתפרסמה לאחרונה⁶ הראתה שתוספת מטפורמין לאינסולין, לעומת תוספת פלצבו לאינסולין, הפחיתה באופן משמעותי את רמת הסוכר בצום ואחרי ארוחות ואת ה-HbA_{1c} ב-0.4 אחוזים, מיתנה את העלייה במשקל בעקבות הטיפול באינסולין בכשלושה ק"ג ואת מספר יחידות האינסולין היומי שנדרשו לאיון בכ-20 יחידות ליום. בנוסף, נצפתה ירידה בסיכון לפתח סיבוכים מקרווסקולריים בשיעור של 39 אחוז במהלך ארבע שנות מעקב. ממצאים אלה תומכים גם הם בשילוב של אינסולין כטיפול יעיל מוקדם בחולי סוכרת טיפוס 2.

כיצד להתחיל טיפול באינסולין בחולה סוכרת טיפוס 2? בשלב ראשון יש להתגבר על ההתנגדויות של החולה ושל הרופא המטפל להתחלת אינסולין. החולה תופש התחלת טיפול באינסולין ככישלון של הטיפול הראשוני וכהחמרה של מחלתו. הוא מפחד מזריקות ומהסטיגמה של מחלה קשה. הרופא חושש

תרשים 2. ניהול טיפול באינסולין



ד"ר אילנה הרמן-בהם, מנהלת פנימית ג' ומרפאת הסוכרת, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Holman, R.R., N Engl J Med 2008;359:1577-89
- ACCORD Study Group. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.
- Abraira et al. Diabetes Obes Metab. 2008.
- Jianping Weng Lancet 2008; 371:1725-1726,1753-1760.
- Arch Intern Med. 2009;169(6):616-625.
- Nathan DM et al. Diabetes Care. 2006;29(8):1963-72.
- ATLANTUS, Diabetes Care, 2005 Jun;28(6):1282-8.
- Riddle M et al. Diabetes Care 2003;26:3080-6.
- Hermansen K et al. Diabetes Care 2006;29:1269-74.

והומלוג מיקס. ניתן להתאים אישית טיפול בתכשירים אלה לחולה על סמך עקומת הסוכר היומית שלו. שימוש בתכשירים אלה כרוך בעלייה גדולה יותר במשקל וביותר אירועי היפוגליקמיה לעומת השימוש באינסולין בזאלי כמסוכם במחקר ה-T14. מלאכת התאמת הטיפול באינסולין היא למעשה אומנות של תפירת חליפה אישית הדורשת עבודה משותפת של החולה והצוות המטפל כולו. השימוש בעטי אינסולין חד פעמיים, כדוגמת ה-Novopen ו-Solostar, מאפשר טיפול קל עוד יותר באינסולין.

לסיכום, חסר באינסולין הוא מנת חלקם של חולי הסוכרת טיפוס 2 כבר מיום האבחנה. חסר זה הולך וגדל עם השנים. הטיפול המוקדם באינסולין הוא הגיוני, קל יחסית לביצוע ומבטיח השגת יעדי האיזון. האיזון המיטבי מונע סיבוכים ארוכי-טווח ומשמר את איכות חיי האדם עם סוכרת לאורך זמן. אז עדיף שעה אחת קודם!

אינסולין או אינקרטיין כקו שני או שלישי בדרך ליעד

הקונצנזוס הטיפולי של האגודה האירופאית והאמריקאית לסוכרת ממליץ כתרופה משנית לאחר כישלון מטפורמין, לשקול טיפול באינסולין כבחירה ראשונה. כתחליף אפשרי מוצע גם טיפול ב-GLP-1, כאשר הטיפול בחוסמי DPP4 אינו מוזכר כלל. כדי להחליט איזו משתי התרופות עדיפה לחולה הספציפי, נעמוד על יתרונותיו וחסרונותיו של הטיפול באינסולין בהשוואה לטיפול באינקרטינים

פרופ' איתמר רז

המלצת האגודות השונות לסוכרת לגבי יעד המטרה בטיפול בחולי סוכרת היא $A1C < 7\%$ או $A1C < 6.5\%$. המלצות אלו מתבססות בעיקר על מחקרי ה-UKPDS וה-DCCT שהדגימו כי בחולי סוכרת עם אבחנת סוכרת חדשה יחסית יש ירידה של כ-35 אחוז בסיבוכים מיקרוסקולריים עם כל ירידה באחוז אחד של HbA1c בניסיון להגיע ל-HbA1c של 6.5-7 אחוזים¹.

יחד עם כך למדנו בשנים האחרונות שניסיון להוריד HbA1c ל-6.5 אחוזים בחולי סוכרת עם מחלה ממושכת יחסית עלול לגרום לעלייה בתמותה (ACCORD)², כרוך פעמים רבות בעלייה משמעותית במשקל, באירועים היפוגליקמיים וכמובן בפגיעה יחסית באיכות החיים של החולים עקב הצורך למעקב ולניטור תכוף של רמת סוכר הדם^{3,4}. יותר מכך, מעקב רטרוספקטיבי אחרי קבוצות גדולות של חולים מלמד כי באופן כללי הורדת HbA1c אל מתחת ל-7.5 אחוזים באמצעים הקיימים לא בהכרח מיטיבה עם החולה ולעתים תופעות הלוואי והנוק מהטיפול עלולים לעלות על התועלת⁵.

מעקבים אפידמיולוגיים מראים באופן חד משמעי את הקשר בין רמות סוכר בדם ויותר מכך, רמות סוכר לאחר האוכל, לבין עלייה בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית. יחד עם זאת נראה שניסיון לתיקון רמות הגלוקוז לרמות הקרובות לנורמלי, לא רק שאינו משפר את הפרוגנוזה של החולים אלא לעתים מרע אותה².

נשאלת השאלה מדוע ניסיון לתקן מצב פתולוגי במקום שישפר את מצבו של החולה מעמיד אותו דווקא בסיכון יתר? נראה שהגורם לכך קשור בתרופות עצמן - בסיכון יתר הנגרם מהתרופות במנגנונים ידועים או בלתי ידועים, או בסיכון יתר שנגרם מתופעות הלוואי המיידיות של השימוש בתרופה, קרי נפילות סוכר ועלייה במשקל. מבחינה זו, לתרופות החדשות ממשפחת האינקרטינים יתרונות ברורים, הן כיוון שהן אינן גורמות להיפוגליקמיה והן עקב השפעתן

על המשקל.

לאור זאת נשאלת השאלה האם יש מקום להציב תרופות אלו כבחירה ראשונה במצבים של חסר תגובה מספקת לטיפול במטפורמין, או לטיפול בשילוב של מטפורמין עם סקרטגוריים (סולפונילאוריאה, גלינדיים) או מטפורמין עם PPAR γ (אוונדיה פיוגליטזון)?

הקונצנזוס הטיפולי של האגודה האירופאית והאמריקאית לסוכרת (תמונה 1) ממליץ כתרופה משנית לאחר כישלון מטפורמין, לשקול טיפול באינסולין או סולפונילאוראה כבחירה ראשונה. כתחליף אפשרי מוצע גם טיפול ב-GLP-1, כאשר הטיפול בחוסמי DPP4 אינו מוזכר כלל. כדי להחליט איזו משתי התרופות עדיפה לחולה הספציפי, נעמוד על יתרונותיו וחסרונותיו של הטיפול באינסולין בהשוואה לטיפול באינקרטינים.

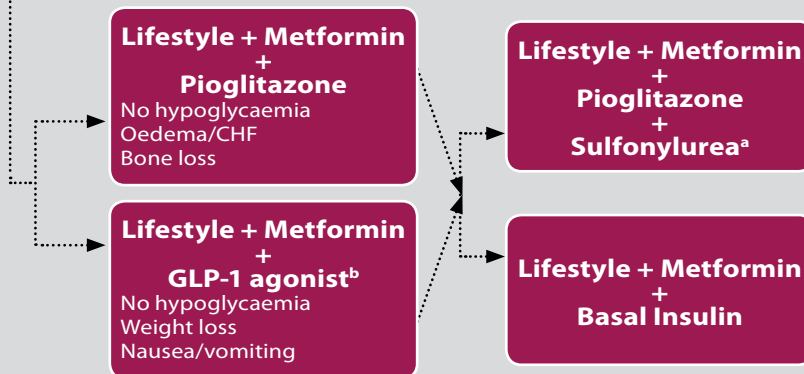
טיפול באינסולין

נסינו בטיפול באינסולין משתרע על עשרות שנים. אינסולין הוא חומר טבעי המוריד רמות סוכר ביעילות רבה. חולה סוכרת סובל, כבר עם אבחון המחלה, מידידה משמעותית ביכולת להפריש אינסולין, מחסור יחסי שהולך וגדל עם התקדמות המחלה. מכאן, הדבר הסביר ביותר לעשות הוא להשלים את החסר באינסולין במתן אינסולין חיצוני. יתר על כן, מספר מחקרים הראו בשנים האחרונות כי טיפול מוקדם יחסית באינסולין משפר את תפקוד תאי הביתא ואת היכולת לאזן טוב יותר את החולה בטווח הארוך⁶. יחד עם זאת, טיפול באינסולין, בפרט בחולים עם מחלה מתקדמת (עשר שנות מחלה או יותר), כרוך בעלייה במשקל, באירועי היפוגליקמיה רבים, בצורך בניטור תכוף של החולים ובפגיעה באיכות החיים ועלול אף להיות כרוך בעלייה בתמותה כפי שנמצא במעקב אמבולטורי (מחקר ACCORD), באשפוז (NICE) ובאנליזה רטרוספקטיבית בחולים מטופלים באינסולין.

Tier 1. Well-validated core therapies



Tier 2. Less Well-validated core therapies



טיפול באינקרטינים

האינקרטינים (GLP-1, GIP) הם תוצר טבעי של המעי הדק המופרש כתגובה לאוכל. לאינקרטינים השפעה מרכזית על הפרשת אינסולין ודיכוי הפרשת גלוקגון, השפעה מיטיבה על חיות תא הביתא מפרשי האינסולין והשפעה מוחית להגברת תחושת השובע.

הפרשת GLP-1 לא נפגעת במצב הסוכרתי אך יחד עם זאת העלאת רמתו בדם על ידי מתן חיצוני, או מניעת פירוקו, משפרת את מטבוליזם הסוכר, ובמינון פרמקולוגי גורמת לתחושת שובע ולעיכוב התרוקנות הקיבה וכתוצאה מכך לירידה במשקל.

ל-GLP1 יתרונות רבים: הסיכוי להיפוגליקמיה נמוך כל עוד הטיפול אינו מלווה בטיפול בתרופות הגורמות להיפוגליקמיה כמו סולפונילאוראה ואינסולין. במינונים פרמקולוגיים הוא גורם לירידה במשקל ובכל מצב אינו גורם לעלייה במשקל. לתרופות אלו יש אפקט חיובי על תפקוד תאי ביתא, העולה על זה של אינסולין. חסרונותיהן של תרופות אלו הם פעילות פחותה בדרך כלל מזו של אינסולין ואפקט קטן יותר על הורדת רמת הסוכר בדם, ולפחות ב-GLP-1, מעטים החולים הרבקים בטיפול זה לאורך זמן. יתרה מכך, מדובר בתרופות

חדשות שהאפקט שלהן לאורך זמן עדיין לא ידוע ומחירן יקר מזה של אינסולין.

למרות כל זאת, נכון להיום הגישה שלי היא להעדיף את האינקרטינים כקו שני על האינסולין, כיוון שרוב חולי הסוכרת שנכשלו בקו ראשון (מטפורמין) או בקו שני (שילוב של מטפורמין עם סולפונילאוראה או אונגריה) סובלים מהשמנת יתר, או לפחות מנטייה להשמנת יתר שעלולה לבוא לידי ביטוי בעת מתן אינסולין. אירועי היפוגליקמיה מהווים חסם ליכולת לאיזון טוב עם אינסולין, דבר הקיים גם בתוספת אינקרטינים לסולפונילאוראה אולם בעוצמה פחותה.

תוספת טיפול באינקרטינים אינה מצריכה, בדרך כלל, מעקב צמוד אחרי רמות סוכר הדם כפי שמתבקש בתוספת טיפול באינסולין, בפרט אם מדובר ביותר מזריקה אחת. ולבסוף, החולים מעדיפים טיפול באינקרטינים דרך הפה או אף בזריקה ובלבד שלא יזקקו לטיפול באינסולין.

רופא' איתמר רז, מנהל היחידה לסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

(השימה ביבילוגרפיה)

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow-up of Intensive Glucose control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008, Oct.9; 359 (15):1577-89.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008. 358:2545-2559.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008. 358:2560-2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks

- J, Davis SN, Hayward R, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009. 360:129-139.
- Currie C J, Peters J, Tynan A, Evans M, Heine R, Bracco O, Zagar T, Poole C. Survival as a function of HBA1c in people with type 2 Diabetes retrospective cohort study. Lancet 2010;375: 481-489.
- Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet 2008; 371:1753-1760.



**מעכבי DPP-4: הדמיון
והשוני - פוקוס על גאלבוס
(וילדאגליפטין)**

המטרה: תרופות חדשות שלא רק ישפרו את מהלך הסוכרת אלא גם לא ידגימו תופעות לוואי שמקובלות בטיפול כיום

פרופ' איתמר רז

מחלת הסוכרת מסוג 2 היא אחת המחלות הנפוצות בעולם המערבי. שכיחות המחלה היא שישה עד שמונה אחוזים מכלל האוכלוסייה¹. בישראל מוערך כי מספר החולים חוצה את קו 400 אלף². שכיחות המחלה ממשיכה לעלות וצפוי כי בשנת 2025 תגיע לכשמונה עד עשרה אחוזים מכלל האוכלוסייה³.

מקובל להתייחס לשני תהליכים כמרכיבי הפתופיזיולוגיה של המחלה: עמידות לאינסולין ופגיעה בתפקוד איי הבלבל⁴ - תאי אלפא⁵ ותאי ביתא. שני הורמונים עיקריים הפועלים בצורה הפוכה קובעים את רמת הגלוקוז בפלזמה: הראשון, אינסולין, המופרש מתאי ביתא בתגובה לאכילת פחמימות ותפקידו הכנסת הגלוקוז לתוך התאים, אגירת גלוקוז בכבד כגליקוגן ודיכוי יצירת גלוקוז אנדוגנית. השני, גלוקגון, המופרש מתאי אלפא ותפקידו לעודד יצירת גלוקוז אנדוגנית ולפרק גליקוגן הנאגר בכבד⁶.

מרבית החולים סובלים מעמידות לאינסולין בשלבים הראשונים של המחלה. משמע, האינסולין אינו מסוגל לבצע את תפקידו ברקמות השונות (בעיקר ברקמות השריר, השומן והכבד). ייצור האינסולין אינו פגוע או מופחת ואף לעתים מוגבר. בשלב זה ערכי הגלוקוז בדם עדיין נמצאים בגדר הנורמה, חלק מהחולים ידאו תגובה לא תקינה או גבולית להעמסת סוכר ויודגו כסובלים מ"תגובה מופחתת להעמסת סוכר" (Impaired Glucose Tolerance - IGT) או יהיו עם ערכי גלוקוז בצום שאינם תקינים אולם עדיין לא מוגדרים כסוכרת (Impaired Fasting Glucose - IFG)⁷. עבודת הדגימו כי העמידות לאינסולין מתפתחת ונמצאת ברקע, אולם התהליך העיקרי שמביא להתקדמות המחלה הוא הירידה ההדרגתית בתפקוד איי הבלבל. הודגם כי בחולי סוכרת מסוג 2 תאי הביתא מאבדים בהדרגה את יכולתם לייצר ולהפריש אינסולין בתגובה לאכילת פחמימות⁸, ותאי האלפא מייצרים כמות הולכת וגדלה של גלוקגון שאינה מדוכאת כמצופה גם לאחר אכילת פחמימות⁹. בכך יורדת כמות הגלוקוז הנכנסת לתאים ובמקביל, לא מדוכאת תהליך היצירה מחדש של גלוקוז. שילוב זה מביא לעלייה ברמת הגלוקוז בדם¹⁰.

העובדה שהירידה בתפקוד איי הבלבל היא פרוגרסיבית ומהווה גורם משמעותי בהתפתחות מחלת הסוכרת מסוג 2 הביאה לחיפוש אחרי אסטרטגיות טיפוליות לשיפור תפקוד איי הבלבל. בצורה זו ניתן יהיה לא רק לגרום לירידה ברמת הגלוקוז בדם אלא אולי גם לשנות את המהלך הטבעי של המחלה.

הטיפול הקיימים, יתרונותיהם ומגבלותיהם

מחקרי ענק בתחום הסוכרת, כגון מחקר ה-ADOPT ומחקר ה-UKPDS, הראו כי הטיפולים הקיימים מסייעים משמעותית להורדת רמת הגלוקוז בפלזמה וחלקם אף משפר את התוצאים הקליניים בחולים (הורדה בשכיחות אירועים מיקרו ומקרוסקולריים)¹¹. אולם, המחקרים הראו עוד כי על אף הטיפולים, המחלה ממשיכה להידרדר תחת טיפול בכל קבוצות הטיפול המקובלות^{12,13}. מלבד חיסרון זה ידוע כי קיימות תופעות לוואי מטרידות לתרופות המקובלות היום: חלק ניכר מהחולים סובל מתופעות לוואי גסטרו-אינטסטינליות תחת טיפול במטפורמין¹⁴; היפוגליקמיה ועלייה במשקל הן סיבוכים ידועים של טיפול באינסולין ובתרופות ממשפחת הסולפונילאוריאז^{15,16}; עלייה במשקל, עלייה בשכיחות אירועים קרדיוסקולריים ועלייה בשכיחות הבצקת הן תופעות

לוואי המיוחסות לחלק מהתרופות ממשפחת ה-TZD^{17,18}. תרופות חדשות שישנו את מהלך המחלה ולא ידגימו את תופעות הלוואי המקובלות (בעיקר היפוגליקמיה ועלייה במשקל) הן בעלות פוטנציאל לשפר את איכות החיים של החולים בסוכרת מסוג 2.

המערכת האינקרטינית

אפקט האינקרטיני מתייחס להגברה בהפרשת האינסולין ולדיכוי הפרשת הגלוקגון תלו-הגלוקוז על ידי פפטידים שמקורם מהמע. פפטידים אלה מופרשים בנוכחות מזון או גלוקוז במערכת העיכול. התיאוריה הקשורה לאפקט זה התגבשה מהתצפית כי העמסת גלוקוז פומית מביאה להפרשת אינסולין רבה יותר בהשוואה לרמת ההפרשה הנצפית לאחר העמסת גלוקוז תוך ורידית דומה בכמותה¹⁹.

פעולת האינקרטינים תלויה ברמת הגלוקוז ופעילותם יורדת כאשר רמת הגלוקוז נמוכה מ-55 מ"ג לדציליטר. אפקט האינקרטיני מושג על ידי שני פפטידים עיקריים: GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) ו-GLP-1 (Glucagon Like Peptide-1). בנוסף לגירוי הפרשת האינסולין, האינקרטינים מעורבים גם בוויסות תנועתיות המעי, הפרשת חומצת קיבה ואנוזימים מהלבלב, התכווצות כיס המרה וספיגת המזון²⁰.

GIP מיוצר בתאי K האנטרואנדוקריניים בתריסרון ובג'נום. רוב ה-GLP-1 מיוצר על ידי תאי L האנטרואנדוקריניים באילאום הדיסטלי ובמע, הגס, אך רמתו עולה, כמו זו של GIP, תוך מספר דקות מהתחלת אכילה. רמת GLP-1 בפלזמה נמוכה בצום והיא עולה לאחר התחלת אכילה. GIP ו-GLP-1 נקשרים לרצפטור ממשפחת ה-G proteins. הרצפטור ל-GIP מבוטא בעיקר על גבי תאי הביתא ובמידה נמוכה יותר ברקמת השומן ובמערכת העצבים המרכזית. לעומתו, הרצפטור ל-GLP-1 מבוטא על גבי תאי אלפא וביתא בלבלב וברקמות נוספות כגון מערכת העצבים המרכזית והפרפרית, לב, כליה, ריאה ומערכת העיכול. שפעול שני הרצפטורים על גבי תאי הביתא בלבלב גורם לעלייה מהירה ברמת cAMP וסידן תוך תאי, המביאים לאקוויטיזיס של אינסולין התלוי ברמת הגלוקוז. גירוי ממושך יותר של הרצפטורים לאינקרטינים גורם לעלייה בייצור האינסולין וגירוי לשגשוג של תאי הביתא. שפעול של שני הרצפטורים מביא לעמידות מפני אפופטוזיס ושיפור חיות של תאי הביתא בבעלי חיים ובתאי ביתא אנושיים^{21,22}.

חשוב לציין כי עיכוב הפרשת הגלוקגון תלוי ברמת הגלוקוז וכי יכולת הפרשת הגלוקגון כתגובה להיפוגליקמיה אינה מופרעת על ידי נוכחות רמות פרמקולוגיות של GLP-1. האינקרטינים עוברים אינאקטיבציה מהירה על ידי האנזים DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4), דבר המביא לזמן מחצית חיים קצר ביותר, של דקות²⁴.

בחולי סוכרת מסוג 2 מסלול האינקרטיני מוחלש ותרופות המשפרות את פעילות המערכת האינקרטינית תפסו בשנים האחרונות מקום של כבוד באלגוריתם הטיפולי של חולי הסוכרת²⁵. הודגם כי מתן תוך ורידי או תת עורי של GLP-1 או של חומר סינתטי הדומה לו הביאו לעלייה בהפרשת האינסולין תלית הגלוקוז, להפחתה בהפרשת הגלוקגון ובכך להורדה משמעותית ברמת הגלוקוז בדם לאחר הארוחה (Post prandial) ובצום (Fasting) וכן ברמת ההמוגלובין

המסוכר (HbA1c). כמו כן, נצפתה ירידה מתונה במשקל. החיסרון של תרופות אלו הוא מתן בדיקה (תת עור) והתפתחות בחילה והקאה בעיקר בתחילת הטיפול, דבר שמגביל את השימוש בהן²⁶. התצפית כי GLP-1 עובר אינאקטיביזציה מהירה (אחרי שתיים עד שלוש דקות) על ידי האנזים DPP-4 הביאה לפיתוח מעכבי פרוטאזה ספציפיים המונעים את הירידה המהירה ברמת GLP-1 לאחר ארוחה. DPP-4 הוא אנזים שכיח המצוי ברקמות רבות, כגון כבד, ריאה, כליה, מערכת העיכול, לימפוציטים ותאי אנדוטל. הורמונים גסטרואינטסטינאליים, נירופפטידים, ציטוקינים וכימוקינים מהווים סובסטרט לאנזים זה, וביניהם GIP ו-GLP-1. מהמחקרים הפרה-קליניים עולה כי למעכבי האנזים השפעות דומות לאנאלוגים של GLP-1, הכוללות גירוי להפרשת אינסולין, עיכוב הפרשת גלוקגון ושימור מסת תאי ביתא. אולם, הם אינם גורמים לעיכוב בפינוי הקיבה וליירדה במשקל. נראה כי הדבר נובע מרמה לא קבועה של GLP-1 אקטיבי במתן מעכבי DPP-4. חשוב לציין כי פעולת התרופות תלויה באכילת פחמימות ומנגנון זה מקטין משמעותית את הסיכוי להתפתחות היפוגליקמיה. מעכבי DPP-4 אינם גורמים לעלייה במשקל. יתרון נוסף טמון בכך שמדובר בטיפול במתן פומי^{27,28}.

גאלבוס (וילדאגליפטין)

תכנית המחקרים הקליניים בוילדאגליפטין כללה כ-25 אלף מטופלים, מתוכם כ-17 אלף נחשפו לטיפול בוילדאגליפטין. כ-4,000 מטופלים טופלו בוילדאגליפטין מעל שנה, ויותר מ-2,000 מטופלים טופלו בתרופה מעל שנתיים²⁹.

תכונות – גאלבוס (וילדאגליפטין) הוא מעכב פוטנטי והפך של האנזים DPP-4 ההומני. צורת העיכוב היא סובסטרט, עם קצב פירוק איטי (ומן מחצית החיים לקישור לאנזים 55 דקות). גאלבוס הוא מעכב סלקטיבי של DPP-4. בעבודות הודגם כי קיים קשר של מינון-תגובה על רמת עיכוב האנזים. מינון של 50 מ"ג פעמיים ביום מספק עיכוב של יותר מ-90 אחוז בפעילות האנזים למשך היממה. כ-85 אחוז מהתרופה מפונה בשתן כמטבוליט בלתי פעיל. בדיקת אינטראקציה בין-תרופתית, לא נמצאה אינטראקציה בין וילדאגליפטין לבין תרופות הנמצאות בשימוש נפוץ לטיפול ביתר לחץ דם, סוכרת, דיסליפידמיה, אנטי קואגולנטים ועוד³⁰⁻³⁴.

בעבודה שהשוותה טיפול בוילדאגליפטין לאינבו הודגם שמתן וילדאגליפטין מביא לעלייה משמעותית ברמות GLP-1 מיד לאחר הארוחה, עלייה שנשמרת עד למתן המנה הבאה. בנוסף הודגם כי קיים דיכוי של הפרשת הגלוקגון בתגובה לארוחה וכן שקיימת עלייה מקבילה בהפרשת האינסולין³⁵. טיפול למשך ארבעה שבועות בוילדאגליפטין הדגים הורדה ברמות הטריגליצרידים וכן ברמות הכולסטרול³⁶. במודלים של חולדות, הודגם כי טיפול בוילדאגליפטין לעומת אינבו הביא לעלייה בחלוקה של תאי ביתא, ירידה באפופטוזיס וככלל, לעלייה במסת תאי הביתא³⁷.

נתונים קליניים

טיפול כמונתרפיה – במחקר בחולי סוכרת מסוג 2 עם ערכי HbA1c של 7.5-10 אחוזים ללא טיפול תרופתי קודם, הודגם כי טיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעם ביום, 50 מ"ג פעמיים ביום או 100 מ"ג פעם ביום, הביא להורדה של 0.5 אחוז, 0.7 אחוז, 0.9 אחוז, בהתאמה, בערכי HbA1c לעומת אינבו³⁸. בעבודה נוספת על כ-700 חולי סוכרת מסוג 2 ללא טיפול קודם עם ערכי HbA1c של 7.5-11 אחוז, הושווה טיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעמיים ביום לטיפול ברוזיגליטון 8 מ"ג פעם ביום, משך הטיפול שנבדק היה 104 שבועות ומטרת המחקר היתה להראות כי הטיפול בוילדאגליפטין לא היה פחות טוב מהטיפול ברוזיגליטון מבחינת ההשפעה על ערכי HbA1c. לאחר 24 שבועות לא היה הבדל משמעותי בין הקבוצות מבחינת הורדת ערכי HbA1c (1.1 אחוז בקבוצת הוילדאגליפטין). בקרב חולים שערכי HbA1c בבסיס היו גבוהים מתשעה אחוזים, ההורדה בערכי HbA1c היתה של 1.8 אחוז בקבוצת

הוילדאגליפטין לעומת 1.9 אחוז בקבוצת הרוזיגליטון. לאחר 104 שבועות ההורדה בערכי HbA1c בקבוצת הוילדאגליפטין היתה של 0.8 אחוז. נמצא כי טיפול בוילדאגליפטין הביא להורדה טובה ברמת הטריגליצרידים, רמת הכולסטרול הכללי ורמת ה-LDL כולסטרול בצורה משמעותית טובה יותר לעומת הטיפול ברוזיגליטון. כמו כן, החולים שטופלו בוילדאגליפטין לא העלו במשקלם במהלך כשנתיים של טיפול בעוד שהחולים בקבוצת הרוזיגליטון העלו במשקלם 4.7 ק"ג (p<0.001)^{39,40}.

במחקר שהשווה טיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעמיים ביום לטיפול במטפורמין 1,000 מ"ג פעמיים ביום, הודגם כי לאחר 24 שבועות לא היה הבדל משמעותי בין הקבוצות מבחינת הורדת ערכי HbA1c. לאחר כשנתיים הביא הטיפול בוילדאגליפטין להורדה של 1.1 אחוז לעומת 1.4 אחוז בטיפול במטפורמין בערכי HbA1c (יתרון סטטיסטי למטפורמין), אולם שכיחות תופעות הלוואי הגסטרו-אינטסטינליות היתה קטנה ב-50 אחוז בקבוצת הוילדאגליפטין⁴¹. יעילות הטיפול בוילדאגליפטין נבדקה גם בחולים עם היפוגליקמיה קלה וכן בחולים עם חוסר סבילות לגלוקוז (IGT). בחולים עם IGT הודגם כי לטיפול בוילדאגליפטין קיימת השפעה מיטיבה על תפקוד תאי הביתא, העלאת רמות GLP-1, הפחתה בהפרשת גלוקגון והפחתה ברמות הגלוקוז בדם לאחר ארוחה לעומת חולים שטופלו באינבו⁴². בחולים עם היפוגליקמיה קלה (ערכי HbA1c של 6.2-7.2 אחוז בבסיס) הודגם כי טיפול בוילדאגליפטין במשך שנתיים שימר ואף הוריד בצורה מתונה את ערכי HbA1c לעומת עלייה של 0.5 אחוז בקבוצה שטופלה באינבו. כמו כן, תפקוד תאי הביתא (על פי Mean ISR/G) השתפר בקבוצת הוילדאגליפטין ואף לא חזר לערכי הבסיס גם לאחר הפסקה של שמונה שבועות בטיפול⁴³.

נתונים אלה מדגימים כי יש בטיפול בוילדאגליפטין בחולים עם ערכי HbA1c נמוכים יחסית כדי לעכב את הידרדרות המחלה לעומת טיפול באינבו.

טיפול בשילוב עם תרופות אחרות – במחקר ב-400 חולי סוכרת מסוג 2 עם ערכי HbA1c של 7.5-11 אחוז בבסיס תחת טיפול תרופתי במטפורמין של לפחות 2,000 מ"ג ליום, הודגם כי טיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעם ביום או 50 מ"ג פעמיים ביום הביא להורדה נוספת של 0.7 אחוז, 1.1 אחוז, בהתאמה, בערכי HbA1c (ערכי בסיס בממוצע 8.4 אחוזים) לעומת טיפול באינבו. כמו כן הודגם כי הטיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעמיים ביום הביא להורדה של 31 מ"ג/dl בערכי הגלוקוז בבלזמה בצום (FPG). עוד הודגם כי טיפול בוילדאגליפטין משפר משמעותית בצורה תלוית מינון את תפקוד תאי הביתא (על פי ISR/G) וכן מוריד משמעותית את רמות הגלוקוז לאחר הארוחה (PPG). נמצא נוסף במחקר זה היה הורדה משמעותית בערכי לחץ הדם בחולים שטופלו בוילדאגליפטין לעומת אינבו. נמצא זה צריך להיבחן בעבודות נוספות. במחקר נוסף בחולים שאינם מאוזנים תחת טיפול במטפורמין, הודגם פער של 1.1 אחוז בהורדת ערכי HbA1c בתוספת של וילדאגליפטין 50 מ"ג פעם ביום, לעומת אינבו, לאחר 52 שבועות טיפול^{44,45}.

שילוב של וילדאגליפטין עם פיגוליתזון הדגים הורדה משמעותית טובה יותר בערכי HbA1c בהשוואה למתן כל אחד מהטיפולים בנפרד⁴⁶. במחקר שערך השוואה בין טיפול בוילדאגליפטין 50 מ"ג פעמיים ביום לבין טיפול בסיטאגליפטין 100 מ"ג פעם ביום בחולים שלא מאוזנים תחת טיפול במטפורמין, נמצא כי לאחר שלושה חודשי טיפול, רמות GLP-1 היו גבוהות באופן מובהק בקבוצת הוילדאגליפטין ורמות הגלוקוז לאחר הארוחה היו נמוכות באופן מובהק בקבוצת הוילדאגליפטין. בנוסף, נמצא כי הטיפול בוילדאגליפטין הפחית באופן משמעותי יותר מסיטאגליפטין את התנודות ברמות הגלוקוז לאורך היממה לעומת המצב הבסיסי. הכותבים מציעים כחסבר אפשרי להברלים הללו את העובדה שהעיכוב של וילדאגליפטין לאורך היממה טוב יותר מזה של סיטאגליפטין וכי קיים הבדל בהשפעת התרופה כפי שנצפה בעבר בין תרופות שונות מאותה משפחה. השערה נוספת טמונה בכך שוילדאגליפטין פועל הן כמעכב והן כסובסטרט של DPP-4, בעוד שסיטאגליפטין פועל כמעכב של DPP-4⁴⁷.

בטיחות השימוש בוילדאגליפטין

לסיכום, גאלבוס (וילדאגליפטין) הוא מעכב פוטנטי וסלקטיבי של האנזים DPP-4 ההומני. התרופה הראתה הורדה מרשימה בערכי HbA1c ובערכי הגלוקוז בצום ולאחר ארוחה במתן כטיפול בודד או בשילוב עם תרופות אחרות, תוך הדגמת פרופיל תופעות לוואי דומה לאינבו, שכוחות נמוכה ביותר של אירועי היפוגליקמיה ושמירה על משקל גוף יציב. במחקר שהשווה וילדאגליפטין לסיטאגליפטין נמצא כי וילדאגליפטין מביא ליציבות גדולה יותר ברמות הגלוקוז לאורך היממה.

פרופ' איתמר רז, מנהל יחידת הסוכרת, האגף הפנימי, בית החולים הדסה עין כרם, ירושלים

שכיחות תופעות הלוואי בוילדאגליפטין לא היתה גבוהה יותר מזו שתוארה באינבו. שכיחות שיעור ההיפוגליקמיה היתה נמוכה ודומה לטיפול באינבו, מטפורמין או TZD ונמוכה מזו שנצפתה בטיפול בסולפונילאוריה. בטיפול בוילדאגליפטין לא נצפתה עלייה במשקל בהשוואה לטיפול בסולפונילאוריה ו-TZD⁴⁸. באנליזה שנעשתה על כ-7,000 חולים שטופלו בוילדאגליפטין במסגרת מחקר קליני (משך הטיפול בין 24 ל-104 שבועות), נמצא כי הטיפול בוילדאגליפטין לא הראה עלייה בשכיחות האירועים הקרדיוסקולרים⁴⁹.

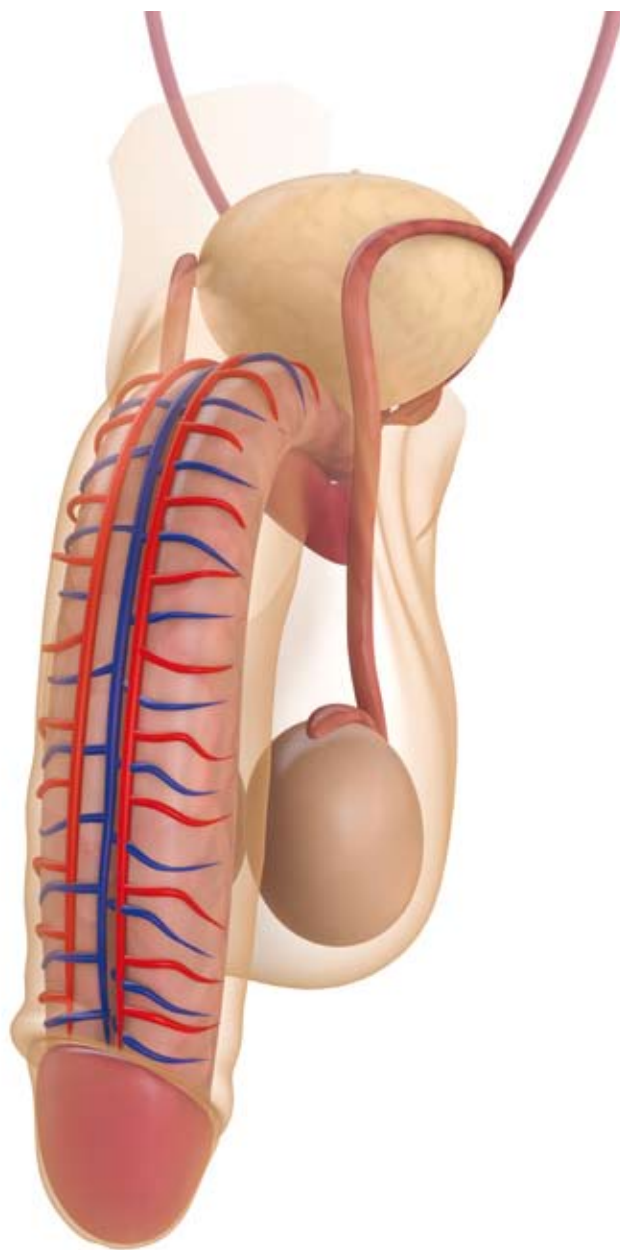
.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 3rd ed; 2006.
2. Israel Diabetes Association Web Site. Feb 2010
3. King H, et al. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1414–1431.
4. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab*. 2005; 7: 2–8.
5. Dunning BE, et al. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia*. 2005; 48: 1700–1713.
6. Berne RM, Levy MN, eds. Hormones of the Pancreatic Islets. In: *Physiology*. St Louis, Mo: Mosby, Inc; 1998: 822–847.
7. Weyer C, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999; 104: 787–794
8. Levy J, et al. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med*. 1998; 15: 290–296
9. Ohneda A, et al. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46: 504–510
10. Butler AE, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 102–110
11. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405–412
12. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427–2443
13. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995; 44: 1249–1258
14. Glucophage, Glucophage XR [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004.
15. Glucovance [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2004
16. Inzucchi SE. Oral hypoglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002; 287: 360–372
17. Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279–1289.
18. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368: 1096–1105.
19. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism*. 2006 Mar;3(3):153–65
20. Erick H, Stimmler L, Hlad CJ, Jr., Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1964 Oct;24:1076–82.
21. Orskov C, Wettergren A, Holst JJ. Biological effects and metabolic rates of glucagon-like peptide-1 7-36 amide and glucagon-like peptide-1 7-37 in healthy subjects are indistinguishable. *Diabetes*. 1993 May;42(5):658–61.
22. Drucker DJ, Philippe J, Mojsos S, Chick WL, Habener JF. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987 May;84(10):3434–8.
23. Farilla L, Bulotta A, Hirschberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5149–58.
24. Kieffer TJ, et al. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995; 136: 3585–3596
25. Unger RH. Alpha- and beta-cell interrelationships in health and disease. *Metabolism*. 1974; 23: 581–593.
26. Nauck MA, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993; 36: 741–744

27. Ahren B. Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)—a novel approach to treat type 2 diabetes. *Curr Enzyme Inhib*. 2005; 1: 65–73.
28. Rothenberg P, et al. Treatment with a DPP-IV inhibitor, NVP-DPP728, increases prandial intact GLP-1 levels and reduces glucose exposure in humans. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): A39. Abstract 160-OR
29. Data on file, Novartis Pharmaceuticals. Data current as of July, 2009.
30. Burke BF, et al. Vildagliptin displays slow-tight binding to dipeptidyl peptidase (DPP)-4, but not DPP-8 or DPP-9. Poster 0788 presented at EASD 2006.
31. He YL, et al. Pharmacodynamics of vildagliptin in patients with type 2 diabetes during OGTT. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 633–641.
32. He Y-L, et al. Vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor, has no pharmacokinetic interactions with the antihypertensive agents amlodipine, valsartan, and ramipril in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48:89–95.
33. He Y-L, et al. Effect of the novel oral dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 1131–1138.
34. Ayalasonmayajula SP, et al. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic interaction between vildagliptin and simvastatin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23: 2913–2920.
35. Balas B, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1249–1255
36. Matikainen N, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49: 2049–2057.
37. Duttaroy A, et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell neogenesis and decreases apoptosis. Poster 572 presented at ADA 2005
38. Pi-Sunyer F, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76: 132–138
39. Rosenstock J, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. A 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care*. 2007; 30: 217–223.
40. Rosenstock J, et al. Long-term 2-year safety and efficacy of vildagliptin compared with rosiglitazone in drug-naïve type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(6):571–8
41. Göke B, et al. Efficacy and Safety of Vildagliptin Monotherapy during 2-Year Treatment of Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: Comparison with Metformin. *Horm Metab Res*. 2008; 40: 892–895
42. Rosenstock J, et al. Effect of the DPP-4 inhibitor vildagliptin on incretin hormones, islet function, and postprandial glycaemia in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2008; 31: 30–35.
43. Scherbaum WA, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10: 675–682
44. Bosi E, et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007; 30: 890–895
45. Ahren B, et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2874–2880
46. Bolli G, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:589–95
47. Marfella R et al. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications*. 2009 [Epub ahead of print]
48. Summary of Clinical Safety, 5 December 2007. Table 4–1c. Novartis Pharmaceuticals
49. Kothny W, et al. Poster 915. Presented at: 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 7–11, 2008; Rome, Italy.

הפגיעה בתפקוד המיני, התסמונת המטבולית והתחלואה הקרדיווסקולרית - יחסי גומלין

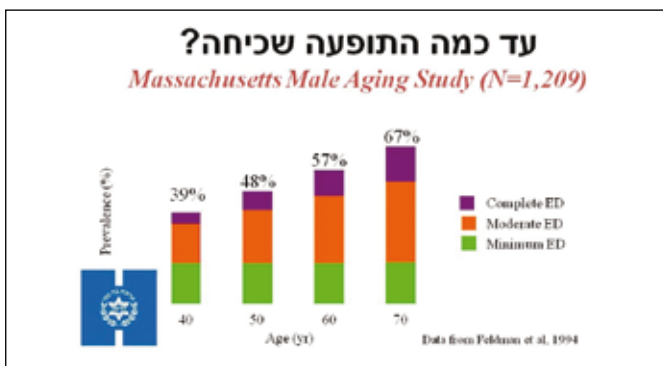
גורמי הסיכון לתחלואה מטבולית, קרדיווסקולרית ומינית משולבים זה בזה. הפגיעה בתפקודו המיני של הגבר פותחת בפני הרופא המטפל לא פעם צוהר ראשון למצבו הבריאותי הכללי ויש להתייחס לאין אונות כאל ביטוי לפגיעה רב מערכתית המצריכה התייחסות רפואית מעמיקה



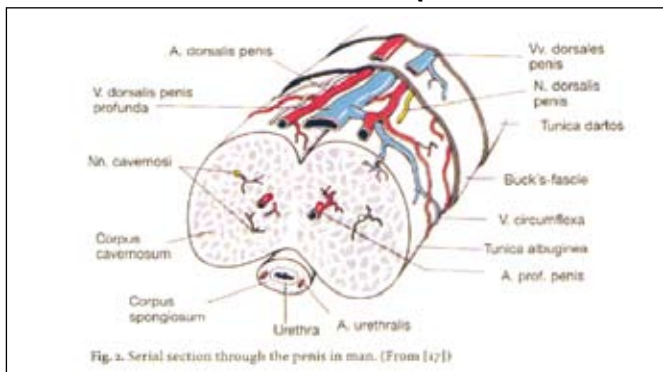
ד"ר נן כץ

אין אונות (Erectile Dysfunction - ED) מוגדרת כחוסר יכולת של הגבר להגיע לזקפה יציבה וקשיחה מספיק על מנת לאפשר חידרה נרתיקית ויחסי מין מלאים ומספקים. העדר הזקפה פוגע לא רק ביכולתו הטכנית של הגבר לקיים יחסי מין אלא מרחיק ומשליך על הרגשתו הכללית, דימויו העצמי, יחסיו הבינאישיים, על המוטיבציה ועל התמודדותו עם חיי היומיום. גברים הסובלים מידידה ביכולת הזקפתית סובלים משכיחות מוגברת של דיכאון וחרדה. בטחונם העצמי מתערער ולעתים הקשר עם בנות זוגם נפגע עקב העדר יחסי מין או בשל חשש של הגבר מהתמודדות עם כישלון. גברים אלה נוטים להסתגר ולהתרחק מבנות זוגם ובכך המצב רק מחמיר ולא משתפר. גברים הסובלים ממחלות כרוניות כגון סוכרת, יתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית, פרקינסוניזם ועוד, עם פגיעה גלווית בתפקוד המיני, נוטים להזניח את בריאותם הכללית. הם אינם נוטלים את תרופותיהם בזמן, אינם מקפידים על אורח החיים המתאים למחלתם ומדווחים על תחושה גוברת של חולי וירידה ב-Well being. בשל ההזנחה העצמית, מידרדר מצבם הבריאותי וכפי שנראה בהמשך, חלה אצלם גם הידרדרות נוספת בתפקוד המיני, ובכך נוצר מעגל מרושע והרסני של הזנחה עצמית והידרדרות כללית שאותו קשה לפרוץ. מחקרים בחולים כרוניים הראו ששיפור התפקוד המיני בחולים אלה תורם לא רק לאיכות חייהם אלא

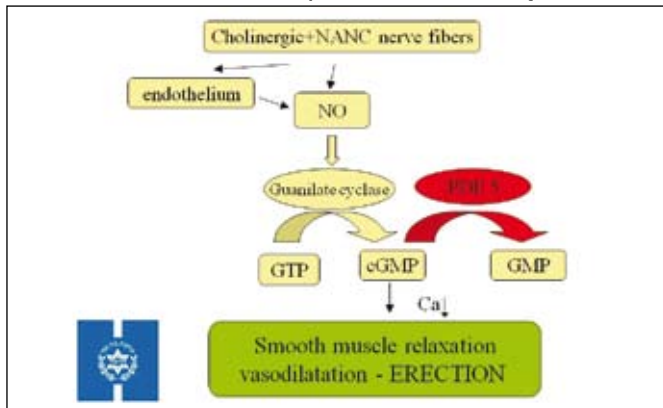
תרשים 1. שיעור ההפרעה בתפקוד המיני בקרב גברים מעל גיל 40



תרשים 2. האנטומיה של הפין



תרשים 3. מנגנון החודילטציה ברמה המולקולרית



גם משפר משמעותית את היענותם לטיפול רפואי כללי שניתן להם. מכאן, ששיקום התפקוד המיני בגברים אינו רק זכות או "בונוס" רפואי אלא מהווה נדבך חשוב בטיפול בחולה הכרוני.

פגיעה בתפקוד המיני היא בעיה משמעותית בכריאות הציבור². מחקר ה-Massachusetts Male Aging Study שפורסם בשנת 1994 שפך לראשונה אור על היקף הבעיה בקרב הגברים. במחקר שעקב אחרי יותר מ-1,000 גברים ואורחות חייהם במשך חמש שנים, תועדו, בין היתר, הפרעות בתפקוד המיני אשר סווגו בין הפרעה קלה, בינונית והעדד מוחלט של זקפה ותפקוד מיני. התוצאות היו מפתיעות. כאשר חולקה האוכלוסיה לפלחים בני עשר שנים, נמצא שבגילאי 40-50 שנה שיעור הגברים הסובלים מירידה בתפקוד המיני עמד על 39 אחוז ואילו בגילאי 70 ויותר דיווחו מעל שני שלישים מהגברים על הפרעה בתפקודם המיני (תרשים מס' 1). רוב הגברים ציינו אז שהיו מעוניינים בשיקום תפקודם המיני, אך לא ידעו היכן ואיך לקבל תמיכה זאת³.

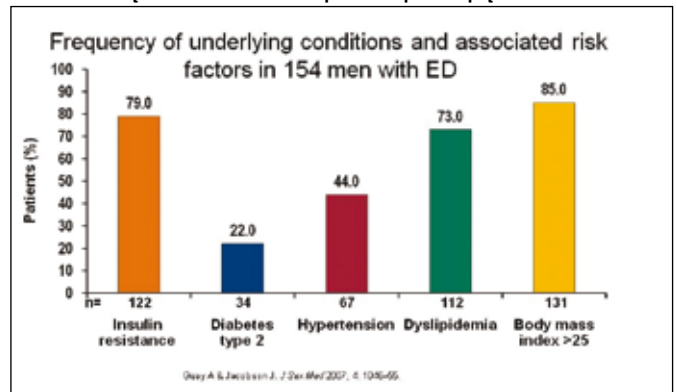
חנגון הזקפה בגבר

מנגנון הזקפה בגבר הוא מנגנון וסקולרי בפקוח עצבי ובהשראה אנדוקרינית ומטבולית. הפין עצמו מורכב משלושה גופים גליליים (תרשים מס' 2): הגוף התחתון הוא הגוף הספוגי, שהוא מעטפת השופכה ונפתח בסופו של דבר להיות ה-Glans Penis (ראש העטרה). שני הגופים העליונים הם הגופים המחילתיים (Corpus cavernosum) והם אשר אחראים לזקפה הקשיחה. אלה שני גלילים המכילים ספוג וסקולרי הבנוי ממחיצות שריר חלק מצופות אנדותל. כל גליל מצופה ברקמת חיבור קשיחה ביותר (טוניקה אלבוגינאה). במרכז כל גוף זורם עורק מרכזי. עורק זה הוא סעיף של העורק הפורנדלי הנובע מעורק הכסל הפנימי באגן. במנוחה, זרימת הדם אל הפין נמוכה מאוד. הדם מפעפע מהעורק אל בין המחיצות הווסקולריות ומתנקז דרך רשת צפופה של ורידים בהיקף הגוף המחילתי. במצב של ריגוש מיני, חלה עלייה חדה בזרימת הדם אל הפין, הגופים המחילתיים מתנפחים והוורידים בהיקף נמכים כנגד הטוניקה אלבוגינאה. מכאן שהדם אינו יכול להתנקז החוצה מהפין ומתקבלת זקפה קשיחה. לאחר פורקן מיני, חלה ירידה מהירה בזרימת הדם אל הפין והזקפה נופלת במהירות.

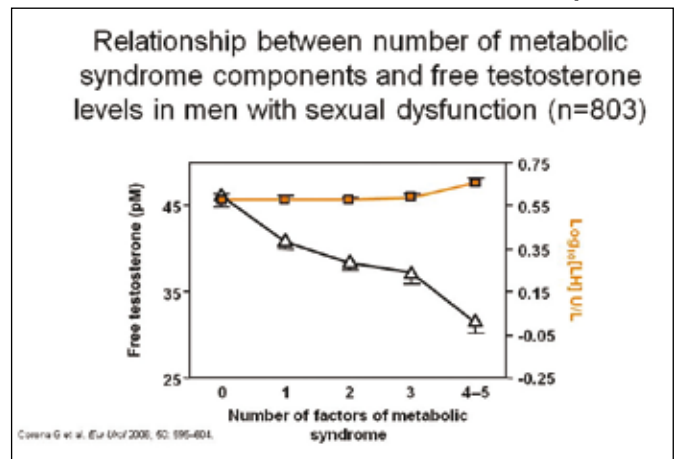
הפיקוח על הזקפה נשלט על ידי המערכת העצבית האוטונומית. סיבים פאראסימפטטיים נמוכים משורשים S2-S4 נכנסים לאגן לפלקסוס האגני הנמצא משני צידי הרקטום, עוברים בבסיס הערמונית כצרוור נירו-וסקולרי ומגיעים אל הפין. גירוי פאראסימפטטי גורם לחודילטציה באגן ובעורקי הפין ולזקפה. סיבי עצב סימפטטיים מגובה T10-L2 יורדים אל האגן לאורך כלי הדם הגדולים, מצטרפים אל הפלקסוס האגני והצרוור הניירו-וסקולרי וחודרים גם הם אל הפין. גירוי סימפטטי גורם לווקונסטריקציה של עורקי האגן והפין ולירידה בזקפה.

ברמה המולקולרית גורם העצבוב הפאראסימפטטי שפעול האנזים NO synthase ולייצור NO אשר עובר בדיפוזיה אל השריר החלק. בתוך השריר משפעל NO את האנזים גואנילט ציקלאז לייצור cGMP, אשר גורם לירידה ברמת הסיידן

תרשים 4. גורמי סיכון קרדיוסקולריים בקרב גברים הסובלים מאין אונות החופשי



תרשים 5. הקשר בין גורמי הסיכון לתסמונת המטבולית, רמת הטסטוסטרון ושכיחות אין אונות



בשריר החלק, זה גורם להרפייה של השריר החלק בדפנות כלי הדם ומחיצות השריר החלק בפין, נגרמת וודילטציה, וזימת דם מוגברת ולכן זקפה (תרשים מס' 3).

גורמי סיכון

מאחר שמנגנון הזקפה הוא מנגנון וסקולרי, גורמי הסיכון הווסקולריים הקלאסיים פוגעים גם בו ולמעשה אחת הסיבות השכיחות להפרעה בתפקוד המיני בגברים היא אתרוסקלרוזיס. עישון, יתר לחץ דם, השמנה, היפרליפידמיה וסוכרת שאינה מאוזנת הם מגורמי הסיכון העיקריים לאין אונות. אותם גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית לסוגיה (מחלת לב איסכמית, אירועים מוחיים, מחלת כלי דם פריפריים ועוד) הם גורמי סיכון לפגיעה בתפקוד המיני. יתר על כן, כלי הדם בפין קטנים יותר מכלי הדם הקרוווריים או הקרוטידיים ולכן גם נסתמים מהר יותר. כלומר, הפגיעה בתפקוד המיני בחולים עם גורמי סיכון קרדיוסקולריים מופיעה עוד לפני התחלואה ההיקפית.

הפגיעה בתפקוד המיני של הגבר יכולה להוות צוהר לבריאותו הכללית וכאשר גבר עם גורמי סיכון ברורים לאתרוסקלרוזיס פונה לרופא בשל הפרעה בתפקוד המיני, מן הראוי לברר גם את מצבו הבריאותי הכללי. תרשים מס' 4 נלקח ממחקר שנערך בקרב גברים הפונים למרפאה לטיפול בהפרעות בתפקוד המיני והדגים את אחוז מחלות הרקע בקרב הפונים.

מבחינה עצבית, הרי שגורמי סיכון לפגיעה עצבית פריפריית (כגון נירופתיה), פגיעה מאכנית בעצבי האגן בניתוח (כריתה רדיקלית של הרקטום, הערמונית או כיס השתן) בשל ממאירות) או פגיעה ספינלית נמוכה (פריצת דיסק, שברים

טראומטיים), יכולים גם הם להביא לפגיעה חלקית או מלאה במנגנון הזקפה. המצע ההורמונלי והמטבולי של הגבר קריטי לתפקודו המיני. הטסטוסטרון, ההורמון הזכרי, מיוצר באשכים בהשפעת ההורמוני ההיפופיזיה ופעילותו בגוף מגוננת. הטסטוסטרון אחראי לליבידו - הרחף המיני ולתחושת האנרגיה הכללית של הגבר. ברמה המולקולרית אחראי הטסטוסטרון, בין היתר, לפעילות האנזים NO synthase, המייצר NO לצורך וודילטציה בעורקי האגן והפין. בירידה ברמת הטסטוסטרון סובלים הגברים מאדישות מינית, מקשיי זקפה, מחולשה ומעייפות. הטסטוסטרון אחראי גם למסת השרירי והעצם. חוסר בטסטוסטרון גורם לדלדול השרירים בגוף ולעלייה ברמת השומן, בעיקר השומן הויסצרילי הבטני. הגברים נחלשים, ממעיטים בפעילות ומשמינים יותר. השמנה בטנית היא גורם סיכון משמעותי להתפתחות יתר לחץ דם וסוכרת, אשר בתורם יפגעו בתפקוד המיני.

הטסטוסטרון אחראי גם למסת העצם, לרמת ההמוגלובין ולתפקודים קוגניטיביים שונים. חוסר בטסטוסטרון יגרום לאוסטיאופורוזיס מואצת, לאנמיה ולקשיי ריכוז וזיכרון.

רמת הטסטוסטרון בגוף נשמרת לאורך השנים ובניגוד למצב בנשים, אין מועד ברור שבו חלה ירידה דרמטית ברמת הטסטוסטרון בנסיוב. למרות שיש ככל הנראה ירידה איטית והדרגתית ברמת הטסטוסטרון עם הגיל, הרי שרוב הגברים יכולים להגיע לגבורות עם רמת טסטוסטרון שעדיין נמצאת בתחום הנורמה.

ירידה ברמת הטסטוסטרון עלולה להיגרם מפגיעות ישירות באשכים (ניתוחים, טראומה, זיהומים חוזרים), פגיעות בהיפופיזיה, או סירוס מכוון כחלק מטיפול אונקולוגי בסרטן הערמונית. תיתכן גם ירידה אידיופאטית ברמת הטסטוסטרון השכיחה יותר בקרב חולי סוכרת מסוג 2. חולים אלה הם לרוב שמנים. השומן הפריפרי מוסיף לבעיה בשל פעילות האנזים ארומטאז המפרק את מעט הטסטוסטרון בפריפריה וגורם ממנו אסטרוגן. מכאן שקיים מעגל סגור המעצים את עצמו בין השמנה, היפוטסטוסטרונזם וסוכרת. כל אחד מגורמים אלה בנפרד וכולם ביחד תורמים לירידה בתפקוד המיני של הגבר.

התסמונת המטבולית היא שילוב של השמנה בטנית, נטייה להתפתחות יתר לחץ דם, אי סבילות לגלוקוז ודיסליפידמיה. כפי שתואר לעיל, תסמונת זאת וכל אחד ממרכיביה הם גורם סיכון לפגיעה בתפקוד המיני.

במאמר שפורסם בשנת 2006 תיארו קורונה ועמיתיו את הקשר בין קיום גורמי הסיכון לתסמונת המטבולית והסיכון להתפתחות אין אונות בגבר. המחקר הקיף 803 גברים אשר עברו בדיקה גופנית מלאה, הערכה הורמונלית ומטבולית ומילאו שאלונים שהעריכו את תפקודם המיני. כפי שניתן לראות בתרשים מס' 5, ככל שמתקיימים יותר גורמי סיכון לתסמונת המטבולית, כך יורדת רמת הטסטוסטרון החופשי ועולה שכיחות ההפרעה בתפקוד המיני.

לסיכום, מנגנון הזקפה בגבר הוא מנגנון וסקולרי בפיסוקו עצבי ובהשראה הורמונלית ומטבולית. גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית ולאין אונות הם זהים. חוסר טסטוסטרון גורם לירידה בתפקוד המיני ולהאצת התסמונת המטבולית אשר מצידה מגבירה את הירידה בתפקוד המיני ואת התחלואה הקרדיוסקולרית וחוזר חלילה.

גורמי הסיכון לתחלואה מטבולית, קרדיוסקולרית ומינית משולבים זה בזה. הפגיעה בתפקוד המיני של הגבר פותחת לפני הרופא המטפל לא פעם צוהר ראשון למצבו הבריאותי הכללי ויש להתייחס לאין אונות כביטוי לפגיעה רב מערכתית המצריכה התייחסות רפואית מעמיקה.

ד"ר רן כץ, אחראי אורולוגיה, הדסה הר הצופים, ירושלים

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Tamler R: Gender Med 2009;6:4-17.
2. NIH consensus panel report on erectile dysfunction - 1993.
3. Feldman HA et al: J Urol 1994;151(1):54-61.
4. Corona G et al: Eur Urol 2006; 50: 595-604.

תפקיד הרופא הראשוני בגמילה מעישון

אחת הסיבות העיקריות לכך שרופאים נמנעים מדיון בנושא גמילה מעישון עם מטופליהם היא שהם אינם מאמינים ביכולתם להשפיע. למעשה, הרופא הוא הגורם בעל ההשפעה המשמעותית ביותר לתהליך הגמילה, גם אם המטופל לא מקבל שום תמיכה נוספת, כגון טיפול תרופתי או התנהגותי

ליאורה ולינסקי, חיים פילוסוף, ד"ר יוסף עזורי, ד"ר אנטוני היימן

הגמילה, הסיכון לתחלואה יורד לרמת הסיכון של אדם שלא עישן מעולם. במחקר נמצא כי כ-60 אחוז מהתועלת לגבי מחלות רדיוסקולריות ו-40 אחוז מהתועלת לגבי מחלות סרברוסקולריות חלה בחמש השנים הראשונות לאחר הגמילה (תרשים מס' 1).

אחת הסיבות העיקריות לכך שרופאים נמנעים מדיון בנושא גמילה מעישון עם מטופליהם היא שהם אינם מאמינים ביכולתם להשפיע. למעשה, הרופא הוא הגורם בעל ההשפעה המשמעותית ביותר לתהליך הגמילה, גם אם המטופל לא מקבל שום תמיכה נוספת, כגון טיפול תרופתי או טיפול התנהגותי. אם בעבר תהליך הגמילה נעשה ללא כלים שהוכיחו את עצמם, היום יש פתרונות. בשנות ה-70 של המאה הקודמת שיעורי העישון באוכלוסיות מערביות היו גבוהים הרבה יותר והגיעו ליותר מ-50 אחוז. היום, בעקבות מאמצים משמעותיים מצד מערכות הבריאות ברוב המדינות האלו, כולל ישראל, אחוז המעשנים ירד לפחות מ-25 אחוז. אחת ההשלכות של שינוי זה היא שמעשנים שיכלו להיגמל כבר עשו זאת (או נפטרו בגלל העישון). אנשים שעדיין מעשנים היום, למרות הלחצים והסטיגמות, הם מעשנים שהתמכרות שלהם קשה יותר. במקביל לעלייה באחוז המעשנים בעלי התמכרות קשה יותר, חלה גם עליה בהיצע של תמיכה בתהליך הגמילה. טיפול תרופתי, בעזרת תחליפי ניקוטין ותרופות מרשם¹¹⁻¹³, מכפיל בכמה מונים את אחוזי הגמילה. במקביל, כיוון שמדובר בהתמכרות שהיא גם התנהגותית, קיימות הוכחות מדעיות ליעילות של ייעוץ התנהגותי, אם בקבוצה, טלפונית או ברמה הפרטנית.

מה אפשר לעשות

אחת הנקודות החשובות ביותר שרופא צריך להבין היום היא שעישון הוא לא בחירה. קשה מאוד להיות מעשן כיום, גם בגלל סטיגמות חברתיות וגם בגלל חקיקה ומדיניות כגון עלייה במחיר הסיגריות ואיסור עישון במקומות ציבוריים. פעולות שהן מוצדקות ברמת בריאות הציבור אך הן מאוד מקשות על המעשן. השנה, לראשונה בישראל, נכנסו גם הטיפול התרופתי וגם הטיפול התנהגותי (בקבוצות) לסל הבריאות. זוהי אמירה משמעותית ביותר של ועדת הסל בשני מובנים: חברי ועדת הסל מבינים שעישון אינו הרגל אלא התמכרות הדורשת התייחסות רפואית, וסל הבריאות נועד גם לאשר טכנולוגיות למניעת מחלות ולא רק לטיפול במחלות. במדינות רבות טיפולים לגמילה מעישון ממומנים

העישון הוא רעה חולה. על כך אין כבר ויכוח בעולם הרפואי ובקרב הציבור הרחב. האם יש לכך ביטוי בהורדת מספר מקרי המוות כתוצאה מעישון? האם המין האנושי התקדם במיגוד גרם מחלה מוכח. כן ולא.

לא, כיוון שחלה עלייה במספר מקרי המוות כתוצאה מעישון, מתשעה מיליון מקרי מוות במדינות המתועשות בשנות ה-60 ל-21 מיליון בשנות ה-90 והעולם מתקשה להביא להפחתה משמעותית באחוז המעשנים ברוב מדינות העולם. כן, כיוון שבשנים האחרונות חלו מספר שינויים משמעותיים: איגום המאמצים למיגור העישון בארגון הבריאות העולמי, שורה של פסקי דין משמעותיים נגד חברות הטבק ברחבי העולם ותחילתה של הפנמה של כל מה שנכתב על הטבק ב-400 השנים האחרונות.

ניתן לסכם את המלחמה למיגור העישון בעולם במשפט מתוך ספרו של פאולר משנת 1842: "במדינה זו, כמו במדינות אחרות, הטבק ניצח והתקווה היחידה למיגורו מהארץ שלנו נמצאת בגיוס הכוח של דעה ציבורית נאורה נגדו - כוח אדיר יותר מכוחו של כל עריץ ורוזן".

סיגריות הן המוצר החוקי היחיד בעולם שאם משתמשים בו בהתאם להוראות היצרן, הוא יכול להרוג. מדי שנה מתים בישראל כ-10,000 איש כתוצאה מעישון. כיוון שמדובר בהתמכרות קשה, המשלבת התמכרות פיזיולוגית עם התמכרות התנהגותית, האם קיימת אפשרות להשפיע על מעשנים, ובעיקר מעשנים ותיקים וכבדים, בתהליך הגמילה? התשובה היא חיובית ויש מספר סיבות מצוינות מדוע כדאי להשקיע.

מחקרים מראים כי גמילה מעישון משפיעה משמעותית על תוחלת החיים גם בקרב אנשים שכבר חלו במחלות כרוניות. לאחר אירוע לב, הפסקת עישון מפחיתה את התמותה לאחר חמש שנים ב-50 אחוז והשפעת הגמילה גוברת עם השנים. אחוז ההישרדות 13 שנה לאחר אירוע לבבי בקרב נגמלים היה 63 אחוז, לעומת 18 אחוז בקרב אלה שלא נגמלו.

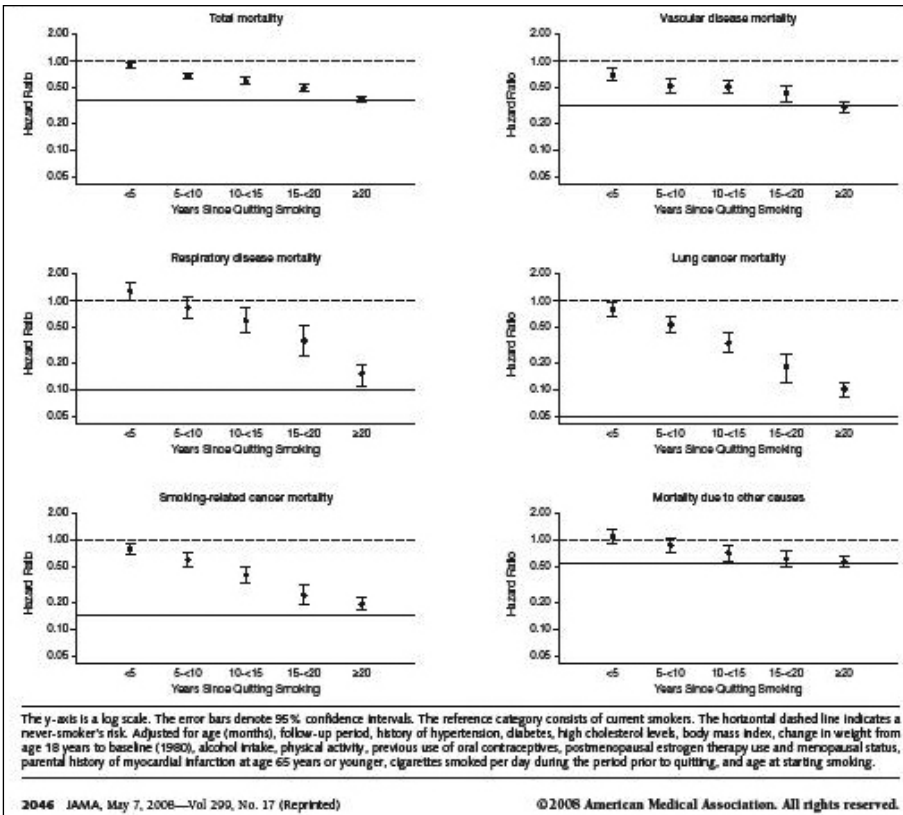
במחקר שנמשך 14 שנה וחקר את השפעת הגמילה בקרב מטופלים עם COPD נמצא כי אחוזי התמותה בקרב הנגמלים פחתו ב-50 אחוז ורמת תפקוד הריאות בקרב הנגמלים היתה גבוהה פי ארבעה מאשר בקרב אלה שהמשיכו לעשן. גם באוכלוסיה הבריאה גמילה מעישון בכל גיל משפרת את המצב הבריאותי ואת תוחלת החיים. במאמר שפורסם לאחרונה ממחקר האחיות נמצא כי חמש שנים לאחר הפסקת עישון חלה ירידה משמעותית בתמותה, ו-20 שנה לאחר

טבלה 1. נזרים תרופתיים לגמילה מעישון

סוג טיפול	אחוזי גמילה (95% CI)	סוג תרופה
צ'מפיקס (Varenicline)	33.2 (37.8-28.9)	תרופת מרשם
זייבן (Bupropion)	24.2 (26.4-22.2)	תרופת מרשם
מדבקת ניקוטין (14-6 שבועות)	23.4 (25.8-21.3)	OTC
מדבקת ניקוטין לטוח ארוך (מעל 14 שבועות)	23.7 (26.6-21.0)	OTC
מדבקת ניקוטין במינון גבוה (לטוח קצר וארוך)	26.5 (32.5-21.3)	OTC
מסטיק ניקוטין (14-6 שבועות)	19.0 (21.9-16.5)	OTC

Adapted from Fiore et al, Treating Tobacco Use and Dependence, US Dept of Health & Human Services, Rockville, MD, pp 109

תרשים 1. ירידה בתמותה ממחלות שונות בעקבות גמילה מעישון בקרב נשים



על ידי המדינה והדבר הוכח כיעיל ביותר בהפחתת עישון במקומות ציבוריים ומיסוי גבוה על מוצרי טבק. מתפקידנו כמטפלים במערכת הבריאות להבין את המעשן, לכוון אותו להחלטה הנכונה ולתמוך בו בתהליך הגמילה. כפי שנאמר: כל המציל נפש אחת בישראל כאילו הציל עולם ומלואו.

חיוני שכל המטופלים המעשנים שלך יידעו שאתה יודע שהם מעשנים ושלדעתך הם צריכים להיגמל. אמירה ברורה עם נימה אישית היא בעלת כוח משמעותי באינטראקציה עם המטופל. משפט כמו "אני רואה שאתה עדיין מעשן ומאוד חשוב לי שתשקול לנסות להיגמל" הוא כל מה שצריך לומר לעתים כדי לחולל שינוי. בנוסף, חשוב להזכיר את הנושא בכל ביקור במידה שזה מתאים ולנצל הזדמנויות של שינוי במצב הבריאות, כגון אירוע בריאותי חריג, אבחנה חדשה או היריון, על מנת להדגיש את הנושא.

חשוב לבדוק אם המטופל מעוניין להיגמל. במידה שהוא מביע עניין, חשוב להבהיר לו שאתה תומך בו ותסייע לו ככל שניתן. חשוב להיות מעודכן גם בטיפול הכימי וגם בטיפול התנהגותי העומד לרשותו ולהציע לו את הטיפול המתאים ביותר.

ניתן לחלק את הטיפול הכימי לשני סוגים: תחליפי ניקוטין ותרופות מרשם. תחליפי ניקוטין ומינים בבתי המרקחת בצורות שונות, כגון מדבקות במינונים שונים, מסטיקים ומשאפים. לצידם קיימות שתי תרופות מרשם ייעודיות לגמילה מעישון: זייבן וצ'מפיקס (טבלה מס' 1 מתארת את הטיפול התרופתי הקיים).

בנוסף, חשוב להיות מעודכן לגבי טיפול התנהגותי תומך העומד לרשות המטופל ולהפנתו לטיפול תומך. ברוב קופות החולים, בצה"ל ובמסגרות אחרות קיימת אפשרות להצטרף לקבוצת גמילה מעישון, ו/או לקבל ייעוץ פרטני.

הסיכויים של מעשן להיגמל לכך, ללא תמיכה כלשהי, נעים בין אחוז אחד לשלושה אחוזים בתום שנה. מספר זה מוכפל במידה שרופא מייעץ לו להיגמל ומעודד אותו להתחיל בתהליך (בטבלה מס' 1 מתוארים גם אחוזי הצלחה של הטיפולים השונים).

טיפול התנהגותי עם או בלי תמיכה תרופתית מגביר משמעותית את הסיכויים להיגמל. בישראל, אחוזי הצלחה המדווחים על ידי שתי הקופות הגדולות לאחר שנה הם כ-40 אחוז. טיפול התנהגותי פרטני וטיפול טלפוני, הנפוצים ברוב מדינות המערב, מגיעים לאחוזי הצלחה של עד 40 אחוז גם הם. במחקרים שבוצעו בשנים האחרונות נמצא כי שילוב של מספר התערבויות, כגון תרופת מרשם יחד עם תחליפי ניקוטין, או טיפול קבוצתי יחד עם טיפול תרופתי, מגדילים באופן משמעותי את אחוזי הגמילה.

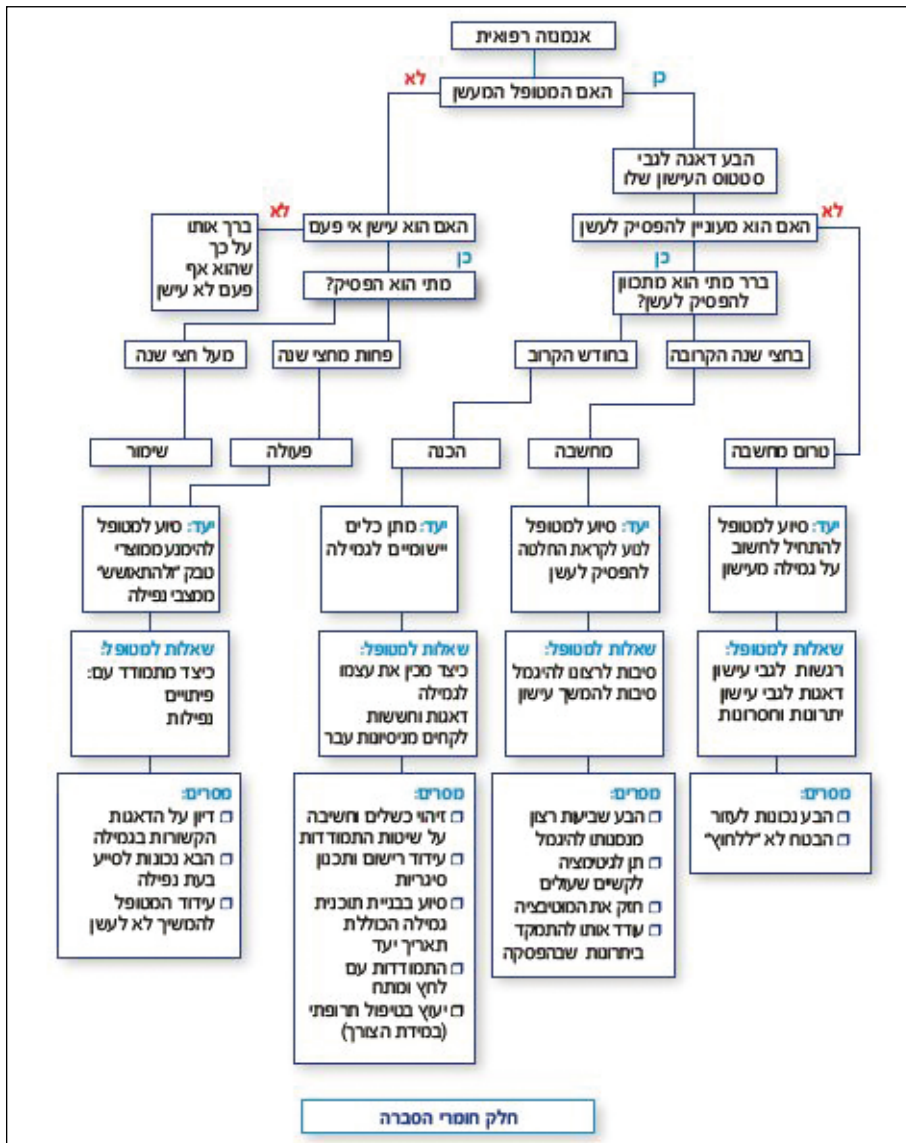
חודלים טיפוליים

קיים מודל שהוכח כיעיל בהתמודדות עם מעשן במרפאה הראשונית: מודל ה-A's-5. המודל מתייחס לחמש פעולות פשוטות שרופא יכול לעשות כדי לקדם גמילה מעישון:

- לשאול (Ask): שאל את המטופל אם הוא מעשן ותעד זאת בתיק הרפואי.

- לייעץ (Advise): אמור אמירה ברורה למטופל, לגבי החשיבות של הפסקת עישון לבריאותו.
- לאמוד (Assess): ברר את מידת המוכנות שלו להתגייס לתהליך של גמילה.
- לסייע (Assist): במידה שהמטופל מעוניין להיגמל, הבע את נכונותך לסייע לו ודבר איתו על הדרכים שבהן הוא יכול להתחיל בתהליך.
- להפנות (Arrange): עזור למטופל להגיע לשירותי התמיכה הקיימים, רשום לו טיפול תרופתי במידה שהדבר מתאים.
- לאחרונה פותח מודל פשוט אף יותר, מודל ה-"A's + R2", שלמעשה מדבר על לשאול, לייעץ ולהפנות. במקומות שבהם קיימים שירותים מתאימים (קבוצות, ייעוץ פרטני או טלפוני) או מרכזים לגמילה מעישון, תהליך זה יעיל מאוד במרפאת הרופא.
- אחד המודלים המעשיים ביותר לתהליך של שינוי התנהגות הוא מודל לשינוי התנהגות המבוסס על מעגל שינוי. המודל מתאר חמישה שלבים של מוכנות לשינוי התנהגות: טרום מחשבה, מחשבה, הכנה, פעולה ושימור.

תורשים 2. תורשים זרימה לטיפול בעישון במרפאת הרופא



טרומ מחשבה מתייחס למצב שבו המטופל אינו חושב לעשות שינוי ואף מתנגד לשינוי ואינו פתוח ליעוץ בנושא. שלב המחשבה הוא מצב שבו מטופל מעוניין לבצע שינוי אך אינו מגובש לגבי התזמון או דרכי השינוי. בשלב ההכנה המטופל קיבל החלטה לבצע שינוי ומחפש דרכים לממש את ההחלטה. בשלב הפעולה הוא נמצא בעיצומו של שינוי בהתנהגותו וזקוק לתמיכה כדי להמשיך במאמץ. בשלב השימור המטופל כבר עשה שינוי, השינוי הפך לחלק מחייו אך עדיין בסכנת נסיגה. חשוב להבין שבכל שלב המטופל יכול לנוע קדימה או אחורה במעגל ואף לחזור לשלב טרום המחשבה משלב השימור או הפעולה. לפיכך, חשוב מאוד להבין את המצב שבו נמצא המטופל ולהתאים את הנאמר לצרכיו בשלב זה. לדוגמה, מטופל בשלב ההכנה לגמילה מעישון אינו זקוק למידע על נוקי העישון אלא זקוק למידע פרקטי על אפשרויות התמיכה העומדות לפניו. לעומת זאת, מטופל בשלב טרום מחשבה אינו קשוב לקיום של תרופות גמילה מעישון אלא זקוק לאמידה לגבי החשיבות של הגמילה לגביו. תהליך ההתנהלות מול מטופלים בכל שלבי המוכנות לשינוי מתואר בתורשים 30 שניות להציל חיים: המדריך המקוצר לרופא לתמיכה במטופלים מעשנים.

ועוד מילה על החלטת ועדת הסל. תרופות גמילה מעישון נכנסו לסל הבריאות למעשנים המבקשים להיגמל ומשתתפים בקבוצת גמילה מעישון בת לפחות 6 מפגשים. חשוב לעודד את מטופליכם להצטרף לקבוצות אלו, לא רק כדי לקבל את התרופות במסגרת הסל, אלא כיוון שהסיכוי שלהם להישאר גמולים עולה באופן משמעותי אם הם מקבלים גם תמיכה התנהגותית במהלך הגמילה.

ליאורה ולינסקי, מכבי שירותי בריאות ואוניברסיטת תל אביב; חיים פילוסוף, מכבי שירותי בריאות; ד"ר יוסף עזורי, מכבי שירותי בריאות; ד"ר אנטוני הימן, מכבי שירותי בריאות ואוניברסיטת תל אביב

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. Archives of internal medicine 2000;160(7):939-44.
2. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. Jama 2003;290(1):86-97.
3. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. British medical journal (Clinical research ed 1983;287(6388):324-6.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. American journal of respiratory and critical care medicine 2002;166(5):675-9.
5. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. Jama 2008;299(17):2037-47.
6. Vogt F, Hall S, Marteau TM. General practitioners' and family physicians' negative beliefs and attitudes towards discussing smoking cessation with patients: a systematic review. Addiction 2005;100(10):1423-31.
7. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2008(2):CD000165.
8. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2005(2):CD001292.
9. Kreuter MW, Chheda SG, Bull FC. How does physician advice influence patient behavior? Evidence for a priming effect. Arch Fam Med 2000;9(5):426-33.
10. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2004(3):CD000146.
11. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. Addiction 2007.
12. West R. Bupropion SR for smoking cessation. Expert Opin Pharmacother 2003;4(4):533-40.
13. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. Drug Alcohol Rev 2003;22(2):203-20.
14. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2005(2):CD001007.
15. Meites E, Thom DH. Telephone counseling improves smoking cessation rates. American family physician 2007;75(5):650.
16. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. Am J Health Promot 1997;12(1):38-48.
17. 30 שניות להציל חיים: המדריך המקוצר לרופא לתמיכה במטופלים מעשנים. תל אביב, 2008. מכבי שירותי בריאות

טיפול תרופתי להפחתת משקל - סקירת מחקרים

אנו רחוקים עדיין מתרופת פלא להרזיה אשר תתאים לשימוש נרחב. נראה שתפקידנו העיקרי כרופאים מטפלים הוא לעודד שינוי אורח חיים, הגברת פעילות גופנית ושמירה על דיאטה מאוזנת, הן כמניעה ראשונית והן כמניעה שניונית

ד"ר אמנון להד

על בריאות^{2,6}. מעבר לסיבות הרפואיות, הרצון לעמוד במראה גוף רזה, המתאים למוסכמות החברתיות, גורם למטופלים רבים לבקש טיפול תרופתי להפחתת משקל⁷.

יש הוכחות שניתן לעודד את הפעילות הגופנית, המלווה בהקפדה על תזונה נכונה, כדי להגביר את הורדת המשקל ולהקטין את גורמי הסיכון למחלות

ב עולם יש כ-300 מיליון אנשים הסובלים מהשמנה ועוד כ-800 מיליון הסובלים מיתר משקל¹. התחלואה המוגברת הקשורה לעודף משקל הוכחה במאות מחקרים ובאה לידי ביטוי במחלות לב, סרטן, סוכרת, יתר לחץ דם, עלייה בשומני הדם, אבני מרה, דום נשימה בשינה ואוסטיאוארתריטיס²⁻⁵. העלות הכלכלית של ההשמנה מוערכת בשני אחוזים עד שבעה אחוזים מההוצאות



טבלה 1. השוואה בין התרופות השונות על פי דרך פעולתן

תרופה	מנגנון פעולה	תופעות לוואי	הערות
סיבטרמין (רדוקטיל)	גורמת להרגשת שובע מוקדמת על ידי חסימה של הקליטה מחדש של נוראדרגלין וסרטונין	יובש בפה, כאבי ראש, בעיות שינה, עציזות, עליה בדופק ועלייה בלחץ דם יתכן שעליה באזורים קרדיאוסקולרים	משווק בישראל להרזיה
אורליסטט (קטינקל)	עוכב ספיגת השומנים במעי על ידי עיכוב פעילות הליפאז	שלשול, ריבוי גזים, וצואה שומנית. מקרים של איבוד שליטה על הצואה אינם מזרימים. נדיר חוסר בויטמינים מסיסי שומן כולל A, D, E, K	משווק בישראל להרזיה
הפנטרמין (רזין)	פעילות סימפטומימטית	התפתחות של התרגלות לתרופה ואף של תלות	משווק בישראל להרזיה לטיפול קצר טווח
הרימובאן (אקומפליה)	פועלת על הורדת התיאבון דרך חסימת הקולטן הקניביאוידי CB1.	עלייה בתופעות פסיכיאטריות בעיקר דיכאון ובסיכוי להתאבדות	הוסרה מהמדפים באוקטובר 2008
פלוקסטין (פרחאק)	תרופה נוגדת דיכאון, מקבוצת ה-SSRI		מאושרת לטיפול בדיכאון וב-OCD ולא להרזיה
טופירמט (טופמקס)	נוגדי התכווציות	פרסטיות ושינויי טעם	בארץ מאושר כאנטי-אפילפטי. יש נסיון גם לטיפול בשינויי מצב רוח וגם למיגרנה

הנלוות⁸, אולם לגבי חלק מהמטופלים מדובר בדרך שבה קשה להם לעמוד. ההיפוש אחרי תרופת פלא שתעשה את העבודה תוך מאמץ קטן גרם להתפתחות תעשייה שלמה של תחליפי מזון, תוספי מזון ותרופות. חשוב להבין כי תרופות להפחתה במשקל אינן מרפאות את הבעיות היסודיות שהן נטייה להשמנה, אורח חיים ישבני ותזונה לא מאוזנת. לאחר הפסקת הטיפול התרופתי, יש נטייה לחזרה למשקל שקדם לתחילת הטיפול ואף מעבר לו.

השימוש בתרופות להרזיה מחייב לשאול מספר שאלות בכל הנוגע לתכונותיהן ולבטיחותן. התרופות צריכות להיות בטוחות בשימוש - תופעות הלוואי צריכות להיות פחותות בהרבה מהתועלת הצפויה. עליהן להיות יעילות בהורדה משמעותית במשקל וגורמי סיכון ולאורך זמן ולגרום, לפחות, לחוסר חזרה למשקל ההתחלתי לאחר הפסקת השימוש. בנוסף, יש לשאוף לעלות סבירה, כך שלא תהיה סיבה להפסקה מוקדמת של הטיפול ולבסוף צריך שתהיה היענות טובה לטיפול.

המחקרים המרכזיים על שימוש בתרופות להפחת משקל היו קצרי טווח יחסית (עד שנתיים לסיבטרמין (רדוקטיל) ועד ארבע שנים לאורליסטט (קטינקל)⁹. מחקרים אלה כללו שילוב של טיפול תרופתי ושינוי מבוקר של הרגלי חיים. קשה לשפוט את ההשפעה של התרופות ללא שילוב זה. כמו כן, המידע המצוי בידינו לגבי השפעות ארוכות טווח של תרופות אלו הוא קטן יחסית. מספר סקירות מסוג מטה-אנליזה פורסמו לאחרונה לגבי הטיפול התרופתי בהשמנה. הסקירה של הקוקרין¹⁰ פורסמה לראשונה ב-2003 ועברה עדכון בסוף 2006. הסקירה כללה מחקרים מבוקרים (RCT) כפולי סמיות, שכללו משתתפים מעל גיל 18 עם BMI מעל 30 או מעל 27 בנוכחות מחלות רקע. הסקירה מצאה 16 מחקרים שבדקו אורליסטט, עשרה שבדקו סיבטרמין וארבעה שבדקו רימובנדר. האפקט המרכזי של הירידה במשקל, בכל התרופות, הושג בתוך שלושה עד שישה חודשים והכותבים ממליצים להפסיק טיפול אם מטרתו לא הושגה בתוך פרק זמן זה.

בסקירה נוספת, שכללה מטה-אנליזה, פורסמה ב-Ann Inter Medicine ב-2005¹¹ וכללה גם מחקרים שלא הגיעו לכלל פרסום בעיתונים, נכללו גם מחקרים שמשכם היה קצר משנה. כמו כן התפרסמה מטה-אנליזה על סיבטרמין בלבד ב- Arch Intern Med ב-2004¹². השימוש העיקרי בתרופות להרזיה בארץ הוא בסיבטרמין (רדוקטיל) ובאורליסטט (קטינקל), אולם בעולם יש תרופות נוספות המשמשות להורדת משקל.

תרופות ייעודיות

תרופת הסיבטרמין גורמת להרגשת שובע מוקדמת על ידי חסימה של הקליטה מחדש של נוראדרגלין וסרטונין בסינפסות במוח¹¹. יש לתרופה גם השפעה קלה על רמות הדופמין¹⁰. תופעות הלוואי העיקריות הן יובש בפה, כאבי ראש,

ההתמדה חשובה

כיוון שהמטרה בשימוש בתרופות להרזיה היא הורדת משקל קבוע, יש חשיבות עליונה להיענות ולהתמדה בטיפול. בעוד שבתנאי מחקר מבוקר נעשה כל מאמץ להגביר את ההיצמדות לטיפול, בתנאי היומיום, התמונה שונה. מחקר שבוצע בקנדה השתמש בנתונים מנהלתיים ובדק את קניית התרופות אורליסטט וסיבטרמין בקרב מטופלים להם הן נרשמו²⁸. חוסר התמדה הוגדר כהפסקה בקניית התרופה או איחור בקנייתה למעלה מארבעה חודשים. נבדקו כ-17 אלף מטופלים באורליסטט ו-3,500 בסיבטרמין. ההיצמדות לטיפול בתום השנה הראשונה היתה נמוכה מעשרה אחוזים בשתי התרופות ובתום שנתיים היא עמדה על שני אחוזים בלבד.

במחקר אחר²⁹ נמצא שבקרב 47 מטופלים ששילמו עבור התרופות, משך השימוש הממוצע היה 1.5 חודשים בלבד, לעומת 2.4 חודשים ב-22 מטופלים שהרביטוח שלהם כיסה את התרופות. גם הדיווחים (מידע אישי) בישראל מראים שזמן השימוש הממוצע בתרופות אלו הוא כשלושה חודשים בלבד.

מעישון ובדיכאון. המחקר שבדק את יעילותה כתרופה להפחתת משקל הוא ישן ביותר והמחקר האחרון עליה בהקשר זה התפרסם ב-1983. במטה-אנליזה¹⁷ נמצאה השפעה שלא הגיעה למובהקות סטטיסטית של ירידה במשקל של 3.0 ק"ג (CI = 1.5-1.6).

תרופה שזכתה לפרסום רב בשנה האחרונה היא הרימובנאנד (אקומפליה), אשר אושרה תחילה לשימוש אך הוסרה מהמרפס באוקטובר 2008¹⁹. התרופה היא נגזרת של הקבנואידי ופועלת הן מרכזית והן פריפריית על הורדת התיאבון דרך חסימת קולטן הקניבואידי CB1. תופעת הלוואי המשמעותית ביותר היא עלייה בתופעות פסיכיאטריות, בעיקר דיכאון, כמו גם עלייה בסיכוי להתאבדות²⁰.

בסקירת הקוקרין¹⁰ נמצאו ארבעה מחקרים שכללו 6,635 משתתפים, ממוצע BMI היה 36.5, משקל 102 ק"ג, גיל 48, שלושה רבעים מהמשתתפים היו נשים. המחקרים נערכו במשך שנה. מחקר אחד כלל מעקב למשך שנה נוספת. הדיווח בסקירה מתייחס להשפעת המינון של 20 מ"ג ליום. הירידה הממוצעת במשקל היתה של 4.7 ק"ג (CI = 4.1-5.3).

תופעת הלוואי החמורה ביותר היתה עלייה בעציות פסיכיאטריות כולל דיכאון, חרדה, אי שקט ותקפנות שדווחו בשישה אחוזים מקבוצת ההתערבות, לעומת שלושה אחוזים בקבוצת הביקורת.

תרופות פסיכיאטריות

תרופה נוספת שהשימוש בה נבדק במסגרת מספר רב של מחקרים מבוקרים היא ה-Fluoxetine (פרוזאק)¹¹. התרופה מאושרת בארץ לטיפול בדיכאון וב-OCD ולא להורדה במשקל.

נמצאו תשעה מחקרים שהשתמשו במינונים גבוהים של 60 מ"ג פלוקסיטין. הגיל הממוצע היה 48, 70 אחוז מהמשתתפים היו נשים וה-BMI הממוצע היה 35.5. כמה מהמחקרים שילבו התערבות באורח חיים. בשישה חודשים, הירידה במשקל היתה בין 0.9 ל-9.1 ק"ג ובשנה 14.5-0.4+ (לא מובהק). עקב בעיות מתודולוגיות, לא בוצעה מטה-אנליזה.

גם Sertraline (לוסטרל), תרופה נוגדת דיכאון מקבוצת ה-SSRI, נבדקה במחקר אחד ללא השפעה מובהקת²¹.

תרופה פסיכיאטרית אחרת שנבדקה היא ה-Bupropion (זיבון) המאושרת בארץ לטיפול בגמילה מעישון. נמצאו שלושה מחקרים, הגיל הממוצע היה 43, 80 אחוז מהמשתתפים היו נשים והמשקל הממוצע היה 94 ק"ג. בשניים מהמחקרים לנבדקים היו הפרעות דכאוניות. המינון היה ברוב המקרים 400 מ"ג ליום. הירידה הממוצעת במשקל בסיום המעקב (שישה חודשים עד 12 חודש) היתה 2.8 ק"ג (CI = 1.1-4.5).

לעומת האירופאים, ה-FDA הפיץ הודעה על החמרת התוויות הנגר. ה-FDA ממליץ לרופאים לבצע ניטור של לחץ הדם וקצב הלב למטופלים ברדוקטיל ולהפסיק הטיפול במידה שנצפתה עלייה בלחץ הדם או קצב הלב. בנוסף, יש להפסיק מתן התרופה במידה שהמטופל לא ירד לפחות חמישה אחוזים במשקלו מתחילת הטיפול במשך שלושת חודשי הטיפול הראשונים. תוצאות נרחבות יותר צפויות להתפרסם על ידי החברה המייצרת במרץ 2010. תרופה אחרת היא אורליסטט, העוברת במנגנון שונה שעיקרו עיכוב ספיגת השומנים במעי על ידי עיכוב פעילות הליפאז¹¹. תופעות הלוואי קשורות לתת ספיגה של שומנים. העיקרית שבהן היא הופעת שומן במעי הגס הגורמת לשלשול, ריבוי גזים וצואה שומנית. מקרים של איבוד שליטה על הצואה אינם נדירים. כמו כן, בשימוש ארוך יש דיווחים על חוסר בריטמינים מסיסי שומן כולל A, D, E, K¹⁶.

סקירת הקוקרין¹⁰ מצאה 16 מחקרים שכללו 10,631 משתתפים. ה-BMI הממוצע היה 36, המשקל הממוצע - 104 ק"ג והגיל הממוצע - 47. שני שלישים מהמשתתפים היו נשים. לרוב המטופלים היו גורמי סיכון נוספים כולל סוכרת, מחלת לב, היפרליפדמיה ויתר לחץ דם. המינון ברוב המחלט של המחקרים היה של 120 מ"ג שלוש פעמים ביום. המשתתפים הונחו לאכול דיאטה דלת קלוריות שכללה פחות מ-30 אחוז מהקלוריות משומן ומקסימום של 300 מ"ג כולסטרול. כמו כן הם הונחו לבצע פעילות גופנית.

בכל המחקרים דווח על ירידה גדולה יותר במשקל בקבוצת ההתערבות לעומת קבוצת הביקורת. הירידה הממוצעת במשקל היתה של 2.9 ק"ג, שהיו 2.9 אחוזים ממשקל הגוף (CI = 2.5-3.2). התוצאות בחולים סוכרתיים היו דומות (2.3 ק"ג שהם 2.6 אחוזים ממשקל הגוף). כמו כן היתה ירידה בהיקפי המותן וירידה בלחץ דם של 1.4/1.5 מ"מ כספית. בקבוצת הביקורת פיתחו תשעה אחוזים מהמשתתפים סוכרת בעוד שבקבוצת ההתערבות רק 6.2 אחוזים. היה גם שיפור בסוכרת ובפרופיל השומנים (פרט ל-TG). ל-80 אחוז מהמשתתפים היו תופעות לוואי של מערכת העיכול, רובן קלות, אולם בשלושה מחקרים שדווחו על איבוד שליטה, שיעור תופעה מטרידה זאת היה שבעה אחוזים.

בסקירה נפרדת שפורסמה ב-Annals Inter Med בשנת 2005¹¹, נמצאו 29 מחקרים שהשתמשו באורליסטט. נתוני המטופלים היו כמעט זהים לאלה שבסקירת הקוקרין. כל המחקרים השתמשו גם בהדרכה לדיאטה, רובם נתנו ייעוץ התנהגותי וחלקם גם פעילות גופנית. הירידה במשקל בשישה חודשים היתה 5.4 ק"ג ובקבוצת הביקורת רק 2.6 ק"ג (CI = 1.7-3.5). הירידה בשנה, לעומת הביקורת, היתה של 2.6 ק"ג (CI = 1.9-3.3).

תופעות הלוואי שנמצאו היו כצפוי, שלשול (RR = 3.4), ריבוי גזים (RR = 3.1) וכאבי בטן (RR = 1.5). לא היו דיווחים על תופעות לוואי מסוכנות ושיעורן הוערך לפחות מ-3/10,000.

תרופה נוספת בעלת תכונות סימפטומטיות היא הפנטרמין (Phentermine) שנמכרת בארץ בשם Razin. הפנטרמין היא אחת התרופות הוותיקות להרזיה שאושרה לשימוש על ידי ה-FDA כבר ב-1959 לצורך טיפול קצר טווח בשילוב עם דיאטה והגברת פעילות גופנית. יש התפתחות של התרגלות לתרופה ואף של תלות. אין בארץ קידום מכירות של התרופה ולכן רובנו לא שמענו עליה כלל. מטה-אנליזה שפורסמה ב-2002¹² כללה שישה מחקרים מבוקרים, האחרון בהם פורסם ב-1999. משך הטיפול היה שבועיים עד 24 שבועות בלבד. 80 אחוז מהמשתתפים היו נשים. כמו כן, במחקרים שולבו בדרך כלל גם שינוי בהרגלי חיים. הירידה במשקל היתה 3.6 ק"ג (CI = 0.6-6.0).

בסקירת מאגר ה-PubMed מצאתי עוד מחקר קטן אחד מקוריא¹⁸ שכלל 68 משתתפים עם ירידה יפה במשקל לפרק זמן של פחות מחצי שנה. בסקירה לא דווחו על תופעות לוואי. הערכה לגבי תופעות לוואי משמעותיות היו של פחות מ-1.5 אחוזים¹¹.

תרופה נוספת העוברת במנגנון דומה היא ה-Diethylpropion. תרופה זאת אינה מצויה בארץ. היא דומה במבנה לכופרפין (ויבאן), המשמשת כטיפול בגמילה

תרופות נוגדות ההתכווצויות

Topiramate (טופמקס) נבדקה בשישה מחקרים מבוקרים¹¹. המחקרים דיווחו על אחוזי ירידה במשקל ללא התייחסות למשקל עצמו בקילוגרמים. המינן היה 96-192 מ"ג ליום עם הצלחה טובה יותר למינן הגבוה. הגיל הממוצע של המשתתפים היה 47, שני שלישים היו נשים המשקל הממוצע בתחילת המחקר היה 102 ק"ג. רוב המחקרים כללו גם התערבות בשינוי אורח חיים. לעומת הביקורת, היתה הירידה בקבוצת הטיפול בממוצע 6.5 אחוזים ממשקל הגוף (CI = 4.8%-8.3%).

תופעות הלוואי השכיחות היו פרסטיזיות (OR = 20) ושינויי טעם (OR = 11). לא היה דיווח על תופעות לוואי חמורות והערכה ששכיחותן פחותה מ-1/1,000. מאז פרסום המטה-אנליזה התפרסמו בספרות עוד מספר מחקרים מבוקרים לגבי השימוש בטופירמאט, רובם היו בהפרעות אכילה פסיכיאטריות. במחקר שנכלל במטה-אנליזה בקרב חולי סוכרת מסוג II, כלל 535 משתתפים שחולקו לשלוש קבוצות, אינבו, טופירמאט 96 מ"ג וקבוצה שקיבלה 192 מ"ג²². הירידה במשקל היתה מובהקת ותלווית מינן, כאשר הירידה היתה ב-6.6 אחוזים ממשקל הגוף, יותר בקבוצת המינן הגבוה. היתה גם ירידה מובהקת של 0.7 אחוזים ב-HgB A1C.

שני מחקרים נוספים, שלא נכללו בסקירה, וכללו רק 111²³ ו-36²⁴ משתתפים סוכרתיים, מצאו תוצאות דומות.

מחקר גדול נוסף, שכלל 646 חולים סוכרתיים המטופלים במטפורמין, מצא ירידה של 4.8 אחוזים במשקל הגוף בקבוצה שקיבלה טופירמאט 192 מ"ג ליום לעומת הביקורת. היתה גם ירידה של 0.5 אחוזים ב-HgB A1C²⁵.

במחקר שנכלל במטה-אנליזה²⁶ נבדקו 531 חולים הסובלים מהשמנה ויתר לחץ דם. המשתתפים חולקו לקבוצת בקרה, לקבוצה שקיבלה טופירמאט 96 מ"ג ולקבוצה שקיבלה 192 מ"ג. הקבוצה במינן הגבוה איבדה 4.6 אחוזים יותר ממשקל גופם. היתה ירידה לא מובהקת בלחץ הדם בקבוצת הטיפול.

תרופה נוגדת התכווצויות נוספת שנבדקה במחקר אחר היא ה-Zonisamide

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:262-73.
- Kim KK, Cho HJ, Kang HC, Youn BB, Lee KR. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people. *Yonsei Med J*. 2006 Oct 31;47(5):614-25
- <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7687311.stm>
- Moreira FA, Grieb M, Lutz B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;23(1):133-44.
- Wadden TA, Bartlett SJ, Foster GD, Greenstein RA, Wingate BJ, Stunkard AJ, et al. Sertraline and relapse prevention training following treatment by very-low-calorie diet: a controlled clinical trial. *Obes Res*. 1995;3:549-57
- Stenlöf K, Rössner S, Vercausse F, Kumar A, Fitchet M, Sjöström L; OBDM-003 Study Group. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007 May;9(3):360-8.
- Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM, Sun X, Strauss R, Leung A; OBD-202 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1480-6. Epub 2007 Mar 15.
- Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J, Liang Y, Vercausse F, Smith U. Weight loss and metabolic effects of topiramate in overweight and obese type 2 diabetic patients: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jul;31(7):1140-7. Epub 2007 Feb 13.
- Toplak H, Hamann A, Moore R, Masson E, Gorska M, Vercausse F, Sun X, Fitchet M. Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jan;31(1):138-46. Epub 2006 May 16.
- Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, Ivleva A, Levy B, Kumar A, Fitchet M. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2005 Jul 15;96(2):243-51.
- Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:
- Padwal R, Kezouh A, Levine M, Etmann M. Long-term persistence with orlistat and sibutramine in a population-based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Oct;31(10):1567-70. Epub 2007 Apr 10.
- Risser JA, Vash PD, Nieto L. Does prior authorization of sibutramine improve medication compliance or weight loss? *Obes Res*. 2005 Jan;13(1):86-92.

שאינה משווקת בארץ²⁷. המחקר הבודד כלל רק 60 משתתפים. למרות שהירידה במשקל היתה מובהקת, להערכתנו, מיעוט המשתתפים וקיומו של מחקר בודד ממקמים תרופה זאת בתחום המחקר בלבד.

לסיכום, בישראל מאושרות שתי תרופות, סיבוטרמין ואורליסטט. שתי התרופות נמצאו במסגרת מחקרים מבוקרים כבעלות יכולת להורדת משקל אולם ההשפעה הממוצעת שלהן היא קטנה ועומדת על 4.5 ק"ג לסיבוטרמין ומעט פחות מכך לאורליסטט. משך המעקב אחרי המטופלים היה קצר יחסית, על פי רוב שנה, בעוד שהמטרה היא ליצור ירידה קבועה במשקל. בעיה מרכזית, בתנאי קליניקה רגילה, היא חוסר ההיצמדות לטיפול. הדיווחים על אחוזים בודדים המתמידים בטיפול לכל אורכו מעמידים בספק את השימוש בתרופת אלו. גם עלות הטיפול, המגיעה ל-300-400 שקל לחודש, מקשה על רוב המטופלים.

יש להביא בחשבון גם את תופעות הלוואי של הטיפול. בתרופות אחרות, כדוגמת הרימונבאן, הסיכון של תופעות הלוואי גרם, כאמור, להסרתן מהשוק. בינואר 2010 פורסמה אזהרה של רשות התרופות האירופאית לגבי הסיכון של סיבוטרמין להגברת אירועים קרדיוסקולריים בקרב מטופלים בסיכון גבוה לפי מחקר ה-SCOUT.

בעולם קיימות מספר תרופות נוספות שאינן מאושרות בהתוויה זאת בישראל. המבטיחה ביותר היא טופירמאט, שנראה שההצלחה הטיפולית שלה גדולה יותר. כיום יש לשקול השימוש בה כאשר יש הוריה אחרת לשימוש בה בחולה הסובל מעודף משקל.

ד"ר אמנון להד, ראש החוג לרפואת המשפחה, האוניברסיטה העברית בירושלים, מנהל המחלקה לרפואת המשפחה, מחוז ירושלים - הכללית, יו"ר המועצה הלאומית לבריאות הקהילה

- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
- Birmingham CL, Muller JL, Palepu A, Spinelli JJ, Anis AH. The cost of obesity in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 1999;160:483-8.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and risk of heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002;347:305-13.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *New England Journal of Medicine* 1995;333:677-85
- Williamson DF, Pamuk ER. The association between weight loss and increased longevity: A review of the evidence. *Annals of Internal Medicine* 1993;119:731-36.
- Seidell JC. The impact of obesity on health status: some implications for health care costs. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1996;19(Suppl 6):S13-S16.
- Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* 1998;352:160-1.
- Falk Müller-Riemenschneider, Thomas Reinhold, Marc Nocona and Stefan N. Willich. *Preventive Medicine Volume 47, Issue 4, October 2008, Pages 354-368* Long-term effectiveness of interventions promoting physical activity: A systematic review
- George A Bray, MD. Drug therapy of obesity UpToDate®, visit us online at <http://www.uptodate.com/home/store/index.do>.
- Padwal RS, Rucker D, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004094. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
- Zhao ping Li; Margaret Maglione; Wenli Tu; Walter Mojica; David Arterburn; et al. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142:532-546.
- David E. Arterburn; Paul K. Crane; David L. Veenstra. The Efficacy and Safety of Sibutramine for Weight Loss, A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2004;164:994-1003
- Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Annals of Pharmacotherapy* 1999;33:968-78.
- Health Canada. Health Canada investigates safety of MERIDIA (Sibutramine). http://www.hcsc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_21e.htm.
- Wooltorton 2002. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. *Canadian Medical Association Journal* 2002;166:1307-8.
- McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998;52:241-49.
- Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials.

האם יש קריטריונים מוסכמים לבחירת חולים לניתוח בריאטרי?



חיפוש מייגע בספרות לא העלה אפילו מחקר אחד שבו הושו תוצאות ניתוחים בריאטריים בחולים עם BMI משתנה לפי קריטריונים שונים וגם המחקרים הנמצאים כעת בשלבי ביצוע לא יספקו תשובות לשאלת בחירת החולים המתאימים ביותר לניתוח זה

פרופ' מוטי רביד

35 לגבי כלל החולים, ולגבי חולי סוכרת וחולים עם סיבוכים אחרים, BMI מעל 30. קריטריונים דומים נקבעו בוועידת קונצנוס בינלאומית ברומא ב-2009¹, שכללה נציגות הן מאירופה והן מארצות הברית.

הקול הקורא שיצא מוועידה זו היה שיש להגמיש את הקריטריונים לניתוח. יחד עם זאת, נייר העמדה של הוועדה קובע במפורש כי קביעה זו, כמו גם הקביעה הרשמית של ה-NIH, ה-NICE ורשות הבריאות של הקהילה האירופאית, היא שרירותית ואינה נתמכת על ידי נתונים מדעיים.

חיפוש מייגע בספרות לא העלה אפילו מחקר אחד שבו הושו תוצאות ניתוחים בריאטריים בחולים עם BMI משתנה לפי הקריטריונים השונים.

Schulman וחב' ערכו סקר ספרות נרחב במטרה למצוא עדויות להעדפת קריטריונים לבחירת חולי סוכרת כמועדים לניתוח בריאטרי. מסקנתם היא כי קריטריונים של אינדקס מסת גוף אינם מתאימים או אינם מספקים על מנת לבחור את החולים המתאימים לניתוח. המחברים קוראים לעריכת מחקרים פרוספקטיביים שיכללו מנותחים מדרגות שונות של אינדקס מסת גוף יחד עם קריטריונים נוספים כמו לחץ דם ופרמטרים מטבוליים. אין בסקירה נרחבת זו כדי ללמד אפילו בקרבה מהו עודף המשקל המינימלי המצדיק התערבות ניתוחית ואילו קריטריונים אחרים הם רלבנטיים לבחירת החולים.

בסקירה הנרחבת האחרונה עד עתה, מראשית שנת 2010², מסכמים המחברים מגני יורק כי כירורגיה בריאטריה היא שיטה יעילה לחולים שמנים מאוד (severely obese) ובה מושגת נסיגה שלמה של ההפרעה המטבולית ברוב החולים. הם אינם מפרטים מהו הקריטריון הכמותי לקבוע שהחולה "שמן מאוד".

ועידת קונצנוס המתוכננת בניו יורק בדצמבר 2010 תידרש שוב לסוגיה זו, אך לא צפויות בה מסקנות כיוון שעד עתה וגם כעת לא נערך מחקר השוואתי פרוספקטיבי המשווה תוצאות וסיבוכים בחולים עם קבוצות BMI 30-35 ומעל 35.

חיפוש ב-Clinicaltrials.gov, מאגר המחקרים המתבצעים כעת ברחבי העולם, מגלה מחקר חדש מברזיל המתכוון לבדוק את השפעת הניתוח למעקף תריסריון (duodenal exclusion) על התגובה המטבולית בחולי סוכרת שהוגדרו כסובלים מעודף משקל אך לא שמנים (הכוונה, ככל הנראה, ל-BMI 30-27). מחקר נוסף שנמצא בשלבי גיוס חולים מתבצע בסן מרטיו והכוונה היא לבצע Bilio-pancreatic diversion בחולי סוכרת עם אינדקס מסת גוף 25-30. מחקר שהושלם וטרם פורסם בוצע באוניברסיטת ניו יורק ובו הערכה של תוצאות ניתוחים בריאטריים בחולי סוכרת עם אינדקס מסת גוף 30-40 אך ללא השוואה בין הקבוצות.

המסקנה המצערת היא כי גם המחקרים הנמצאים כעת בשלבי ביצוע לא יספקו תשובות לשאלת בחירת החולים המתאימים ביותר לניתוח בריאטרי.

ניתוח בריאטרי הוא האמצעי המהיר וההחלטי ביותר לטיפול בהשמנת יתר חולנית, אולם חולים ורופאים חייבים לשקול היטב את התועלת לעומת הסבל והסיכון. שני מחקרים שפורסמו בשנים האחרונות עשויים לסייע במידה מסוימת בקבלת החלטות.

מחקר תצפית פרוספקטיבי על סיבוכים פרי-אופרטיביים סיכם נתונים על יותר מ-5,000 מנותחים מעשרה מרכזים רפואיים שבהם מספר הניתוחים גבוה ולצוות ניסיון רב³. הניתוחים שבוצעו הם מעקף קיבה מטיפוס Roux-en-Y בשיטה פתוחה או לפרוסקופית והשתלת טבעת בשיטה לפרוסקופית. תמותה ניתוחית בתוך 30 יום היתה משמעותית במיוחד בשיטה הפתוחה, 2.1 אחוזים לעומת פחות מ-0.2 אחוז בשיטות הלפרוסקופיות. גם שיעור הסיבוכים הבת-ניתוחיים (כולל אירועים תרומבואובוליים, צורך בהתערבות ניתוחית נוספת, זיהומים וסיבוכים קרדיאליים) היה גבוה משמעותית בחולים שנתוחו בשיטה הפתוחה, 7.8 אחוזים לעומת פחות מחמישה אחוזים בשיטה הלפרוסקופית. הקריטריון לניתוח בקבוצה זו היה BMI גבוה מ-40 ברוב החולים, ובמיעוט BMI מעל 35.

במחקר פרוספקטיבי אקראי הושו תוצאות של ניתוח הקיבה Roux-en-Y בשיטה לפרוסקופית Gastric banding ב-197 חולים. הקריטריונים להכללה היו BMI 40 או גבוה יותר. לא נרשמה תמותה בסדרה זו אך שיעור הסיבוכים לטווח ארוך היה גבוה יותר בטכניקה של Roux-en-Y. הסיבוכים העיקריים היו חסימת מעיים, זיהומים בפצע הניתוח והיצריות באנסטומוזה. אולם, היירדה במשקל היתה ניכרת הרבה יותר בשיטת Roux-en-Y מאשר בהשתלת הטבעת. בניתוח הראשון ירדו המנותחים בממוצע ב-68 אחוז ממשקלם לעומת 45 אחוז בניתוח השתלת הטבעת. שיעור הניתוחים החוזרים היה גבוה יותר בשיטת הטבעת.

שתי שיטות ניתוח אלו הושו בחולי סוכרת במחקר פרוספקטיבי ונבדקה השפעתן על היירדה בתנגודת לאינסולין לפי HOMA אינדקס³. הסדרה כללה 111 חולים שבהם הושמה טבעת ו-104 חולים שנתוחו בשיטת Roux-en-Y. החולים נבחרו לפי קריטריונים של ה-NIH, כלומר BMI מעל 35 כיוון שמדובר בחולי סוכרת. התוצאה היתה חד משמעית: התנגודת לאינסולין, כפי שהיא מתבטאת ב-HOMA אינדקס, ירדה בצורה משמעותית יותר בניתוח Roux-en-Y מאשר לאחר השתלת טבעת. שיעור היירדה המרבי הושג, בשתי השיטות, לאחר 24 חודשים, לאחר מכן החלה עלייה בתנגודת לאינסולין.

אלו שלוש דוגמאות לסדרות גדולות יחסית של ניתוחים בריאטריים, בכלן הקריטריון להכללת החולים במחקר היה BMI 40 או יותר לגבי כלל החולים ו-BMI מעל 35 לגבי חולי סוכרת או חולים שסבלו מסיבוכים בולטים אחרים של השמנה, בעיקר תסמונת דום נשימה בשנייה (OSAS) או מחלת לב איסכמית. קריטריונים אלה נקבעו הן על ידי NICE האנגלי והן על ידי NIDDK, המחלקה לסוכרת ומחלות מטבוליות של ה-NIH בארצות הברית בניירות עמדה רשמיים.

שתי ועדות של כירורגים בריאטריים, בשנים 2005 ו-2009, ניסו לקבוע קריטריונים מקלים יותר. בוועידת קונצנוס של האיגוד האמריקאי לכירורגיה בריאטריה ב-2005⁴ נקבע שהקריטריון לזכאות לניתוח צריך להיות BMI מעל (השימה ביבליוגרפית).....

1. Tice JA, Karbinger L, Walsh J et al Gastric banding or Bypass. A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures Am J Med 2008; 121:885-93.
2. Angrisani L, Lorenzo M, Borrelbi V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5 year results of a prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis 2007;3:127-32
3. Ballantine GH, Wasielewski A, Saunders JK. The surgical treatment of type 2 diabetes mellitus: Changes in HOMA insulin resistance in the first year following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) Obes Surg 2009;19:1297-303.
4. Buchwald H: Consensus Conference Panel. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health profes-

sionals and third party payers. J Am Coll Surg 2005; 200:593-604.
5. Rubino F, Kaplan LM, Schaub PR, et al. The diabetes surgery summit consensus conference: Recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. Ann Surg 2009; Nov 19.
6. Schulman AP, del Genio F, Sinha N, et al. Metabolic surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2009; 15: 624-31.
7. Rubino F, Schaub PR, Kaplan LM et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action Anna Rev Med 2010; 61: 393-411.

ניתוחים לחולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית - למי, מתי ואיזה?

כיום קיימים שלושה סוגי ניתוחים בריאטריים עיקריים המשפיעים באופנים שונים על דרך הירידה במשקל ועל המחלות הנלוות להשמנת יתר. ככל שהניתוח יעיל יותר מבחינת הירידה במשקל, הסיכון הניתוחי שלו גבוה יותר, אולם הסיכוי לתמותה מהשמנת יתר חולנית גבוה ב-23 אחוז יותר בקרב חולים עם המחלה שלא עברו ניתוח

ד"ר אבו עביד סובחי

השמנת יתר חולנית מוגדרת על ידי ארגון הבריאות העולמי כמחלה כרונית, כאשר המדדים המגדירים אותה הם מטופלים עם מדד מסת גוף מעל 40 או מדד מסת גוף מעל 35 עם מחלות נלוות הקשורות להשמנה. לא מכבר הוכרה המחלה כמגיפה וזאת בשל הגידול במספר החולים הסובלים ממנה, בעיקר בעולם המערבי.

מחלות רבות וקשות מתפתחות בקורלציה ישירה למחלת השמנת היתר החולנית, ביניהן דום נשימה בשינה, יתר לחץ דם, טריגליצרידים, בעיית אורתופדיות וסוגי סרטן¹. אחת המחלות הקשות והמדוברות ביותר בהקשר של ההשמנה הקיצונית היא מחלת הסוכרת סוג 2². בישראל, כמו בעולם, מחלת ההשמנה ככלל והשמנת היתר החולנית מהווה אתגר לא פשוט לטיפול. מנתוני סקר מב"ת האחרון עולה כי 2.8 אחוזים מהגברים ו-9.3 אחוזים מהנשים בישראל סובלים מהשמנת יתר חולנית, כלומר כ-200 אלף חולים, איש ואישה, סובלים מעודף משקל קיצוני.

הכלים העומדים לרשות הרופא המטפל בהשמנת יתר כוללים, בין השאר, טיפול תזונתי ודיאטה, תמיכה וטיפול נפשי, פעילות פיזית, קבוצות תמיכה וטיפול תרופתי, אולם מחקרים מראים כי לחולים עם עודף משקל קיצוני, הסיכויים לרדת במשקל ולשמור על ההורדה במשקל לטווח של חמש שנים או יותר באמצעות טיפולים אלה קטנים מאוד ועומדים על פחות מחמישה

אחוזים³. לדוגמה, מחקר שבו נדגמו רנדומלית 160 חולים בעלי BMI ממוצע של 35 ברק ארבעה סוגי דיאטות פופולריות בארצות הברית ומצא כי בממוצע 50 אחוז ממשתתפיו לא הצליחו להשלים תכנית דיאטה שנה שלמה ואצל אלה שהצליחו נצפתה ירידה מתונה מאד במשקל הגוף (שלושה ק"ג בממוצע)⁴. מחקר קליני נוסף ערך השוואה בין שיטות הטיפול השונות ומצא כי אחוז הפחתת המשקל הן בטיפול תרופתי והן על ידי דיאטה (שינוי התנהגותי) נמוך משמעותית מהתערבות כירורגית⁵.

בשנת 1991 פורסמה בפעם הראשונה הצהרת הקונצנוס של ה-National Institute of Health שמגדירה את הניתוחים הבריאטריים כטיפול רפואי הכרחי לחולים הסובלים מהשמנת יתר חולנית ונכשלו בהורדה במשקל בדרכים אחרות. האינדקס לניתוח בריאטרי על פי ארגון הבריאות העולמי הן BMI 35 ומעלה עם שתי מחלות נלוות (יתר לחץ דם, סוכרת, הפרעות נשימה ועוד) או לחלופין BMI גבוה מ-40 ללא מחלות נלוות. במדינת ישראל אומצו הקריטריונים של ארגון הבריאות העולמי והניתוחים הבריאטריים כלולים בסל הבריאות.

יתרונות הטיפול הבריאטריים

תחום הניתוחים הבריאטריים בעולם ובישראל עבר שינויים בעשרים האחרונים. המעבר מניתוחים פתוחים לניתוחים זעיר פולשניים הפחית את הסיכונים

הנושאים הנחקרים סביב הניתוח הוא ההשפעה המטבולית שיש לו וזאת לאור העובדה שבמקרים רבים היה שיפור במחלת הסוכרת בטווח קצר מאוד לאחר הניתוח ועוד לפני שהיתה ירידה כלשהי במשקל. במחקרים שונים בוחנים את השפעת הניתוח על הורמונים כמו GLP-1, Ghrelin, PYY, GLP-1.

השפעת הניתוחים על מנגנונים הורמונליים

במערכת העיכול פועלים מנגנונים הורמונליים שונים האחראים, בין השאר, על תחושות השובע והרעב. Gerlin הוא פפטיד העשוי מ-28 חומצות אמינו האחראי על תחושת הרעב ומיוצר בעיקר באזור הפונדוס של הקיבה. מחקרים הראו כי בקרב מנותחי מעקף קיבה, רמת הפפטיד נשארת נמוכה לאורך כל היום. GLP-1 ו-PYY הם פפטידים הנמצאים באזור המעי ואחראים, בין השאר, על תחושת השובע, קצב התרוקנות הקיבה והפרשת אינסולין. בקרב מנותחי מעקף קיבה נמצאו רמות גבוהות בזמן קצר לאחר ארוחה.

לשינויים ההורמונליים לאחר ניתוח בריאטרי מספר סיבות כגון הסרה פיזית של חלק ניכר מפונדוס הקיבה, כמו גם ירידה ברקמות השומן התוך בטני המשמש ופועל כרקמה אנדוקרינית. בעקבות ההשפעות ההורמונליות של הניתוחים הבריאטריים על החלמת החולים מסוכרת סוג 2, נעשים היום בעולם מחקרים הבודקים האם הניתוחים הללו יכולים לרפא/ לשפר את מחלת הסוכרת גם בחולים עם מדד מסת גוף הנמוך מ-35. תחום חדש זה נקרא ניתוחים מטבוליים.

כיצד נחליט איזה ניתוח יתאים לאיזה חולה? ההחלטה על סוג הניתוח נקבעת בין החולה, הצוות הרב תחומי והרופא המנתח ומשכללת בתוכה אלמנטים הקשורים באבחון החולה בהיבטים שונים. על מנת להתאים חולה לניתוח צריך להביא בחשבון מספר גורמים כמו מדד מסת גוף גבוה או נמוך, מחלות נלוות, הרגלי אכילה, סיכון ניתוחי, ציפיית החולה מהניתוח, יכולתו לעמוד במשמעת תזונתית ורצונותיו של החולה.

לסיכום, השמנת יתר חולנית היא מחלה כרונית קשה לריפוי. הניתוחים הבריאטריים הם היום הפתרון היחידי שיכול לעזור למרבית החולים לרדת במשקל, לשמור עליו לאורך זמן ובכך לרפא או לשפר מחלות נלוות קשות, להפחית סיכונים לתמותה ולשנות אורח חיים. כיום קיימים שלושה סוגי ניתוחים עיקריים המשפיעים באופנים שונים על דרך הירידה במשקל ובכך על המחלות הנלוות. באופן עקרוני ניתן לומר שככל שהניתוח יעיל יותר מבחינת הירידה במשקל, הסיכון הניתוחי שלו גבוה יותר, אולם אם מסתכלים על הסיכוי לתמותה מהשמנת יתר חולנית לעומת הסיכון לתמותה מניתוח, התוצאות הן חד משמעיות ומצביעות על 23 אחוז סיכוי לתמותה גבוה יותר בקרב חולים עם המחלה שלא עברו ניתוח.

ד"ר אבו עבד סובחי, סגן מנהל חטיבת כירורגית ב', מנהל התחום הכירורגי בהשמנת יתר, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

לסיכוי הרניות בניתוחים, את הכאב כתוצאה מהניתוח ואת משך זמן ההחלמה של החולה. הטכניקות הניתוחיות עצמן עברו שינויים ומודיפיקציות. ניתוחים מסוימים (כמו Jejunioileal Bypass), Vertical banding gastroplasty, שבוצעו בתחילת המאה הקודמת כבר לא מבוצעים היום ובמקומם קיימים ניתוחים חדשים כמו ניתוח הטבעת המתכווננת וניתוחים של השנים האחרונות כמו ניתוח שרוול קיבה.

לצד המחקרים הקליניים הרבים שהראו את השפעות הניתוחים הבריאטריים על ירידה במשקל ושמירתה לאורך זמן⁶, החלמה באחוזים גבוהים ממחלות קשות כמו סוכרת סוג 2, דום נשימה בשינה ויתר לחץ דם⁷, התפרסמו מחקרים המראים את השפעתם החיובית של הניתוחים על המערכת המטבולית דרך מנגנון הפרשת הורמונים⁸.

כיום מתבצעים בישראל שלושה ניתוחים עיקריים:

ניתוח טבעת מתכווננת (Laparoscopic Adjustable Gastric Banding) – בניתוח זה מושתלת טבעת סיליקון באזור הקיבה העליונה ויוצרת אפקט "שעון חול" הנשלט על ידי נפוח הבלון של הטבעת ובכך מקטין המעבר של המזון מכיס הקיבה העליון להמשך הקיבה. ניתוח זה נקרא "ניתוח מגביל", כיוון שהוא מגביל את כמות המזון שיכולה להיכנס לקיבה בזמן ארוחת. כתוצאה מהניתוח, כשני שלישים מהחולים יצליחו להוריד בממוצע 50 אחוז ממשקלם העודף. סיכוי התמותה בניתוח נמוכים מאוד ועומדים על 0.1 אחוז.

מחקרים מראים כי בחולים שעברו ניתוח טבעת מתכווננת, ההשפעה על החלמה או על שיפור במחלת סוכרת סוג 2 תעמוד על 80 אחוז מהמקרים והחלמה ב-40 אחוז מהמקרים⁹.

ניתוח שרוול קיבה (Sleeve Gastrectomy) – בניתוח זה מתבצעת כריתה אורכית של הקיבה לאורך העקומה הגדולה, כך שנשאר "שרוול קיבתי" צר בעל נפח של כ-50 מ"ל. על פניו, זהו ניתוח "מגביל" מאחר שהוא מקטין את נפח הקיבה ואת כמות המזון שיכולה להיכנס לקיבה. אולם, החלק הנכרת כולל את אזור הפונדוס, אזור שבו מופרש הורמון הגרלין, הורמון שהפרשתו קשורה לתחושת רעב. ההשפעות הן שבשל הפחתת הפרשת ההורמון בעקבות הניתוח, החולים מרגישים תחושת שובע. כתוצאה מהניתוח החולים מורידים בממוצע 60 אחוז ממשקלם העודף. אחוזי התמותה כתוצאה מהניתוח נעים בין 0.5 אחוז לחמישה אחוזים במרכזים שונים. חשוב להדגיש כי זהו ניתוח חדש יחסית כניתוח בפני עצמו, ובספרות יש תוצאות על מספרים קטנים יחסית לתקופה של שש עד שמונה שנים. השפעת ניתוח זה על מחלת הסוכרת היא ניכרת ועומדת על אחוזי שיפור/ החלמה של 90 אחוז ואחוזי החלמה של 80 אחוז¹⁰.

ניתוח מעקף קיבה (Gastric Bypass Roux en Y) – בניתוח זה יוצרים כיס קיבתי קטן בנפח של כ-25 מ"ל יחד עם חיבור המעי הפרוקסימלי לקיבה, תוך יצירת מעקף לתריסריון. הניתוח מגביל את כמות המזון הנכנסת לקיבה, מקטין את ספיגת המזון וגורם לתסמונת ההצפה (בזמן אכילת סוכרים פשוטים). כתוצאה מהניתוח החולים צפויים להוריד כ-70 אחוז ממשקלם העודף. אחוזי התמותה בניתוח נעים בין 0.5 אחוז לחמישה אחוזים במרכזים שונים. אחד

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Adapted from: IASO – Diabetes and obesity: time to act. The International Diabetes Federation, 2004
2. Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics, National Health and Nutrition Examination Survey
* Increase in mortality rate from cancers of all kinds compared to lowest risk group (BMI 25-30). From: Call EE, et al.
Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studies cohort of US adults. New Engl J Med 2003
3. Eliassoff 1997; Sjostrom NEJM 2004, Obrien J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003 Aug;13(4):265-70
4. Dansinger, et al. JAMA 2005;293(1).
Atkins is a registered trademark of Atkins Nutritionals, Inc.
Weight Watchers is a registered trademark of Weight Watchers International
5. *Presutti R, Gorman R, Swain J. Concise Review for Clinicians. Primary Care Perspective on Bariatric Surgery. Mayo Clin Proc 2004 Sept;79(9):1158-1166.

6. Sjostrom L, Lindroos A, Peltonen M, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. The New England Journal of Medicine Volume 357:741-752 Number 8. aug' 2007
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric Surgery. A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA 2004 Oct;292(14):1728.
8. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. Surg Endosc 2006; 20(6):859-63.
8.1 Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, Crookes PF. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. Obes Surg 2006; 16(11):1445-9.
8.2 Moon Han S, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. Obes Surg 2005; 15(10):1469-75.
8.3 Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. Obes Surg 2006; 16(9):1138-44.

יעילות ניתוח שרוול קיבה להרזיה ולריפוי סוכרת

ניתוח שרוול קיבה מוביל לירידה מיידית בתיאבון, לשיפור מידי ומתמשך בבקרה הגליצמית ולירידה ארוכת טווח במשקל. רובם המוחלט של החולים שסבלו ממחלת הסוכרת לפני הניתוח מחלימים ממנה לחלוטין וחווים הטבה ניכרת במחלות נלוות אחרות, לצד שיפור בתוחלת ובאיכות החיים



ד"ר אסנת רזיאל

החולים, פוגמות באיכות חייהם ומעלות את הסיכון לתמותה בטרם עת. השמנת יתר חולנית מהווה גורם סיכון ראשון במעלה להתפתחות סוכרת מסוג 2. עדויות מצטברות מראות שהשמנת יתר וסוכרת הן שתי מחלות הקשורות זו לזו באופן הדוק. מתוך כ-24 מיליון אמריקאים החולים בסוכרת, כ-50 אחוז מהגברים ו-70 אחוז מהנשים סובלים מהשמנה חולנית. ניתוחים בריאטריים בכלל וניתוח שרוול קיבה בפרט מהווים את הטיפול היעיל ביותר להרזיה ולריפוי מחלת הסוכרת באוכלוסייה זו. רובם של החולים בהשמנת

השמנת יתר חולנית היא בעיה רפואית כלל עולמית ההולכת וגדלה ויש המגדירים אותה כמגיפה. בארצות הברית נחשבים יותר מ-15 מיליון איש לחולים בהשמנת יתר חולנית (BMI - ערך מסת גוף - מעל 40 או מעל 35 בלויית מחלות נוספות).

בישראל עומד מספרם של חולים אלה על כ-200 אלף איש. השמנת יתר חולנית מלווה במחלות רבות נוספות כדוגמת סוכרת, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ותשיק נשימה בשינה. מחלות נלוות אלו מחריפות את מצבם הבריאותי של

יתר חווים ריפוי מלא או נסיגה משמעותית בחומרת מחלותיהם הנלוות לאחר הניתוח ותוחלת חייהם ואיכותם משתפרות באופן דרמטי. כתוצאה מניסיון מצטבר ארוך טווח והיובי במרכזים טיפוליים רבים ברחבי העולם כמו גם במלב"י תל אביב, קיימת כיום הכרה מדעית בינלאומית ביעילותם ובחשיבותם של טיפולים כירורגיים בהשמנת יתר. קיימת גם עלייה משמעותית של עניין ורצון ציבור החולים במימוש אפשרות טיפולית זו.

סוכרת מתפתחת עקב עלייה במשקל וחוסר פעילות גופנית

רבים סבורים כי סוכרת מבוגרים מתפתחת עם העלייה בגיל ואינה ניתנת למניעה. אולם, במאמר חדש שפורסם בגליון אוגוסט 2009 של כתב העת הרפואי *Diabetes Care*¹, מסבירים החוקרים בראשותה של ד"ר פרנציסקה אמטי מאוניברסיטת פיטסבורג, ארצות הברית, כי מאחר ששכיחות סוכרת מסוג 2 גבוהה יותר בקרב מבוגרים, רווחת ההשערה כי הקשר בין הגיל לבין התפתחות המחלה הוא הקשר הסיבתי העיקרי. המחקר קורא תגר על השערה זו.

החוקרים מדרו והשוו תוצאות מבחן רגישות לאינסולין (Glucose Clamp Technique) במדגם של מספר קבוצות: שבעה ספורטאים צעירים; 12 ספורטאים מבוגרים; 11 משתתפים צעירים בעלי משקל תקין שאינם עוסקים בפעילות גופנית; עשרה משתתפים מבוגרים בעלי משקל תקין שאינם עוסקים בפעילות גופנית; 15 משתתפים צעירים שמנים שאינם עוסקים בפעילות גופנית; ו-15 משתתפים מבוגרים שמנים שאינם עוסקים בפעילות גופנית. עיסוק בפעילות גופנית הוגדר כפעילות גופנית של יותר מפעם/ יום בשבוע.

תוצאות המחקר מראות שלא נמצאו הבדלים ברגישות לאינסולין בין ספורטאים צעירים בהשוואה לספורטאים מבוגרים; כך גם בין נבדקים בעלי משקל תקין בהשוואה לנבדקים מבוגרים בעלי משקל תקין וגם בין צעירים שמנים בהשוואה למבוגרים שמנים. המסקנה הנובעת מכך היא שפרמטר הגיל אינו משפיע על רגישות לאינסולין. לעומת זאת, בקרב ספורטאים, הרגישות לאינסולין היתה הגבוהה ביותר. כמו כן, בקרב משתתפים בעלי משקל תקין, אפילו שאינם פעילים גופנית, הרגישות לאינסולין היתה גבוהה יותר בהשוואה למשתתפים השמנים.

לכן, ברור כי קיימת התאמה חיובית בין משקל גוף תקין ועיסוק בספורט לבין רגישות לאינסולין. עמידות לאינסולין אינה תוצאה של הודקנות אלא תוצאה של חוסר פעילות גופנית והשמנה. האמונה שבה אוחז חלק גדול מאוכלוסיית המבוגרים, ולמרבית הצער גם חלק מהרופאים, כי מחלת הסוכרת היא תוצאה בלתי נמנעת של התקדמות בגיל היא שגויה. ניתן למנוע התפתחות עמידות לאינסולין וכן התפתחות של מחלת סוכרת מסוג 2 גם בגיל מבוגר על ידי פעילות גופנית קבועה ושמירה על משקל גוף תקין.

השמנה כרוכה בסיכון מוגבר להתפתחות סוכרת

מאמר חדש שהתפרסם בגליון ספטמבר 2009 של כתב העת הרפואי *Annals of Family Medicine*² מדגים כי הסובלים מהשמנת יתר הם בקבוצת סיכון גבוה להימצאות סוכרת שטרם אובחנה. במחקר סקרתי שמרני לזיהוי סוכרת מסוג 2 נכללו 49,229 מטופלים, בין הגילאים 45-75, אשר הגיעו לטיפולים שגרתיים ב-11 מרפאות משפחה בהולנד.

השלב הראשון של הסקרירה כלל זיהוי ורישום מטופלים הנמצאים בסיכון גבוה להתפתחות סוכרת, קרי, מטופלים שקיים אצלם גורם סיכון אחד לפחות מתוך גורמי הסיכון הבאים: היסטוריה משפחתית של סוכרת, יתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית, פרפור פרוזודורים, שבץ מוחי, מחלת כלי דם, עודף שומנים בדם, השמנת יתר או סוכרת הרינונית.

סך הכל אותרו 3,724 מטופלים שזוהו כנמצאים בסיכון גבוה והללו הופנו למדידות סוכרת. ריכוז הסוכר בדם נמדד בצום על ידי דיקור קצה האצבע. אם התוצאה נמצאה גבוהה מ-110, הבדיקה בוצעה שוב ביום אחר. אם בשתי הבדיקות נמצא ריכוז סוכר גבוה מ-110 ולפחות בדיקה אחת הראתה תוצאה

הגבוהה מ-126, נערכה בדיקת ריכוז סוכר בצום בדם ורידי.

במקביל, נבדקו בצורה זהה 465 חולים אקראיים שהוגדרו כבעלי סיכון נמוך והיוו את קבוצת הביקורת. שיעור ההיענות לסקר היה 90 אחוז ו-86 אחוז, בהתאמה.

בסופו של התהליך אובחנו בקרב המטופלים מהקבוצה בסיכון גבוה סך של 101 מקרי סוכרת (2.7 אחוזים). לעומת זאת, שיעור נמוך באופן מובהק של שני מקרי סוכרת בלבד (0.4 אחוז) התגלה בקבוצת המטופלים מהקבוצה בסיכון נמוך.

בניתוח סטטיסטי של התוצאות, נמצא כי גורם הסיכון המנבא סוכרת בצורה החזקה ביותר הוא השמנת יתר (73 מתוך 101 מקרי הסוכרת שאובחנו). שיעור אבחוני מחלת הסוכרת באנשים הלוקים בהשמנת יתר היה גבוה פי 3.2 מאשר שיעור האבחון באנשים רזים.

מסקנות מחקר זה מתאימות לתהליך הפיזיולוגי הידוע של התפתחות סוכרת, לפיו עלייה במשקל מגדילה את מצבורי השומן בגוף וכתוצאה מכך נדרש יותר ויותר אינסולין כדי להעביר את הגלוקוז ממחזור הדם אל מאגרי השומן. השמנה כרונית מתמשכת מביאה באופן הדרגתי לעמידות לאינסולין ולהתפתחות מחלת הסוכרת.

חולים בהשמנת יתר חולנית ומחלת הסוכרת לכודים במעגל חותרב של החרפת מצבם

תזונה לקויה והימנעות מאימוץ גופני קבוע סוללות מסלול בטוח להשמנה ומביאים להתפתחות סוכרת. עלייה במשקל היא גורם הסיכון המוביל להתפתחות סוכרת מסוג 2. קרוב ל-90 אחוז מהסוכרתיים מסוג 2 הם בעודף משקל ואילו הסיכון להתפתחות סוכרת מסוג 2 עולה פי 50 בחולים הסובלים מהשמנה חולנית.

סגנון החיים המערבי כולל צריכת מזון מהיר, מאכלים מעובדים ומשקאות ממותקים מחד והימנעות מפעילות גופנית מספקת מאידך. לפיכך, עולים ממדי ההשמנה באוכלוסייה.

להבדיל מאנשים הסובלים מעודף משקל, מצבם של אנשים חוליים בהשמנת יתר חולנית הוא חמור ומורכב. על פי ארגון הבריאות העולמי, 96 אחוז מהאנשים המוגדרים כסובלים מהשמנת יתר חולנית לא יצליחו לשמור על הפחיתה במשקל לאחר טיפול בדרמים שמרניות כמו דיאטה, פעילות גופנית ותרופות. חולים אלה יעלו במשקלם חזרה ואף יותר מכך. אחת הסיבות האפשריות למלכוד מעגלי זה היא ריכוזו בדם של ההורמון גרלין, האחראי על העלאה והגברת הרגשת התיאבון. נמצא שייצורו וריכוזו של גרלין עולה באנשים המבצעים דיאטת הרזיה ומורידים ממשקלם, זאת על מנת לאותת לאדם המרזה לאכול. קיימת אף סברה שההורמון התפתח אבולוציונית על מנת למנוע, הישרדותית, איבוד משקל גוף דרך הגברת תחושת התיאבון³.

פונדוס הקיבה אחראי על ייצור ההורמון גרלין. לקראת ארוחות ובמצבי רעב עולה רמת ההורמון גרלין ואיתו מוגבר התיאבון במיוחד במצבי דיאטה⁴⁻⁵. אנשים שמנים במשטר דיאטה סובלים מרעב ומתיאבון מוגבר ובסופו של דבר כושלים במאמצי הדיאטה ומשמינים עוד.

בנוסף, השמנת יתר חולנית, המאופיינת בעודף של עשרות רבות של קילוגרמים, יוצרת ומלווה במחלות נוספות רבות מלבד הסוכרת, כמו יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, תשניק נשימה בשינה, סרטן, מחלות לב, אי פוריות, בעיות אורתופדיות ועוד. מחלות נלוות אלו מצמצמות את יכולתם של החולים בהשמנת יתר חולנית להתמודד עם מצבם ולעסוק בפעילות גופנית באופן סדיר. כך נוצר מעגל הולך ומתרחב של השמנת יתר ומחלות נלוות, המחריפות ומאיצות אלו את אלו ומדרדרות את מצבו הגופני והנפשי של החולה.

ניתוחים בריאטריים כמו ניתוח שרול קיבה, ניתוח מעקף קיבה וניתוח מעקף תריסריון, מפחיתים את ייצורו של ההורמון גרלין האחראי על תחושת הרעב ולפיכך תורמים לתחושת שובע ולירידה במשקל. המשמעות היא שניתן בעקבות הניתוח לרדת באופן ניכר במשקל מבלי לחוש תחושת רעב.

ניתוח בריאטרי הוא הפתרון היעיל לחולים בהשמנת יתר חולנית ולריפויים ממחלת הסוכרת

ניתוחים בריאטריים נמצאו יעילים יותר לטיפול בסוכרת מאשר תרופות.⁶ המלצת החברה האמריקאית לניתוחים בריאטריים ומטבולים היא לשקול ניתוחים בריאטריים כטיפול קו ראשון עבור חולים הסובלים מהשמנה חולנית וסוכרת.

ד"ר בוכוואלד ועמיתיו ביצעו סקירה מקיפה על ניתוחים בריאטריים ומטה-אנליזה של האפקטיביות שלהם.⁷ מסקירה זו, שכללה ניתוח סטטיסטי של 136 מאמרים מדעיים, עולה שהניתוחים הבריאטריים הם יעילים להרזיה בטוח קצר כמו גם בטוח הארוך. תוצאת לוואי של הניתוחים הללו היא הטבה ואף ריפוי מחלות נלוות להשמנה. כתוצאה מכך, מסתמנת מגמה בארצות הברית ובמזרח הרחוק להוריד את ערך ה-BMI המשמש כאינדיקציה לביצוע ניתוחי הרזיה, בעיקר כשמדובר בחולי סוכרת.

במחקר לעיל שבו בוצעה אנליזה תוצאות של 22,094 חולים שעברו ניתוחים בריאטריים עולה כי 84 אחוז מאלה שעברו ניתוח מעקף קיבה נרפאו לחלוטין מהסוכרת שממנה סבלו טרם הניתוח.⁷ רובם אף הפסיקו לחלוטין את הטיפול בתרופות או באינסולין. החוקרים סברו תחילה כי עצם היירידה במשקל היא זו שהביאה לריפוי הסוכרת. אולם, ממצאים חדשים מראים כי הניתוח הביא לשינויים הורמונליים ומטבוליים בנוף אשר גרמו לירידה ברמת הסוכר, לשיפור מצב מחלת הסוכרת ואף לריפוייה לחלוטין.

לאחר ניתוח מעקף קיבה נמצאה ירידה ברמת הורמון הרעב גרלין אשר הביאה לירידה בתיאבון ולהרזיה. בנוסף, נצפתה עלייה ברמתו של הורמון שובע, חלבון דמוי גלוקגון-1 (GLP-1) אשר גם היא תורמת לירידה בעמידות לאינסולין ולשיפור מצב מחלת הסוכרת. לאחרונה בוצעו בארצות הברית ניתוחי מעקף קיבה בחולים עם עורך משקל בלבד הסובלים מסוכרת אך אינם מוגדרים כשומנים חולנית. נמצא שכבר כחודש לאחר הניתוח חלה ירידה ברמת הגלוקוז בדם ושיפור במצב הסוכרת.

העיתון *Annals of Internal Medicine* פרסם לאחרונה סדרת מאמרים המקשרים ממצאים מדעיים לרפואה. במסגרת זו פורסם מאמר סקירה נרחב בנושא ניתוחים בריאטריים והשפעתם על סוכרת סוג 2.⁸

העורכים סקרו מאות מאמרים רלבנטיים שפורסמו בין השנים 1976 ל-2008. ממצאי הסקירה מלמדים שניתוחים בריאטריים מובילים לירידה משמעותית וארוכת טווח במשקל החולים. סטטיסטית, 30 אחוז מהחולים בהשמנת יתר סובלים גם מסוכרת סוג 2. רובם, 84-98 אחוז לאחר ניתוחי מעקף ו-48-68 אחוז לאחר ניתוחים רסטורטיביים, מחלימים ממחלת הסוכרת לאחר הניתוח. הבקרה על רמות סוכר בדם משתפרת אצלם, בחלקה עקב ירידה ביכולת לצרוך קלוריות ובחלקה עקב שינויים נלווים ברמות הורמוני מערכת העיכול אשר מתווכים את פעולת ה-Enteroinular Axis.⁸ שינויים אחרונים אלה מגבירים את הפרשת האינסולין ואת הרגישות אליו ונמצאו קשורים לפעולת ההורמונים גרלין, GLP-1 ו-GIP. ניתוחים בריאטריים משנים רמתם של הורמונים אלה ומביאים הן להגברה בהפרשת אינסולין והן להגברת הרגישות לאינסולין.

ממצאים מפורטים לגבי הצלחת ניתוחים בריאטריים בריפוי סוכרת

ניתוח שרוול קיבה – ד"ר ראול רונזטל, מנתח בריאטרי ידוע מפלורידה, פרסם לאחרונה מאמר הבוחן את השפעת שרוול קיבה על ריפוי סוכרת.⁹ במחקרו נכללו 30 מנותחי שרוול קיבה סוכרתיים שנסקרו במהלך חצי שנה שלאחר הניתוח. ידוע היה ש-22 (73 אחוז) מתוכם נטלו טיפול כלשהו לסוכרת סוג 2 טרם הניתוח. כבר חודשיים לאחר הניתוח נצפתה החלמה מלאה ממחלת הסוכרת בקרב 27 אחוז מהמטופלים. כעבור חצי שנה הבריאו 63 אחוז מהם לחלוטין. רמות ההמוגלובין המסוכרר ירדו בחולים אלה מערך של 6.36 ל-6.02. כעבור חודשיים ולעורך של 5.92 כעבור חצי שנה. במקביל נצפתה ירידה בערכי BMI מ-46 ל-38 כעבור חודשיים ול-35 כעבור חצי שנה. ד"ר רונזטל מצא כי

אלה שסבלו מסוכרת פחות מחמש שנים ואלה שירדו יותר במשקל זכו לשיעור גדול יותר של נסיגת מחלת הסוכרת לאחר הניתוח.⁹

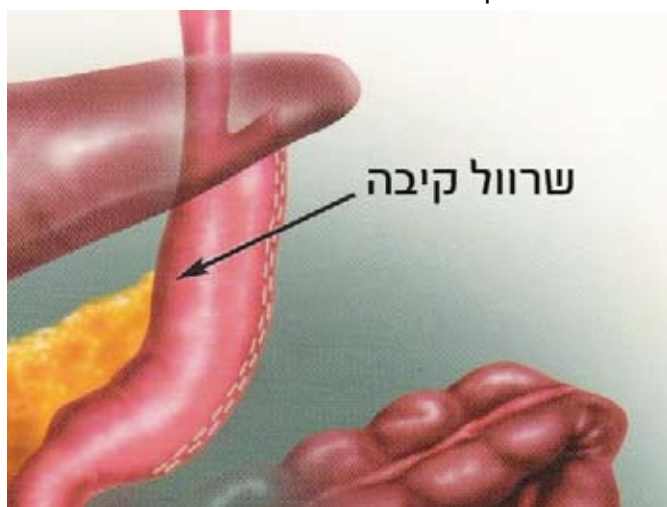
ניתוח הצרת קיבה באמצעות טבעת – על פי מחקר שהתפרסם בגיליון ינואר 2008 של העיתון הרפואי JAMA,¹⁰ התערבות ניתוחית במשקל יתר קיצוני היא הדרך הטובה ביותר להחלים מסוכרת מסוג 2. נתונים מדהימים נאספו מקבוצה של 60 מטופלים. מחציתם עברו ניתוח הצרת קיבה באמצעות טבעת ובמקביל טופלו בסוכרת באופן קונבנציונלי. מחציתם האחרת לא עברה ניתוח בריאטרי, אך הונחתה לבצע שינויים בהרגלי האכילה והחיים ובמקביל טופלו גם הם בסוכרת באופן קונבנציונלי. כל המטופלים שנבחרו למחקר סבלו מהשמנה עם ערכי BMI בין 30 ל-40 וכולם סבלו מסוכרת מסוג 2 שאובחנה בשנתיים האחרונות. תוצאות המחקר מראות כי 73 אחוז מהמטופלים שעברו ניתוח הצרת קיבה באמצעות טבעת החלימו ממחלת הסוכרת. כלומר, כל סימני המחלה נעלמו באותם חולים במהלך ולאחר שנתיים מיום הניתוח. בניגוד לכך, רק 13 אחוז מהמשתתפים אשר לא עברו ניתוח הצרת קיבה הראו סימנים של היעלמות המחלה. כך עולה שהסיכוי להירפא מסוכרת הוא גבוה פי 5.5 במטופלים שעברו ניתוח להצרת קיבה. בנוסף לכך, אותם מטופלים אשר עברו ניתוח להצרת קיבה ירדו במשקלם בצורה ניכרת, 20.7 אחוז ממשקל גופם, לעומת חולים אשר לא טופלו בניתוח ואשר ירדו רק 1.7 אחוז ממשקל גופם. זהו מחקר ייחודי עקב ההשוואה בין טיפול לביניים בטיפול באמצעים תרופתיים ותזונתיים. תוצאות המחקר תומכות בטענת של רופאים רבים הרואים בהליך ניתוחי בריאטרי צורך הכרחי לניצחון במלחמה בסוכרת.

ניתוח מעקף קיבה – חוקרים מן המכון הלוטרני על שם גונדרסן בלה קרוס, ויסקונסין שבארה"ב, מדווחים על אפקטיביות דרמטית של ניתוחים בריאטריים במלחמה בסוכרת מסוג 2.⁶ מתוצאות המחקר עולה כי בקרב המנותחים נצפתה ירידה במשקל מערך BMI ממוצע של 47.3 ל-30.9, כאשר קבוצת הביקורת נשארה על ערך BMI ממוצע של 44.9. כמו כן, במהלך שנה לאחר הניתוח ירד ערך ה-HbA1c ב-21 אחוז אצל קבוצת המנותחים, בעוד שבקבוצת המטופלים בתרופות בלבד, ערך ה-HbA1c, לא זו בלבד שלא ירד אלא עלה ב-11 אחוז. המחקר נערך במשך תקופה של שלוש שנים וכלל 53 חולים אשר סבלו במקביל להשמנת יתר גם מסוכרת מסוג 2 ועברו ניתוח מעקף קיבה. חולים אלה הושו לחולים אחרים דומים במשקל, במין ובגיל אשר טופלו ללא ניתוח באמצעים רפואיים המקובלים במלחמה בסוכרת כמו תרופות דרך הפה או אינסולין. הנתון המפתיע ביותר הוא כי 59 אחוז מבין הנבדקים אשר עברו ניתוח מעקף קיבה חוו גם נסיגה מלאה של מחלת הסוכרת. רמת הגלוקוז בדמם הגיעה לערכים תקינים והם אינם נוקקים יותר לטיפול תרופתי. החוקרים אף מצביעים על כך שחלק מהחולים אשר לא עברו ניתוחי הרזיה סבלו במהלך תקופת המעקב מהחמרה במצב הסוכרת שלהם, שהצריכה טיפול תרופתי חריף יותר.

בהתבסס על הממצאים הללו מציעים החוקרים לכלול את ניתוחי ההרזיה בסל הבריאות של ביטוחי חולים כאופציה לטיפול בחולי סוכרת מסוג 2. בשל עלותם הגבוהה יחסית של הניתוחים וכמו כן בגלל חוסר המודעות הציבורית בקרב חולי הסוכרת לתרומתם של ניתוחי ההרזיה לשיפור במצבם, זקוק הטיפול החדשני הזה למעמד רשמי של ממש, הן על ידי רופאים מטפלים והן על ידי חברות הביטוח על מנת לצבור תאוצה כאופציה טיפולית למלחמה בסוכרת מסוג 2.

ניתוח שרוול קיבה הוא חדשני, יעיל, מביא להרזיה דרמטית ומרפא סוכרת

בעשור האחרון, השימוש בטכניקה זעיר פולשנית (לפרוסקופיה) בניתוחים בריאטריים הוריד משמעותית את הסיכויים שלאחר הניתוח.¹¹ אחד הניתוחים הלפרוסקופיים החדשים לטיפול בהשמנת יתר הוא שרוול קיבה¹²⁻¹⁷. הניתוח מתבצע בלפרוסקופיה, באמצעות חתכים מזעריים בעור, כך שהתוצאה הקוסמטית המתקבלת היא יפה. מדובר בניתוח רסטורטיבי שבו מסיר המנתח כ-75 אחוז מנפח הקיבה ומקטין את נפחה לכ-50 סמ"ק. בניתוח נוצרת קיבה



יתר של סיבוכים ארוכי טווח.

מחקר שהתפרסם ב-2008 בעיתון Annals of Surgery בוחן את יעילות ניתוח שרוול קיבה מול הישגי ניתוח מעקף קיבה¹⁹. המחקר בוצע באופן פרוספקטיבי ונכללו בו 32 מטופלים הסובלים מהשמנת יתר חולנית ומתאימים לניתוח הרזיה. לאחר שהביעו הסכמתם, הם חולקו לשתי קבוצות באופן רנדומלי. 16 יועדו לניתוח שרוול קיבה ו-16 לניתוח מעקף קיבה. שני הניתוחים בוצעו באופן לפרוסקופי דרך חורים זעירים בדופן הבטן. המטופלים עברו ביקורות למעקב אחרי קצב הירידה במשקל ושיפור מחלות הרקע כעבור חודש, שלושה חודשים, חצי שנה ושנה לאחר הניתוח. התוצאות מראות ירידה ניכרת במשקל וכמסת הגוף - BMI, לאחר שני הניתוחים. אולם, ניתוח שרוול קיבה הביא לירידה גדולה יותר באופן מובהק במשקל העודף מאשר ניתוח מעקף קיבה, 55 אחוז לעומת 50 אחוז, כעבור חצי שנה, בהתאמה, ו-69.7 אחוז לעומת 60.5 אחוז כעבור שנה, בהתאמה¹⁹. רמות הורמון הרעב גרלין ירדו באופן משמעותי הן בצום והן לאחר ארוחה בעקבות ניתוח שרוול קיבה ובמקביל עלו רמות הורמון השובע PYY. התיאבון ירד לאחר שני הניתוחים, אולם לאחר ניתוח שרוול קיבה הושגה מידה גדולה יותר של תחושת שובע. מסקנות החוקרים, בראשותו של ד"ר קרמנקוס, מצביעות על כך שלאחר ניתוח שרוול קיבה מושגת ירידה גדולה יותר במשקל ותחושת שובע מוגברת יותר מאשר לאחר ניתוח מעקף קיבה.

המחקרים המוקדמים של ניתוח שרוול קיבה מתרכזים במטופלים עם השמנה קיצונית מאוד וגורמי סיכון רבים, שכן תחילת דרכו של הניתוח כשלב ראשון בדרך לניתוח נוסף כשלב שני.

ריגן ביצע ניתוח שרוול קיבה כשלב ראשון בחולים עם סופר-סופר-השמנת יתר חולנית (BMI מעל 60) והפחית את תנוני התחלואה והתמותה במקרים שנצרך לשלב שני²⁰.

אלמוגי ביצע ניתוח שרוול קיבה ב-21 חולים עם סופר-השמנת יתר חולנית (BMI מעל 50). נמצא שב-19 מהחולים נצפתה ירידה של 45.1 אחוז מעודף המשקל בתוך שנה. ה-BMI הממוצע של חולי היה 56 וידוע כי בחולים כה שמנים נמשכת הירידה במשקל לאורך שנתיים ואף שלוש שנים. אלמוגי הדגים העדר מוחלט של סיבוכים בסידרת הניתוחים שלו²¹.

ד"ר שאוור מסכם במאמר מ-2009 אנליזה של תוצאות שרוול קיבה על סמך עיבוד נתונים מתוך 36 מאמרים על שרוול קיבה שכללו 2,570 מטופלים²², מתוכם 13 סדרות של מנתחים עם BMI גבוה מאד וסיכון ניתוחי גבוה שעברו שימש ניתוח שרוול קיבה מלכתחילה כשלב ראשון לפני מעקף קיבה או מעקף תריסריון. הגיל הממוצע - 42, BMI ממוצע - 51.2, זמן המעקב - 3-60

חדשה בצורת צינור המשכי לזוהט, המבוסס על העקומה הקטנה של הקיבה (איור 1).

ניתוח שרוול קיבה, בניגוד לניתוחים בריאטריים אחרים, אינו משנה את שאר מערכת העיכול ולכן נמנעים הסיכונים לזלף, להצטרויות או לכיבים בנקודות ההשקה עם המעינים ולהשראת תת ספיגה במעי. כמו כן, כיוון שבניתוח שרוול קיבה לא מבוצע חיתוך דופן הבטן, נמנעים גם סיבוכים של זיהום החתכים ושל הופעת בקע בצלקת הניתוחית. הכאבים מופחתים באופן משמעותי בהשוואה לניתוחים פתוחים ונצפית חזרה מהירה לאורח חיים רגיל ולמעגל העבודה¹⁵⁻¹³. ניתוח שרוול קיבה נצפית ירידה של כ-60 אחוז ויותר מעודף המשקל¹³. ניתוח זה היווה בעבר שלב ניתוחי ראשון בחולים עם BMI מעל 50 ומחלות גלויות קשות. בשלב שני, תוכנן להתבצע ניתוח מעקף קיבה או ניתוח מעקף תריסריון, אך התוצאות הטובות של ניתוח שרוול קיבה הביאו לכך שמנתחים רבים לא הודקו כלל וכלל לשלב שני זה^{17,14,12}.

כאמור, הניתוח צבר תאוצה כאחת האלטרנטיבות הטובות לטיפול בהשמנת יתר ולריפוי מחלת הסוכרת^{14,9}. מחקרים מעידים כי בעקבות הניתוח יורדת באופן משמעותי רמתו של הורמון הרעב גרלין שמקורו בקיבה ובפונדוס⁵. החולים מעידים כבר ביום שלאחר הניתוח על תחושה חדשה של שובע. בנוסף, מוגבל נפח קיבתם לארוחות קטנות בלבד, מה שתורם לירידה ניכרת במשקל.

ניתוח שרוול קיבה, בדומה לשאר הניתוחים לטיפול בהשמנת יתר, משמש כלי טיפולי מהותי בהתמודדות עם בעית ההשמנה ובריפוי מחלת הסוכרת. באמצעותו אף ניתן להגביל את צריכת הקלוריות היומית ולהרגיל את המטופלים לתזונה נכונה ואורח חיים בריא. חולים שעברו ניתוח זה מסוגלים עדיין לאכול מגוון עשיר של מאכלים משום שנשמר הסוגר של הקיבה ומתאפשר תהליך עיכול רגיל. החולים מדווחים על שיפור משמעותי באיכות החיים לאחר הניתוח וכן ריפוי מלא או שיפור משמעותי במחלות הגלויות הנספחות.

ניתוח שרוול קיבה יעיל יותר מניתוחים בריאטריים אחרים והוא אפקטיבי יותר מאשר ניתוח הטבעת המסורתי - כך עולה ממחקר בלגי שפורסם ב-2006 על ידי ד"ר הימפנס, ד"ר דאפרי וד"ר קאדייה¹⁸. המחקר השווה בין ניתוחי הצרת קיבה בטבעת לבין ניתוחי שרוול קיבה ומממצאיו עולה כי ניתוח השרוול עדיף משום שהוא מצליח להפחית באופן משמעותי את התיאבון ובנוסף על כך יש לו שיעור נמוך יותר של סיבוכים וניתוחים חוזרים.

המחקר נערך בהשתתפות 80 חולים שנותחו במהלך שנה אחת. המעקב אחריהם ארך שלוש שנים לפחות. מחצית מהמטופלים עברו ניתוח של הצרת קיבה בטבעת והמטופלים האחרים עברו ניתוח שרוול קיבה לפרוסקפי. שלוש שנים לאחר הניתוח חזרו החוקרים אל המנתחים כדי לבדוק מה עלה בגורלם. מנתחי הצרת הקיבה השילו בממוצע 17 ק"ג (48 אחוז מעודף המשקל), בעוד שמנתחי השרוול איבדו 29.5 ק"ג ממשקלם (66 אחוז מעודף המשקל). בתחושת הרעב של שתי הקבוצות היו הבדלים ניכרים: שיעור נמוך של 2.9 אחוזים מקרב מנתחי הטבעת ציינו כי תחושת הרעב שלהם הופחתה, בעוד שכמעט מחצית, 46.7 אחוז, מנתחי השרוול דיווחו על הפחתה משמעותית בתחושת הרעב. נוסף על כך איבדו 23.3 אחוז מנתחי השרוול את הכמיהה למאכלים מתוקים, בהשוואה לשיעור זניח כמעט של 2.9 אחוזים בקרב אלה שעברו ניתוח הצרת קיבה בטבעת. הסיבוכים ארוכי הטווח, כעבור שלוש שנים, שנצפו בניתוחי הצרת הקיבה היו כאבים באזור הכתפיים - 8.5 אחוזים, הקאות תכופות - 28.5 אחוז, צורת אכילה לא נכונה - 48.5 אחוז, כיב קיבה - 2.8 אחוזים, הרחבת כיס הקיבה - 5.7 אחוזים, רפלוקס - 20.5 אחוז, וחוסר יעילות הניתוח - חמישה אחוזים. לעומת זאת, בניתוחי השרוול נצפו הרבה פחות סיבוכים מאוחרים: הקאות תכופות - 16.6 אחוז, צורת אכילה לא נכונה - 26.6 אחוז, חוסר בוויטמינים ובמינרלים - עשרה אחוזים, רפלוקס - 3.1 אחוז וחוסר יעילות הניתוח - חמישה אחוזים. גם בשיעור הניתוחים החוזרים נרשם יתרון מובהק לניתוח השרוול - חמישה אחוזים בלבד לעומת 17.5 אחוז בניתוחי הצרת קיבה בטבעת. החוקרים קובעים בפרק המסקנות באופן חד משמעי כי ניתוח שרוול קיבה עדיף על פני הצרת קיבה הן בתוצאותיה והן בשיעור הנמוך

טבלה 1. שיעור המחלות הנלוות להשמנת יתר בקרב מנותחי שרול קיבה במלבי

מחלה נלווית להשמנת יתר	מספר החולים	שכיחות	סוכרת
105	28%	יתר לחץ דם	147
39.2%	היפירליפידמיה	186	49.6%
תשניק נשימה בשינה	92	24.5%	כאב גב תחתון
202	53.9%	כאבי ברכיים	142
37.9%	מחלת לב	14	3.7%

טבלה 2. ריפוי או הטבה במחלות הנלוות לאחר ניתוח שרול קיבה במלבי

מחלה נלווית להשמנת יתר	החלמה מלאה		הטבה בסימפטומי המחלה		סה"כ החלמה או הטבה	
	מספר חולים	%	מספר חולים	%	מספר חולים	%
סוכרת	82	78.1%	19	18.1%	101	96.2%
יתר לחץ דם	90	61.2%	50	34%	140	95.2%
היפירליפידמיה	138	74.2%	27	14.5%	165	88.7%
תשניק נשימה בשינה	73	79.3%	9	9.8%	82	89.1%
כאב גב תחתון	168	83.2%	17	8.4%	185	91.6%
כאבי ברכיים	110	77.4%	17	12%	127	89.4%
מחלת לב	7	50%	2	14.3%	9	64.3%

חודשים, הירידה הממוצעת בעודף המשקל - 55 אחוז, תמותה ניתוחית - 0.19 אחוז, שיעור הסיבוכים - 0-23.8 אחוז ונמצא מופחת - 0-15.3 אחוז בסדרות שמנו מעל 100 מנותחים.

משנת 2006 עיקר הסדרות מתארות את ניתוח שרול קיבה כניתוח בריאטרי העומד בזכות עצמו ורק מקצת מהחולים נזקקו לניתוח נוסף בשל ירידה בלתי מספקת במשקל.

סקירה תוצאות ניתוחי שרול קיבה במלבי

מלב"י הוא מרכז רפואי רב תחומי לטיפול בהשמנת יתר מבית אסיא מדיקל, בבית חולים אסותא בתל אביב. בין השנים 2006-2009 נערכו במרכז 445 ניתוחים בריאטריים לפי החלוקה הבאה: ניתוחי שרול קיבה - 375 (84 אחוז), ניתוחי הצרת קיבה בטבעת - 34 (שמונה אחוזים), ניתוחי מעקף קיבה - 36 (שמונה אחוזים).

בקרב מנותחי שרול קיבה היו 250 נשים (67 אחוז) ו-125 גברים (33 אחוז). גילם הממוצע היה 41 שנה (14-71), משקלם הממוצע היה 122 ק"ג (83-202) וה-BMI הממוצע היה 43 (35-63). תחלואה מוקדמת התרחשה בתשעה חולים (2.4 אחוזים) אשר חוו 11 (2.9 אחוזים) סיבוכים: 4 מקרי דלף (אחוז אחד), 1 דימום (0.27 אחוז), 1 אירוע מונטרי, 1 דלקת בכיס המרה, 1 דלקת תוספתן, 1 דלקת ריאות, 1 המטומה תוך בטנית, 1 הקאות חוזרות. בנוסף, נצפתה תחלואה מאוחרת אצל שני חולים, באחד התנקבות הקיבה חודשיים לאחר ניתוח ובשני התפתחות אבסס תוך בטני ארבעה חודשים לאחר ניתוח. חמישה מטופלים נזקקו לניתוח מעקף קיבה לאחר ניתוח שרול קיבה שעברו, שניים בשל הקאות ממושכות ושלושה בשל ירידה בלתי מספקת במשקלם.

הירידה הממוצעת בעודף המשקל לאחר ניתוח שרול קיבה היתה 72 אחוז כעבור שנה, 67 אחוז כעבור שנתיים ו-60 אחוז כעבור שלוש שנים. מטופלים רבים סבלו במקביל להשמנה החולנית ממחלות נלוות נוספות (שיעור המחלות הנלוות להשמנת יתר, לפני ניתוח שרול קיבה, מתואר בטבלה מס' 1). החלמה ממחלת הסוכרת לאחר הניתוח נצפתה בקרב 78.1 אחוז מהמנותחים. בנוסף, נצפה ריפוי של מחלות נלוות נוספות (טבלה מס' 2).

לסיכום תוצאות ניתוחי שרול קיבה במלבי"י ניתן לומר שניתוח זה הוכח כניתוח בטוח ויעיל לטיפול בהשמנה חולנית. ב-375 המנותחים נצפתה ירידה ממוצעת בעודף המשקל של 72 אחוז, 67 אחוז ו-60 אחוז כעבור שנה, שנתיים ושלוש שנים, בהתאמה. מעקב במהלך שלוש שנים לאחר הניתוח מראה שמרב המחלות הנלוות נעלמות או נצפית הטבה ניכרת בסימפטומים שלהן.

על פי הניסיון המצטבר, יש לבחור מנתחים בריאטריים מנוסים ומרכזי טיפול המעניקים תמיכה רב תחומית. יש לבחור בקפידה את החולים המתאימים לניתוח זה על פי קריטריונים של מידת השמנה, הרגלי תזונה, דפוס אישיות, אפשרות למחלה פסיכיאטרית, מחלות מטבוליות ותנועתיות הנושט. לאחר הניתוח, יש להיעזר בצוות רב תחומי אשר יסייע לחינך להרגלי אכילה נכונים, חינך לפעילות ספורטיבית ומעקב אחרי מצבו הגופני והנפשי של החולה.

ניתוחים בריאטריים מביאים להארכת תוחלת החיים ולשיפור איכות החיים של חולים בהשמנת יתר חולנית

מחקרים מוכיחים שלניתוחים הבריאטריים השפעה חיובית מרשימה על איכות החיים ועל אורכם. מאז החלה הרפואה להציע לבעלי עודף משקל קיצוני את הניתוחים הבריאטריים, הייתה תועלתם ברורה ומוכחת מעבר לכל ספק: הורדת משקל והרבה. בשנתיים שלאחר הניתוח משילים המטופלים 50-70 אחוז מהמשקל העודף שלהם. יתר על כן, מתברר כי לניתוחים הבריאטריים יתרון משמעותי נוסף והוא הארכת תוחלת החיים.

מחקרים מדעיים שפורסמו ב-2007 בכתב העת הרפואי של ניו אינגלנד²³⁻²⁵ וכללו כ-20 אלף נבדקים בעלי משקל עודף בארצות הברית ובשבדיה מראים כי בקרב בעלי מדד מסת גוף (BMI) של 40 או יותר שעברו ניתוח הרידה, הסיכויים למות מסוכרת מסוג 2, ממחלת לב ומסרטן ירדו ב-30-40 אחוז במהלך עשר השנים שלאחר הניתוח. המחקר האמריקאי, שנערך על ידי קבוצת רופאים מאוניברסיטת יוטה בארצות הברית, בראשותו של פרופסור טד אדמס²³, מצביע על כך שאנשים שעברו ניתוח מעקף קיבה בשל השמנת יתר חולנית נהנים מירידה דרמטית בסיכון לתמותה עקב מחלת לב, סוכרת וסרטן. במחקר זה התבצע מעקב במשך 14 שנה אחרי 15,850 חולים בהשמנת יתר קיצונית. 84 אחוז מהמשתתפים במחקר היו נשים. מחציתם (BMI ממוצע התחלתי - 45.3) עברו ניתוח מעקף קיבה ומחציתם (BMI ממוצע התחלתי - 46.7) לא נותחו ושימשו כקבוצת ביקורת להשוואה. בקבוצת החולים שעברו ניתוח בריאטרי נצפתה ירידה של 56 אחוז בתמותה ממחלת לב לעומת קבוצת הביקורת. בקבוצת המנותחים נצפתה גם ירידה של 60 אחוז בתמותה מסרטן וירידה של 92 אחוז בתמותה מסוכרת. באופן מפתיע עלה שיעור התמותה מתאונות והתאבדויות ב-58 אחוז בקרב המנותחים, מה שמצביע על כך שלאחר ניתוח בריאטרי נדרשת תמיכה רבה בקרב כלל המנותחים ועל אחת כמה וכמה בקרב אלה שנמצאו סובלים מדיכאון או מחרדה עוד בטרם הניתוח.

שיעורי התמותה הכללית ירדו משמעותית בקבוצת המנותחים וזאת משום שלאחר הניתוח ובמקביל לירידה במשקל נרפאו רובם מהמחלות הנלוות להשמנה. כך, 96 אחוז מהמנותחים דיווחו שבעיות הבריאות שהיו להם לפני הניתוח כגון סוכרת מסוג 2 ותנגודת לאינסולין, לחץ דם גבוה, תשניק נשימה בשינה, דיכאון וכולסטרול גבוה, השתפרו לאחר הניתוח במידה ניכרת או נעלמו כליל. רוב המנותחים חדלו לטויל תרופות קבועות לטיפול במצבים הללו. כלומר, לא זו בלבד שהניתוח הבריאטרי מסייע לסובלים מעודף משקל לחיות זמן רב יותר, הוא אף מאפשר להם לחיות טוב יותר. המחקר אשר בוצע בשבדיה²⁴ מצביע אף הוא על ירידה בשיעור התמותה לאחר ניתוחים בריאטריים, בכללם ניתוח הטבעת השבדית.

מחקר אשר נערך באוסטרליה ונתוניו התפרסמו ב-2007 קובע כי בקרב קבוצת מטופלים אשר עברו ניתוח טבעת הצרת קיבה, נצפתה ירידה של 72 אחוז בשיעור התמותה לעומת נבדקים שסבלו מהשמנה ולא טופלו²⁶. המחקר סקר קבוצה של נבדקים בגילאי 70-37 אשר מסת הגוף שלהם גבוהה מ-35. במחקר כללו 966 מטופלים אשר עברו ניתוח טבעת (גיל ממוצע 47, BMI ממוצע 45)

- אין תלות בהיענות המטופל ואין צורך בכוונן. הניתוח יוצר מצב קבוע, בניגוד לניתוח טבעת שבו יש צורך בכוונן הטבעת לאחר הניתוח.
 - החולים נהנים מיכולת לאכול מגוון מזונות משום שנשמר השוער של הקיבה.
 - יש ירידה בהפרשת חומצה בקיבה ולפיכך יורדים שיעורי כיב פפטי והחזר קיבתי ושטי.
 - הכאבים לאחר ניתוח מופחתים בכמה סדרי גודל בהשוואה לניתוח פתוח.
 - שיעור זיהומי חתכי הניתוח הוא נמוך ביותר.
 - שיעור הופעת בקע בצלקת הוא נמוך ביותר.
 - זמן האשפוז קצר והחזרה לשגרת העבודה מהירה.
 - הירידה במשקל טובה ויעילה.
 - מושג שיפור בסימפטומים של המחלות הנלוות ואף החלמה מלאה.
 - מושג שיפור באיכות החיים ובתוחלת החיים.
 - עם הירידה במשקל משתפרים סיכויי נשים בגיל הפריורן להרות (כבר לאחר שנה מזמן הניתוח).
- למרות ההוכחות החתוכות שהטיפול המיטבי בהשמנת יתר קיצונית הוא ניתוח בריאטרי, עדיין נרדעים מרבית החולים מניתוח. לא כל רופאי המשפחה מאמינים ביתרונות הניתוח וקופות החולים והביטוחים הפרטיים מערימים קשיים בהשגת אישורים ומימון. בנוסף, למרות שהספרות הרפואית מוכיחה שהתפתחות השמנת יתר חולנית היא בעלת מרכיבים גנטיים וסכימטיים דומיננטיים, הדעה הרווחת עדיין בקרב האוכלוסייה היא שאדם המגיע להשמנה קיצונית הוא האדם בכך ושדיאטה ופעילות גופנית הן התשובה להשמנה. אמונה זו גורמת לכך שרבים מהסובלים מהשמנת יתר קיצונית כלל אינם מודעים ליתרונות הניתוחים הבריאטריים. במקביל, רופאי המשפחה עדיין מהססים להציע לחולים אפשרות טיפולית זו.

ד"ר אסנת רזיאל, כירורגית, מומחית בניתוחי הרזיה, מנהלת רפואית של מלב", המרכז לטיפול בהשמנת יתר, קבוצת אסיה מדיקל, אסותא, תל אביב

1,119-2 נבדקים קבוצת ביקורת אשר לא קיבלו טיפול (גיל ממוצע 55, BMI ממוצע 38). בקבוצת המנותחים נצפו בתקופת המעקב (מהלך 12 שנים) ארבעה מקרי מוות בלבד (שני מקרי סרטן, מחלת לב והתאבדות). לעומת זאת, בקבוצת הביקורת נצפה מספר מדהים של 225 מקרי מוות ממגוון רחב של מחלות. אחרי נטרול השפעתם של נתונים סטטיסטיים היכולים להשפיע על תוצאות המחקר כגון גיל, תקופת המעקב, מין ומסת BMI, נמצא שהסכנה לתמותה מופחתת עד 72 אחוז בקרב המטופלים שעברו ניתוח בריאטרי. תוצאות המחקר חשובות עד מאוד, שכן הן מוכיחות כי אנשים בעלי עודף משקל קיצוני, אשר נמצאים כמובן בקבוצת סיכון גבוה להתפתחות מחלות אופייניות להשמנה וכן לתמותה מוקדמת, יכולים להביא ולהאריך את תוחלת החיים שלהם באמצעות ניתוח פשוט. התוצאות הללו מקבילות לנתונים אשר נאספו ממחקרים דומים, המצביעים אף הם על מגמה דומה של הפחתת תמותה, בשיעורים שבין 30 אחוז ל-89 אחוז בקרב שגמים שעברו ניתוח בריאטרי. מסביר ד"ר פול אוברייאן ממרכז המחקר מונאש שבאוניברסיטת מלבורן: "התוצאה המפתיעה של המחקר מוכיחה כי יש אפשרות ליהנות מהפחתת הסיכונים הכרוכים במשקל עודף באמצעות ניתוחים בריאטריים פשוטים"²⁶.

- לסיכום, יתרונות ניתוח שרוול קיבה הם רבים וכוללים:
- הניתוח רסטורטיבי - מגביל את נפח הקיבה, מבלי לשנות מאומה בשאר מרכיבי מערכת העיכול.
- אין השקות בין קיבה למעי ולפיכך יורד שיעור הדלף בהשוואה לניתוח מעקף קיבה.
- הניתוח מבוצע באופן לפרוסקופי ומותיר צלקות מזעריות ותוצאה קוסמטית טובה.
- בעקבות הניתוח יורדת רמת הורמון הרעב גרלין והמנותחים חשים תחושת שובע כבר ביום שאחרי הניתוח.
- העדר גופים זרים (טבעת) מונע סיכונים האופייניים לטבעת (החלקה, חרירה לקיבה, ניתוק/ היפרך) המחייבים ניתוח חוזר.
- שיעור ניתוחים חוזרים לאחר פרוצדורת שרוול קיבה הוא נמוך.

- Amati F, Dubé JJ, Coen PM, Stefanovic-Racic M, Toledo FGS and Goodpaster BH. Physical Inactivity and Obesity Underlie the Insulin Resistance of Aging. *Diabetes Care* 2009, 32:1547-1549.
- Woolhuis EPK, de Grauw WJC, van Gerwen WHEM, van den Hoogen HJM, van de Lisdonk EH, Metsemakers JFM, van Weel C. Yield of Opportunistic Targeted Screening for Type 2 Diabetes in Primary Care: The Diabscreen Study. *Ann Fam Med* 2009; 7:422-430.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002, 346: 1623-30.
- Cohen R, Uzzan B, Bihan H, Khochtal I, Reach G, Catheline JM. Ghrelin Levels and Sleeve Gastrectomy in Super-Super-Obesity. *Obesity Surgery* 2005, 15:1501-1502.
- Langer FB, Hoda MAR; Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, Schindler K, Luger A, Ludvik B, Prager G. Sleeve Gastrectomy and Gastric Banding: Effects on Plasma Ghrelin Levels. *Obesity Surgery* 2005, 15: 1024-1029.
- Mumme DE, Mathiason MA, Kallies KJ, Kothari SN. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on hemoglobin A1c levels in diabetic patients: a matched-cohort analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2009, 5:4-10.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2004, 292:1724-1737.
- Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative Review: Effect of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2009, 150:94-103.
- Raul Rosenthal R, Li X, Samuel S, Pedro Martinez P, Zheng C. Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis* 2009, 5:429-434.
- Dixon JB, O'Brien PE; Playfair J, et al. Adjustable Gastric Banding and Conventional Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008, 299(3):316-323.
- Frezza EE, Reddy S, Gee LL, Wachtel MS. Complications after Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity. *Obesity Surgery* 2009, 19:684-687.
- Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Multi-purpose Bariatric Operation. *Obesity Surgery* 2005, 15:1124-1128.
- Nocca D, Krawczykowsky D, Bomans B, Noël P, Millat B, Gagner M, Monnier L, Fabre JM. A Prospective Multicenter Study of 163 Sleeve Gastrectomies: Results at 1

- and 2 Years. *Obesity Surgery* 2008, 18:560-565.
- Mervyn Deitel, Ross D. Crosby and Michel Gagner. The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25-27, 2007. *Obesity Surgery* 2008, 18:487-496.
- Akkary E, Duffy A, Bell R. Deciphering the Sleeve: Technique, Indications, Efficacy and Safety of Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery* 2008, 18:1323-1329.
- Bernante P, Foletto M, Busetto L, Pomerri F, Pesenti FF, Pelizzo MR, Nitti D. Feasibility of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as a Revision Procedure for Prior Laparoscopic Gastric Banding. *Obesity Surgery* 2006, 16:1327-1330.
- Magnol P, Chosidow D, Marmuse JP. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy as an Initial Bariatric Operation for High-Risk Patients: Initial Results in 10 Patients. *Obesity Surgery* 2005, 15: 1030-1033.
- Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A Prospective Randomized Study Between Laparoscopic Gastric Banding and Laparoscopic Isolated Sleeve Gastrectomy: Results after 1 and 3 Years. *Obesity Surgery* 2006, 16: 1450-1456.
- Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight Loss, Appetite Suppression, and Changes in Fasting and Postprandial Ghrelin and Peptide-Y Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: A Prospective, Double Blind Study. *Annals of Surgery* 2008, 247(3): 401-407.
- Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obesity Surgery* 2003, 13: 861-4.
- Almogly G, Crookes PF and Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk superobese patient. *Obesity Surgery* 2004, 14: 492-7.
- Brethauer S, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009, 5: 469-475
- Adams TD, Gress RE, Smith SC et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2007, 357:753-61.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med* 2007, 357:741-52.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, Diabetes, and Cardiovascular Risk Factors 10 Years after Bariatric Surgery. *N Engl J Med* 2004, 351:2683-93.
- Peeters A, O'Brien PE, Laurie C, et al. Substantial Intentional Weight Loss and Mortality in the Severely Obese. *Annals of Surgery* 2007, 246(6):1028-1033.



הנחיות החברה האירופאית ליל"ד 2009 סקירה

על השינויים הבולטים בהערכה מחדש של
הנחיות החברה האירופאית ליל"ד, על פי
מסקנות מתוצאות מחקרים חדשים

פרופ' יאיר יודפת

בשנת 2007 פורסמו הנחיות החברות האירופאיות לקרדילוגיה ויל"ד לטיפול ביל"ד¹. במהלך השנתיים שחלפו מאז פורסמו תוצאות מחקרים חדשים שהגיעו את החברה האירופאית ליל"ד לפרסם הערכה מחדש של ההנחיות². חלק ניכר מהערכה מחודשת זאת מתייחס לחשיבות של גילוי מוקדם של פגיעה תת קלינית באיברי מטרה. בסקירה זאת אביא היבטים עיקריים מההערכה המחודשת ששולבו בתוך ההנחיות הקודמות ואו חיזקו את הנחיות 2007 או הבהירו נושאים שעדיין לא הגיעו לפתרונות מקובלים.

אילו בדיקות יש לבצע לגילוי נזק תת קליני באיברי מטרה בחולי יל"ד?

ההנחיות חוזרות על הצורך בבדיקות הרוטיניות של הערכת הפגיעה באיברי מטרה שכוללות, כידוע, בנוסף לכימיה של הדם ובדיקת שתן רגילה, גם שתן למיקרואלבומין, ביצוע אק"ג ואומדן הסינון הגלומרולרי (בנוסחת MDRD) שאינו מבוצע כיום במרבית המעבדות בישראל - בדיקות המדגישות את חשיבות המעקב גם תוך כדי הטיפול. משום מה, הם אינם מתייחסים לבדיקת קרקעית העיניים. התוספת היא המלצה לביצוע אקו-לב, בדיקת IMT (Intima media thickness) של עורק התרדמה ומהירות גל הדופק (PWV) הקרוטי-פמורלי לקביעת קשיחות הוותין (Aorta). ההמלצה מבוססת על זמינות בדיקות אלו במרבית המרכזים הרפואיים.

מהי השפעת הנזק התת קליני על הפרוגנוזה הקרדיוסקולרית?

השאלה היא האם הפרעה תת קלינית מעלה את החולה לקטגוריית הסיכון הגבוה - סיכון מוחלט של לפחות 20 אירועים קרדיוסקולריים במשך עשר שנים למאה חולים. להלן הממצאים לגבי הסיכון של הפגיעות השונות:

- LVH (על ידי אקו-לב) - עלייה בהיארעות קרדיוסקולרית מעל 20 אחוז בתוך עשר שנים בגברים ולא בנשים במחקר פרמינגהם³. היארעות קרדיוסקולרית של 24 אחוז לעומת עשרה אחוזים, ללא LVH במחקר CASE-J⁴.
- נזק וסקולרי על ידי IMT - מעל 20 אחוז אירועים קרדיוסקולריים גדולים



האם יש לטפל תרופתית באנשים עם ערכי לחץ דם תקינים-גבוהים (89-139/80-130 מ"מ כ"ס)?

מחברי הדו"ח מדגישים שאין כל הוכחה מחקרית ליעילות הטיפול התרופתי בחולים אלה ללא סוכרת או סיפור של מחלה קרדיוסקולרית, פרט לעיכוב התפתחות של יל"ד (ממצאי מחקר TROPHY¹⁴). אין גם כל תמיכה ראייתית ממחקרים פרוספקטיביים ליעילות הטיפול התרופתי במקרים אלה בחולי סוכרת. יש לשקול טיפול בערכים אלה בחולי סוכרת עם גגיעה תת קלינית באיברי מטרה (בעיקר מיקרו-מקוראלבומינוריה). הם מבססים את ההנחה השלילית בעיקר על תוצאות עיבודים של קבוצות משנה במחקר MICROHOPE¹⁵ ו-ADVANCE¹⁶ כאשר ערכי לחץ הדם הבסיסיים היו מעל 140 מ"מ כ"ס. הם אינם מוצאים גם צידוק לטיפול תרופתי בערכים אלה גם בחולים שסבלו מאירועים מוחיים, היות שבמחקר PROGRESS נמצא אמנם שהורדת לחץ הדם הורידה משמעותית את הסיכון לאירועים חוזרים, אלא שהורדה זאת היתה מערכים של 160 מ"מ כ"ס ומעלה¹⁷. חיוק לטענתם הם מביאים מהתוצאה השלילית של מחקר PROFESS (טיפול טלמיסרן לעומת אינו מיד לאחר אירוע מוחי איסכמי למשך 2.5 שנים, לא הוריד בצורה מובהקת את שיעור אירועי השבץ המוחי החוזרים, את האירועים הקרדיוסקולריים הגדולים או הופעת סוכרת חדשה)¹⁸. יתרה מכך, מחברי הדו"ח אינם מוצאים כל הוכחה מחקרית ליעילות טיפול תרופתי במחלת לב כלילית בערכי לחץ דם אלה או ללא יל"ד.

עד כמה יש להוריד את לחץ הדם?

מחברי הדו"ח מדגישים שקיימות ראיות מספיקות להמליץ על הורדת לחץ הדם מתחת ל-140/90 מ"מ כ"ס, ללא כל קשר למידת הסיכון הקרדיוסקולרי. אין ראיות מספיקות להנחיה זאת בחולי יל"ד קשישים. ההנחיה להורדת לחץ הדם מתחת ל-130 מ"מ כ"ס בחולי סוכרת וחולים עם סיכון קרדיוסקולרי גבוה נראית הגיונית אבל איננה מגובה בעקבות מחקרים היות שאין אף מחקר אקראי בחולי סוכרת שהראה יעילות בערכים אלה והתוצאות במחקרים עם חולים קרדיוסקולריים שניות במחלות. יש לחכות לתוצאות מחקר ACCORD שבו נבדקת השפעת הורדת לחץ הדם מתחת ל-140 לעומת הורדה מתחת ל-120 מ"מ כ"ס בחולי סוכרת מסוג 2¹⁹. ייתכן שהגבול להורדת לחץ הדם בחולי סוכרת יהיה מתחת ל-135 מ"מ כ"ס בהסתמך על תוצאות מחקר ADVANCE שבו נמצאה תועלת מהורדה לרמה זאת על האירועים המקור-מיקרו-סקולריים¹⁶. אין ראיות ודאיות לגבי כיוון לחץ הדם הנמוך ביותר שאליז יש לחתור בחולי יל"ד "רגילים", אבל מחברי הדו"ח מסתמכים על מספר עיבודי Post hoc (HOT, VALUE, INVEST, ONTARGET) ומציעים את הסף של 120/75 מ"מ כ"ס²⁰⁻²³. לגבי הופעת עקומת J, אמנם במחקר תצפית נמצא שכל כמה שמורידים את לחץ הדם (בערך עד 110/70 מ"מ כ"ס) באנשים ללא מחלה טרשתית כך יורד הסיכון הקרדיוסקולרי, אבל לעומת זאת, בחולים עם סיכון קרדיוסקולרי גבוה נראה שהסף של הורדת לחץ הדם הוא גבוה יותר אלא שרמתו אינה ברורה מתוצאות מחקרים שנועדו לבדוק זאת. לאור כל הנתונים, ההצעה היא להוריד את לחץ הדם בטווח של 130-139/80-85 מ"מ כ"ס.

באילו תרופות לטפל?

מחברי הדו"ח חוזרים על ההנחיות הקודמות שכל סוגי התרופות נגד יל"ד (חוסמי ביתא, דיורטיקה, ACEIs, CCBs ו-ARBs) יעילים באותה מידה להורדת לחץ הדם. קיימים הבדלים בין הסוגים השונים בהגנה על הסיכון הקרדיוסקולרי הכללי או על אירועים כמו אוטם שריר הלב, אבל אין כל שינוי בהנחיות 2007 שניתן להתחיל את הטיפול בכל אחת מתרופות אלו. ההתעקשות על מתן קרדיט דומה לחוסמי ביתא כמו לסוגי התרופות האחרים הפגיעה אותי היות שבמטה-אנליזה של תשעה מחקרים אקראיים ומבוקרים נמצא יחס הפוך בין הורדת מהירות הדופק לבין האירועים הקרדיוסקולריים²⁴. מחברי הדו"ח מסתמכים על תוצאות מטה-אנליזה שכללה 147 מחקרים אקראיים

בתוך עשר שנים באלה עם IMT בחמישון הרביעי והחמישי, לעומת עשרה אחוזים בחמישון הראשון ב-Cardiovascular Health Study⁵. ממצאים דומים במחקר ELSA⁶.

- קשיחות הוונן על ידי PWV - מעל 20 אחוז אירועים בתוך עשר שנים כאשר מהירות גל הדופק הקרוטי-פמורלי היתה בחמישון העליון לעומת עשרה אחוזים בחמישון הראשון והשני.
- מחלת עורקים היקפית ללא תסמינים (על ידי מדד קרסול-ברכיאל) - שיעור דומה של אירועים קרדיוסקולריים לממצאי PWV.
- תפקוד הכליות (קראטינין מעל 1.5 מ"ג/ד"ל או אומדן מופרע של הסינון הגלומרולרי) - שיעור דומה של אירועים קרדיוסקולריים לממצאי PWV. שיעור אירועים גבוה עוד יותר בשילוב אומדן סינון גלומרולרי מופרע עם LVH במחקר מיון.
- מיקוראלבומינוריה - שיעור גבוה מ-20 אחוז של מחלת לב איסכמית במשך עשר שנים לעומת חמישה אחוזים ללא מיקוראלבומינוריה. במחקר Gubbio האיטלקי, שיעור האירועים הקרדיוסקולריים היה גבוה מ-20 אחוז במשך עשר שנים רק באלה שהמיקוראלבומינוריה בעשירון הגבוה היה ביחד עם אומדן הסינון הגלומרולרי בעשירון התחתון.
- לחץ דם תקין-גבוה (89-139/80-130 מ"מ כ"ס) - תוצאות מנגודות.

האם השפעת הטיפול ביל"ד על הנוק התת קליני מתבטאת גם בהורדת הסיכון הקרדיוסקולרי?

הנחיות 2007 הדגישו שקיימת סבירות שהשינויים לטובה בנוק לאיברי המטרה על ידי הטיפול ישפיעו לטובה גם על ההיארעות הקרדיוסקולרית. סברה זאת היתה מבוססת בעיקר על תוצאות מחקר LIFE שבו נמצא שרגסיה של LVH, או של מסת החדר השמאלי, על ידי טיפול מבוסס לוסרן שהודגמה באקו-לב הביאה לידידה באירועים הקרדיוסקולריים, כולל תמותה פתאומית לעומת העדר רגסיה⁸. ממצאים ממחקר זה ואחרים הראו שהורדת כמות החלבון המופרשת בעקבות הטיפול התרופתי הביאה לידידה בשיעור האירועים הקרדיוסקולריים ולהחמרה פחותה בתפקודי הכליות לעומת טיפולים שלא השפיעו על הפרשת החלבון. בעיבודים נוספים ממחקר LIFE שפורסמו לאחר 2007, נמצאה השפעה חיובית של הטיפול נגד יל"ד על ממדי הפרוזדור השמאלי, הגיאומטריה של החדר השמאלי והסיכון הקרדיוסקולרי⁹⁻¹¹.

לעומת זאת, שינויים מזעריים שנמצאו ב-IMT במחקר ELSA, בעקבות טיפול נגד יל"ד, לא אפשרו להוציא מסקנות בגלל שוני גדול בממדי ה-IMT לפני תחילת המחקר, ודווקא הם היו חוזים טובים לפרוגנוזה הקרדיוסקולרית⁶. גם תוצאות העיבוד הכלייתי של מחקר ONTARGET היו בניגוד להנחה המקובלת שהורדת הפרשת החלבון מפחיתה את הסיכון הקרדיוסקולרי¹². במחקר זה, שכלל חולי יל"ד בסיכון גבוה, נמצאה אמנם הפרשת חלבון פחותה בחולים שטופלו בשילוב של ACEI (רמיפריל) עם ARB (טלמיסרן) לעומת החולים שטופלו בכל תרופה בנפרד, אלא שהדבר לא התבטא בהורדת האירועים הקרדיוסקולריים והיה הפוך לאומדן הסינון הגלומרולרי. המחקרים מדגישים שממצא זה אינו סותר את הקונצפט שהורדת הפרשת החלבון בשנת מהווה סמן להשפעה החיובית של הטיפול, היות שקיימים פירושים אחרים לממצאי ONTARGET, כמו העובדה שרק ארבעה אחוזים ממשתתפי המחקר סבלו מהפרעה בתפקודי הכליות בבסיס, כך שמספר האנשים שבהם חושבו נקודות הקצה היה נמוך ולכן הסיכוי למצוא אי ספיקת כליות כרונית היה קטן. המחקרים מצטטים את תוצאות מחקר ADVANCE בחולי סוכרת מסוג 2, שבו נמצא שערך הפרשת החלבון תוך כדי הטיפול התרופתי הראו קשר עצמאי עם האירועים הקרדיוסקולריים והכלייתיים, ללא כל קשר לערכי אומדן הסינון הגלומרולרי¹³. עלי לציין שה"תירוצים" של המחקרים אינם משכנעים ואוסף לזה את תוצאות ה-ABPM של חלק ממשתתפי המחקר (עדיין לא פורסמו), לפיהן מרבית המשתתפים לא סבלו מיל"ד לפי ממצאי הניטור.

הראתה נחיתות קטנה של חוסמי ביתא לעומת תרופות אחרות במניעת אירוע מוחי (17 אחוז לעומת 29 אחוז) אבל השפעה דומה לסוגי התרופות האחרות על מניעת אירועים כליליים ואי ספיקת הלב²⁵. מעקב בן 20 שנה במחקר UKPDS הבריטי לא הראה הבדל בין הטיפול באטנולול לבין הטיפול בקפטוריל בחולי סוכרת על נקודות הקצה הקרדיוסקולריות ואפילו נמצאה ירידה בתמותה הכללית לטובת האטנולול²⁶. הם מתייחסים בספקנות לתוצאות השליליות של הטיפול באטנולול על לחץ הדם המרכזי במחקר CAFÉ²⁷, מזכירים את ההשפעה המטבולית השלילית של חוסמי הביתא ואינם בטוחים שלהופעת סוכרת חדשה על ידי חוסמי ביתא ודירורטיקה יש משמעות פרוגנוסטית כמו נמצאה נחיתות של חוסמי הביתא במניעה או רגרסיה של LVH, IMT בעורקי התרדמה, בקשיחות הוותין ובעלייה של יחס קיר-חלל בעורקים הקטנים. הם מתרצים זאת בשימוש באטנולול ולא בחוסמי הביתא עם תכונות ואודילטוריות כמו קרבדילול ונביבולול. לכן, לא ברור לי מדוע ההתייחסות בהנחיות היא לכל חוסמי הביתא ללא הבדל בנייהם.

ההנחיות מדגישות שהורדת לחץ הדם היא החשובה ביותר ללא חשיבות על ידי אילו תרופות היא הושגה ושלכל סוג יש יתרונות וחסרונות ואין כל הצדקה לנוהג דרג סוג של תרופה כראשונה, שנייה וכו'. התרופה היחידה החדשה עד כה שהוכיחה את עצמה בניסויים קליניים היא המעכב הישיר של רנין – אליסקירן²⁸⁻³². במחקרים נמצא שאליסקירן כמונתרופיה מוריד את לחץ הדם (עם סבילות חיובית) והוא יעיל גם בשילוב עם תיאזידים, ACEIs, CCBs ו-ARBs. בשילוב עם ARB, הוא נמצא כמגן על פגיעה תת קלינית באיברי מטרה, על הפחתה בהפרשת חלבון בשתן ועל ירידה בריכוז ה-BNP באי ספיקת לב בהשוואה לטיפול ב-ARB בלבד. סוגים חדשים של תרופות נגד יל"ד נבדקים כעת בניסויים קליניים, ביניהם מעכבים סלקטיביים של קולטני האנדורלין (Darusentan) נמצא כיעיל ביל"ד עמיד לטיפול³³.

הטיפול בשילוב מינון קבוע של תרופות בטבליה אחת

ההנחיות הן לטובת שימוש בשילוב מינון קבוע של תרופות בשל השיפור שמוגש בהיענות. שימוש זה מומלץ לאחר שהטיפול בתרופה אחת אינו משיג את היעד, או בטיפול ראשוני כאשר יש חשיבות לאיזון מהיר של לחץ הדם בחולים עם סיכון גבוה, כולל חולי סוכרת. מוזכר מחקר ACCOMPLISH שבו שילוב קבוע בטבליה אחת של בנופרייל עם אמלודיפיין היה יעיל יותר הן בהורדת לחץ הדם והן בהורדת שיעור האירועים הקרדיוסקולריים לעומת שילוב של בנופרייל עם הידרוכלורתiazיד³⁴. הם מזהירים משילוב ACEI ו-ARB בחולים עם סיכון גבוה לאור ממצאי מחקר ONTARGET³⁵.

הטיפול בקשישים

חוסר הבהירות לגבי הטיפול ביל"ד בקשישים מעל גיל 80 התבהר עם פרסום תוצאות מחקר HYVET שבו טופלו קשישים עם יל"ד סיסטולי של 160 מ"מ"כ או יותר על ידי אינדאפאמיד לבד או בתוספת פרינדופרייל לעומת אינבו, כדי להורידו מתחת ל-150 מ"מ"כ³⁶. לחץ הדם ירד ממוצע של 161/84 מ"מ"כ ל-144/78 מ"מ"כ והביא לאחר מעקב של כשנתיים לירידה של 30 אחוז (על גבול המובהקות) באירועים המוחיים וליירידה מובהקת של 64 אחוז באי ספיקת לב ושל 21 אחוז באירועים קרדיוסקולריים גדולים ובתמותה הכללית. בעקבות ממצא זה ממליצים המהברים על טיפול ביל"ד גם בקשישים מאוד. עם כל זאת, מתייחסים המהברים לכמה עובדות במחקר זה, שאחת מהן מדגישה שהחולים היו ללא מחלה קרדיוסקולרית ובמצב תפקודי ונפשי תקינים. לא ברור האם ממצאים חיוביים אלה יימצאו נכונים גם בקשישים תשושים עם מחלות נוספות. בנוסף, לא ברור מה יהיו התוצאות ארוכות הטווח של המחקר הנוכחי היות שהוא הופסק לאחר 1.8 שנים לאור הממצאים. מכל מקום, הטיפול בקשישים יבוצע על בסיס אישי והורדת לחץ הדם צריכה להיעשות בהדרגה תוך פיקוח רפואי.

מידע נוסף על טיפול ביל"ד בקשישים הגיע ממטה-אנליזה פרוספקטיבית של מחקרים גדולים, שהראתה שאין כל הבדל בהטבה משויגים בהורדת לחץ הדם בין חולים מתחת או מעל גיל 65 ואין כל הבדל ביעילות ובתוצאות של סוגי הטיפול השונים נגד יל"ד בין צעירים או מבוגרים.

בהערכה מחדש של מחקרים קודמים שפורסמה ב-2009 הודגש שאף מחקר בקשישים לא כלל חולים בדרגה 1 של יל"ד (140-159 מ"מ"כ). יתרה מכך, בכל המחקרים המבוקרים-אינבו לא נמצאה ירידה בלחץ הדם מתחת ל-140 מ"מ"כ ובמחקר היחיד שבו הושוותה הורדת לחץ הדם מתחת או מעל 140 מ"מ"כ, לא נמצא כל הבדל פרוגנוסטי מובהק בין שתי הרמות (בגלל מיעוט משתתפים). הנחיות 2007 המליצו על תחילת טיפול נגד יל"ד בקשישים ועל ערכי המטרה באותם קריטריונים של צעירים יותר. בהערכה המחודשת של 2009, הם מציינים שאין עדיין ראיות חזקות שהנחיות אלו הן נכונות בקשישים.

היש חדש בנושא הטיפול בסטינים בחולי יל"ד?

המחברים מתייחסים לעיבוד נוסף של מחקר ASCOT שבו נמצא שהוספת סטטין לטיפול מבוסס אמלודיפיין ביל"ד הורידה יותר את נקודות הקצה הקרדיוסקולריות הראשוניות מאשר טיפול מבוסס אטנולול³⁵. הם מתייחסים לתוצאות מחקר JUPITER שהראו שהורדת רמת ה-LDL ב-50 אחוז בחולים עם רמה בסטית נמוכה מ-130 מ"ג/ד"ל, אבל עם ערכים גבוהים של hs-CRP, הורידה את שיעור האירועים הקרדיוסקולריים ב-44 אחוז³⁸. בהנחיות 2007 נכללה האפשרות לשקול הוספת סטטין בחולי יל"ד כאשר אומדן הסיכון הקרדיוסקולרי לעשר שנים הוא מעל 20 אחוז אלא שבגלל ממצאי JUPITER ניתן לשקול מתן סטטין כאשר קיימת עלייה ב-hs-CRP גם בסיכון קרדיוסקולרי מתון (כ-15 אחוז אירועים במשך עשר שנים).

מה ביחס למחלת לב כלילית ואי ספיקת הלב?

הערכה מחדש של כל המחקרים בטיפול ביל"ד בחולים כליליים לא תרמה לפתרון השאלה האם להורדת לחץ הדם מתחת ל-130 מ"מ"כ יש יתרון או חיסרון מבחינה פרוגנוסטית. למחברים נראה שיש להוריד את לחץ הדם לטווח של 139 עד 130 מ"מ"כ. המחברים מתייחסים לכישלון הטיפול באירבסטרטן להורדת שיעור אירועי אי ספיקת הלב בחולים עם תפקוד סיסטולי שמור (88 אחוז סבלו מיל"ד) במחקר I-PRESERVE³⁹. במחקר זה, שהיה מבוקר-אינבו ובו נכללו יותר מ-4,000 חולי אי ספיקת לב כרונית, לא נמצא כל הבדל בנקודות הקצה הראשוניות שכללו תמותה מכל סיבה או אשפוז מסיבה קרדיוסקולרית. לא נמצא גם הבדל בנקודת הקצה המשנית (כלל האירועים של אי ספיקת לב) וזאת למרות ירידה של 3.5/2.0 מ"מ"כ בלחץ הדם בזרוע האירבסטרטן. ממצאים שליליים אלה קשורים כנראה בתכנון המורכב של המחקר כאשר לפני המחקר טופלו כ-25 אחוז ב-ACEIs ולחץ הדם בבסיס היה 136/79 מ"מ"כ, דבר שמחזק את ההנחה שאין כל תועלת בהורדת לחץ הדם הסיסטולי מתחת ל-140 מ"מ"כ. יש לציין גם ש-59 אחוז מהחולים טופלו בנוגדי טסיות, 19 אחוז בנוגדי קרישה ו-30 אחוז בתרופות מורידות ליפידים. ספקות נוספים למקומם של ה-ARBs במניעת אי ספיקת לב התעוררו מתוצאות מחקר TRANSCEND⁴⁰ ו-PROFESS⁴¹ שבהם הטיפול בטלמיסטרטן לא הוריד את שיעור האשפוזים בגלל אי ספיקת לב יותר מאשר הטיפול באינבו. במחקר ONTARGET³⁵ היה מספר האשפוזים בגלל אי ספיקת לב נמוך (אם כי לא מובהק) על ידי טיפול ברמיפרייל לעומת טלמיסטרטן. מכל מקום, לא ניתן להגיע למסקנות ברורות היות שהסיכון לאי ספיקת לב היה נמוך בכל שלושת המחקרים.

אילו מחקרים דרושים כדי לענות על שאלות שאינן פתורות?

1. האם לטפל תרופתית בשלב 1 של יל"ד (99-140-159) גם אם הסיכון הקרדיוסקולרי הכללי הוא נמוך או בינוני?
2. האם לטפל תרופתית בשלב 1 של יל"ד בקשישים והאם יעד הורדת לחץ

התחלואה והתמותה ביל"ד?

על שאלה אחרונה זאת יש תשובה חיובית חלקית במחקר שהתפרסם לאחרונה. ניקוד ברבעון הגבוה של מדר העקביות בריאטת DASH היה קשור בידידה משמעותית של 22 אחוז באי ספיקת לב בגברים שוודים בגיל 45–79 בהשוואה לניקוד ברבעון הנמוך.⁴²

פרופ' יאיר יודפת, יועץ יל"ד, המכון לסקר רפואי, בית החולים שיבא, תל השומר

הדם בקשישים הוא מתחת ל-140/90 מ"מ"כ?

3. האם להתחיל בטיפול נגד יל"ד בחולי סוכרת עם היסטוריה של מחלה צרברו-קרדיוסקולרית עוד בשלב של לחץ דם תקין-גבוה והאם היעד הוא באמת כפי שמומלץ כיום, מתחת ל-130/80 מ"מ"כ?
4. מה הם ערכי לחץ הדם הנמוכים ביותר שעדיין בטוחים, שמושגים על ידי טיפול תרופתי במצבים קליניים שונים?
5. האם לשיניים בהרגלי החיים שמורידים את לחץ הדם יש השפעה גם על

.....(השיחה ביבליוגרפית).....

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–2158.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
- Yasuno S, Ueshima K, Oba K, et al. ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009;27:1705–1712.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14–22.
- Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELISA. *Circulation* 2009;120:1084–1090.
- Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008;168:617–624.
- Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
- Dahlöf B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007;49:311–316.
- Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:809–815.
- Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the predict of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343–2349.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–553.
- Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–1821.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
- MacMahon S, Neal B, for the PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–1237.
- Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99 (12A):21i–33i.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755–1762.
- Mancia G, Messerli FH, Weber MA, et al. Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial. *J Hypertens* 2009;27 (Suppl 4):S327.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
- Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al. ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360–1369.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1482–9.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338:b1665.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:1665–1683.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
- O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007;49:276–284.
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–226.
- Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. Long term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951–959.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009;119:530–537.
- Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1423–31.
- Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al, HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. IPRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467.
- Telmisartan Randomised AssessmentNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183.
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–1237.
- Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol*. 2009;104:1416–20.

יל"ד. טיפול מותאם אישית

מהו יעד הטיפול, עד כמה להוריד את לחץ הדם ומהי נקודת האיזון? האם הטיפול בזקן ובצעיר צריך להיות זהה ומי נמצא בקבוצת הסיכון? מהי דרך הטיפול המומלצת כיום ומהו הקשר בין יל"ד לתחלואה קרדיוסקולרית וסוכרת?

פרופ' אהוד גרוסמן

תר לחץ דם (יל"ד) מהווה גורם סיכון מרכזי לתחלואה ולתמותה ממחלות לב וכלי דם. במאמר שפורסם בשנת 2008 ב-Lancet, הראו המחקרים ש-7.6 מיליון מקרי מוות מוקדם ו-92 מיליון שנות נכות מיוחסים ליל"ד¹. יתר לחץ דם גורם בעיקר לתחלואה קרדיוסקולרית וכ-54 אחוז מהאירועים המוחיים ו-47 אחוז ממחלות הלב האיסכמיות מיוחסים ליל"ד. נתונים אלה מצביעים על הצורך לאתר יל"ד ולטפל בו.

בשנתיים האחרונות פורסמו מספר מחקרים בנושאים שונים של יל"ד שיכולים להשפיע על מדיניות הטיפול בחולים. בסקירה זו אסכם בקצרה את הנושאים והמחקרים העיקריים.

התרופות להורדת לחץ דם (ל"ד) פועלות במספר מנגנונים. בין הקבוצות המרכזיות חשוב להזכיר את המשתנים הכוללים את התיאוריים, ה-Loop diuretic ו-Potassium sparing diuretic-1.

התרופות הסימפטוליות הכוללות בעיקר את חוסמי הביטא, חוסמי האלפא, תרופות משולבות החוסמות אלפא וביטא ותרופות שפועלות מרכזית כמו אלדומין וקלונידין; התרופות המרחיבות כלי דם הכוללות בעיקר את חוסמי הסידן הדיהידרופיירינים ואלה שאינם דיידרופיירינים וכן תרופות בעלות השפעה ישירה להרחבת כלי דם כמו הידרלזין ומינוקסידיל; תרופות הפועלות על הצייר רנין אנגיוטנסין וכוללות מעכבי האנזים המהפך (ACEI), חוסמי הרצפטור לאנגיוטנסין (ARB's) ומעכב רנין (Aliskiren) שאושר לאחרונה לשימוש בארצות הברית ובישראל נקרא רסילו.

בבחירת התרופה לטיפול להורדת לחץ דם יש להתחשב בגיל החולה, במחלות נלוות ובקיום גורמי סיכון נוספים. אחת השאלות שעלתה לאחרונה לדיון היתה האם כל התרופות מפחיתות באותה מידה את התחלואה והתמותה ממחלות לב וכלי דם.

חוסמי ביטא לצעירים. לא למבוגרים

מנתונים שהצטברו בשנים האחרונות עולה הרושם שחוסמי ביטא יעילים פחות מתרופות אחרות.

בהנחות לטיפול ביתר לחץ דם שפורסמו ב-1997 בארצות הברית, הומלץ להעדיף משתנים או חוסמי ביטא כטיפול ראשוני להורדת לחץ דם, שכן תרופות אלו נבדקו במחקרים פרוספקטיביים ארוכי טווח והוכחו כיעילות².

במטה אנליזה שערבנו ב-1998 הראנו שבגיל המבוגר חוסמי ביטא פחות יעילים ממשתנים בהורדת לחץ דם. כמו כן הראינו שבגיל המבוגר חוסמי ביטא אינם יעילים בהורדת תחלואה ותמותה ממחלות לב איסכמיות ואינם יעילים בהורדת תמותה כללית ובהורדת תמותה ממחלות קרדיוסקולריות³.

במחקר ה-LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in)

hypertension study) שפורסם ב-Lancet ב-2002 נעשתה השוואה בין טיפול המבוסס על חוסם ביטא אטנולול לטיפול המבוסס על חוסם הרצפטור לאנגיוטנסין - לוסרטן, ב-9,193 חולים עם יתר לחץ דם והתעבות דופן שריר הלב⁴. בקבוצה שטופלה בלוסרטן נצפתה ירידה של 13 אחוז בתחלואה קרדיוסקולרית ו-24 אחוז בשיעור האירועים המוחיים, בהשוואה לקבוצה שטופלה בחוסם ביטא.

במחקר ה-ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) שפורסם ב-Lancet בספטמבר 2005, נעשתה השוואה בין 19,257 חולים עם יתר לחץ דם שקיבלו טיפול המבוסס על חוסם ביטא - אטנולול ומשתן לטיפול המבוסס על חוסם סידן אמלודיפיין ו-ACEI⁵. בקבוצה שטופלה בחוסם סידן נצפתה ירידה של 24 אחוז בתמותה קרדיוסקולרית, 23 אחוז בשיעור האירועים המוחיים ו-11 אחוז בתמותה הכללית, בהשוואה לקבוצה שטופלה בחוסם ביטא. תוצאות מחקר זה תמכו בממצאים שתיארונו ב-1998.

חודש לאחר מכן פורסמה ב-Lancet מטה-אנליזה שניסתה להראות שחוסמי ביטא אינם מתאימים לטיפול ראשוני ביתר לחץ דם. בעבודה זו הראו המחקרים שהסיכון ללקות באירוע מוחי גבוה ב-16 אחוז בחולי יתר לחץ דם המטופלים בחוסמי ביטא, בהשוואה לאלה המטופלים בתרופות אחרות⁶.

לאור תוצאות המחקרים הקליניים ותוצאות המטה-אנליזות החליטה החברה ליתר לחץ דם באנגליה לא לכלול חוסמי ביטא כטיפול ראשוני ביתר לחץ דם. בשאר ארצות אירופה, המשיכו לכלול חוסמי ביטא כטיפול ראשוני ביתר לחץ דם⁷.

הוצאה גורפת של חוסמי ביטא מרשימת התרופות המומלצות להתחלת טיפול ביתר לחץ דם, כפי שנעשתה על ידי האנגלים, אינה מבוססת לחלוטין. רוב המחקרים שהראו שחוסמי ביטא פחות יעילים נערכו באוכלוסיה מבוגרת, ואכן באוכלוסיה זו הקבוצה פחות יעילה, אך באוכלוסיה צעירה עם מצב היפרדינמי ודופק מהיר, טיפול בחוסמי ביטא חשוב לאיזון לחץ הדם. באחת מהמטה-אנליזות שפורסמו לאחרונה הראו המחקרים שאכן חוסמי ביטא אינם יעילים בגיל המבוגר אך יכולים להיות יעילים בגיל צעיר⁸. היעילות הנמוכה של חוסמי ביטא בגיל המבוגר יכולה להיות מוסברת במנגנון הגורם ליתר לחץ דם בגיל זה. בניגוד לאוכלוסיה הצעירה, לאוכלוסיה המבוגרת עם יתר לחץ דם יש תפוקת לב נמוכה, דופק איטי, תנגודת פריפרית גבוהה, יתר לחץ דם סיסטולי, מסת שריר לב גדולה ושכיחות גבוהה של הפרעות מטבוליות. משתנים אלה לא מושפעים או אפילו מוחמרים על ידי חוסמי ביטא³.

חוסמי ביטא והתפתחות סוכרת

חוסמי ביטא מגבירים את הסיכון לפתח סוכרת בחולי יתר לחץ דם⁹. במחקר ה-ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) הראו המחקרים

שטיפול בחולי יתר לחץ דם בחוסמי ביתא מגדיל ב-28 אחוז את הסיכון לפתח סוכרת בהשוואה לחולים שלא טופלו בחוסמי ביתא¹⁰. במחקר ה-LIFE, טיפול בלוטרטן הפחית את הסיכון לפתח סוכרת ב-25 אחוז בהשוואה לטיפול באטנולול⁴. עיקר ההפחתה בהתפתחות סוכרת נצפתה בחולים שהיו בסיכון גבוה בתחילת המחקר¹¹. במחקר ה-ASCOT נמצא כי טיפול המבוסס על חוסם סידן ומעכב האנזים המהפך הפחית ב-30 אחוז את הסיכון לפתח סוכרת בהשוואה לטיפול המבוסס על אטנולול ומשנתן. במטה-אנליזה¹² שעשינו לאחרונה הראנו ששימוש בחוסמי ביתא מעלה את הסיכון לפתח סוכרת ב-20 אחוז. התפתחות סוכרת בעקבות טיפול בחוסמי ביתא לא באה לידי ביטוי בעלייה באירועים קרדיוסקולריים בטווח הקצר, אך יש להניח שהתהיה לה משמעות בטווח הארוך. לאור הנתונים שצוינו, ניתן לומר שחוסמי ביתא פחות יעילים מתרופות אחרות במניעת אירועים מוחיים. הם יכולים להחמיר עמידות לאינסולין ולכן עלולים לגרום להתפתחות סוכרת. חשוב לציין שמבין חוסמי הביתא, עיקר הנתונים השליליים מתייחסים לאטנולול. לכן, חוסמי ביתא לא מומלצים כטיפול ראשוני בחולה מבוגר, אך יש מקום להשתמש בהם, בעיקר בביספורולול, בחולים צעירים עם יתר לחץ דם ודופק מהיר ובחולים עם מחלת לב איסכמית או עם אי ספיקת לב.

טיפול באוכלוסיה קשישה (מעל גיל 80)

יתר לחץ דם נחשב לגורם סיכון לתחלואה ולתמותה בכל הגילאים¹³. טיפול להורדת ל"ד מפחית בצורה משמעותית תחלואה ותמותה¹⁴⁻¹⁶. רוב המחקרים שנעשו בשנות ה-80 והראו את התועלת בהורדת ל"ד כללו אוכלוסיה צעירה יחסית עם ל"ד ולא היה ברור האם יש לטפל ביל"ד בגיל המבוגר. בתחילת שנות ה-90 התפרסמו מחקרים שהראו שגם באוכלוסיה מבוגרת (מעל גיל 60), טיפול להורדת לחץ דם מפחית את התחלואה והתמותה. המחקרים הראו שגם בחולים עם ל"ד סיסטולי, טיפול להורדת לחץ דם מקטין תחלואה ותמותה. המחקרים שפורסמו בשנות ה-90 כללו אוכלוסיה מעל גיל 60, אך נכללו בהם רק מעט חולים בני יותר מ-80. כיוון שתוחלת החיים ב-20 השנים האחרונות עלתה בצורה משמעותית¹⁷, עלתה לאחרונה השאלה האם יש צורך לטפל ביל"ד באוכלוסיה המבוגרת מאוד (מעל גיל 80).

הגישה בנושא זה היו חלוקות. גישה אחת טענה שאין להוריד ל"ד באוכלוסיה המבוגרת מאוד עם ל"ד סיסטולי, כיוון שכלי הדם בחולים אלה פחות גמישים, ההיענות של כלי הדם ירודה ולכן דרוש ל"ד גבוה כדי לשמור על זרימת דם טובה לאיברים החיוניים. גישה זו נתמכה בנתונים אפידמיולוגיים המצביעים על תמותה גבוהה יותר באוכלוסיה מבוגרת מאוד עם ערכי ל"ד נמוכים¹⁸. לעומת זאת, קיימת גישה הטוענת של ל"ד גבוה מהווה גורם סיכון לתחלואה ממחלות לב וכלי דם בכל גיל ולכן יש להוריד את לחץ הדם גם באוכלוסיה המבוגרת מאוד.

עד לאחרונה לא היו נתונים פרוספקטיביים כדי לענות על שאלה זו. ב-1999 פורסמה ב-Lancet מטה-אנליזה של החולים מעל גיל 80 שנכללו במחקרים בגיל המבוגר¹⁹. מניתוח הנתונים עלה שטיפול להורדת ל"ד אכן הוריד את שיעור האירועים המוחיים ב-36 אחוז אך הגדיל את התמותה הכללית ב-14 אחוז. מנתונים אלה, לא ניתן היה ללמוד על הצורך בטיפול באוכלוסיה המבוגרת מאוד. לאור תוצאות אלו ניסו החוקרים לתכנן מחקר פרוספקטיבי (HYpertension in the Very Elderly Trial) שיענה על השאלה האם יש צורך לטפל באוכלוסיה מעל גיל 80. תוצאות ראשוניות מה-Pilot study היו מעוררות והצדיקו ביצוע מחקר גדול יותר²⁰. ב-Pilot study נכללו 1,237 חולים מעל גיל 80 עם ל"ד סיסטולי מעל 160 מ"מ כ"ד ול"ד דיאסטולי מעל 100 מ"מ כ"ד. החולים טופלו באינדרפמיד (משנתן), בפרינדרופריל (מעכב האנזים המהפך) או באינבו. לאחר מעקב בן 13 חודשים נצפתה ירידה משמעותית בשיעור האירועים המוחיים בקבוצת הטיפול בהשוואה לקבוצת האינבו. יחד עם זאת, לא נצפתה ירידה בתמותה הכללית בחולים שטופלו בתרופות. עיקר התועלת נצפתה בקבוצה שטופלה באינדרפמיד.

לאור תוצאות אלו הוחלט להמשיך במחקר ה-HYVET שתוצאותיו פורסמו לאחרונה ב-NEJM²¹. במחקר נכללו 3,845 חולים מעל גיל 80 עם ערכי ל"ד סיסטולי בין 160 ל-199 מ"מ כ"ד בשיבה ומעל 140 מ"מ כ"ד בעמידה, ול"ד דיאסטולי נמוך מ-110 מ"מ כ"ד. כלשליש מהחולים היה ל"ד סיסטולי. כמחצית מהחולים (1,933) קיבלו טיפול תרופתי באינדרפמיד ותוספת פרינדרופריל במידת הצורך וכמחצית מהחולים (1,912) קיבלו טיפול באינבו. לחץ הדם הממוצע בתחילת המחקר היה 173/90.8 מ"מ כ"ד בשתי הקבוצות וירד ב-15/6 מ"מ כ"ד בקבוצת הטיפול בהשוואה לקבוצת הביקורת. חשוב לציין ש-73 אחוז מהחולים בקבוצת הטיפול נזקקו לטיפול משולב. המחקר הופסק טרם זמנו עקב ממצאים ברורים של יתרון לטיפול התרופתי. לאחר מעקב ממוצע של 1.8 שנים נצפתה ירידה של 30 אחוז בשיעור האירועים המוחיים, ירידה של 39 אחוז בשיעור האירועים המוחיים הקטלניים, ירידה של 21 אחוז בתמותה הכללית וירידה של 64 אחוז בשיעור אי ספיקת לב.

תוצאות המחקר מלמדות שיש לטפל באוכלוסיה המבוגרת מאוד כאשר לחץ הדם הסיסטולי גבוה מ-160 מ"מ כ"ד. לא ברור עדיין כיצד יש להתייחס לחולים עם ערכים דיאסטוליים נמוכים מאוד (מתחת ל-60 מ"מ כ"ד). לא ניתן להסיק מנתוני המחקר כי יש לטפל באוכלוסיה המבוגרת מאוד כאשר הערכים הסיסטוליים נמוכים מ-160 מ"מ כ"ד. על פי המחקר, התועלת הושגה כאשר הטיפול הראשוני היה משנתן ויעד הטיפול היה 150/80 מ"מ כ"ד ולכן אין עדיין מידע לגבי התועלת בהורדת ל"ד סיסטולי לערכים נמוכים יותר בעזרת טיפול אחר. תוצאות המחקר פתרו אמנם את הדילמה האם יש לטפל ביל"ד בגיל המבוגר מאוד, אך נותרו עדיין הדילמות לאיזה ערך סיסטולי לשאוף וכיצד לטפל בחולים עם ל"ד סיסטולי כאשר לחץ הדם הדיאסטולי נמוך מאוד.

טיפול בחסימת הצייר רנין אנגיוטנסין בחולים בסיכון גבוה

בשנת 2000 פורסם ב-NEJM מחקר ה-HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) שהראה שמעכב האנזים המהפך רמיפריל יעיל בהורדת תחלואה ותמותה בחולים בסיכון גבוה²²⁻²⁶, ללא קשר להשפעתו על לחץ הדם²². מחקר זה גרר אחריו מחקרים אחרים שלא הגיעו למסקנה ברורה האם חסימת הצייר רנין אנגיוטנסין מפחיתה תחלואה ותמותה בחולים בסיכון גבוה²⁷⁻²⁸. בשנה האחרונה פורסמו שני מחקרים גדולים שניסו לבדוק את היעילות של חסימת הצייר רנין אנגיוטנסין באוכלוסיה בסיכון גבוה.

מחקר ה-ProFESS (Cardiovascular Events Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and) בדק השפעת תוספת טלמיסרטן - חוסם הרצפטור לאנגיוטנסין II - מיד אחרי אירוע מוחי. במחקר השתתפו 20,332 חולים שלקו באירוע מוחי איסכמי²⁷. בתוך 15 יום מהאירוע המוחי עברו החולים חלוקה אקראית לטיפול בטלמיסרטן 80 מ"ג ליום (10,146 חולים) או אינבו (10,186 חולים) למשך 2.5 שנים בממוצע. במהלך המעקב לחץ הדם היה נמוך ב-3.8/2.0 מ"מ כ"ד בחולים שטופלו בטלמיסרטן, בהשוואה לאלה שקיבלו אינבו. למרות הירידה בלחץ הדם, לא נצפתה ירידה משמעותית בשיעור האירועים המוחיים החוזרים ובשיעור האירועים הקרדיוסקולריים בחולים שקיבלו טלמיסרטן.

מחקר אחר, ה-TRANSCEND, בדק השפעת טיפול בטלמיסרטן בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית או סוכרת עם פגיעה באיברי מטרה שלא סבלו מעיכוב האנזים המהפך²⁸. במחקר נכללו 5,926 חולים שקיבלו את הטיפול המקובל, פרט לחוסם הצייר רנין אנגיוטנסין. החולים עברו חלוקה אקראית לטיפול בטלמיסרטן 80 מ"ג ליום (2,954 חולים) או אינבו (2,972 חולים) למשך 56 חודשים. במהלך המעקב לחץ הדם היה נמוך ב-4.0/2.2 מ"מ כ"ד בחולים שטופלו בטלמיסרטן, בהשוואה לאלה שקיבלו אינבו. למרות הירידה בלחץ הדם, לא נצפתה ירידה משמעותית בשיעור נקורות המטרה הראשוניות בחולים שקיבלו טלמיסרטן.

שני המחקרים האחרונים הראו שטיפול בטלמיסרטן לא מפחית שיעור אירועים מוחיים ולא מפחית תחלואה קרדיוסקולרית.

טיפול משולב להורדת לחץ דם

הורדת לחץ דם היא המשימה הראשונה בטיפול ביל"ד. שטסן וחב' וטומבול הראו שהתועלת שהושגה בכל המחקרים נבעה מהורדת לחץ הדם וככל שטיפול הוריד ל"ד טוב יותר, התועלת שהושגה היתה גדולה יותר²⁹⁻³⁰. כיוון שקשה להשיג איוון טוב של ל"ד בטיפול בתרופה אחת, הומלץ בשנים האחרונות להשתמש בשילוב תרופתי³¹⁻³². השילובים המקובלים כוללים חוסמי הצייר רנין אנגיוטנסין עם משתנים או עם חוסמי סידן, וחוסמי ביתא עם משתנים או חוסמי סידן מקבוצת הדיהידרופירידינים. מספר מחקרים הראו שחסימה משולבת של הצייר רנין אנגיוטנסין על ידי מעכבי האנזים המהפך וחוסם הרצפטור לאנגיוטנסין II יעילה בהפחתת פרואינורייה בחולים עם נפרופתיה דיאבטית³³⁻³⁶. ההמלצה לטיפול משולב הובילה לכביצוע מספר מחקרים שמטרתם היתה לבדוק את היעילות של חסימה משולבת של הצייר רנין אנגיוטנסין וכן לבדוק האם יש שילוב תרופתי עדיף לטיפול ביתר לחץ דם.

חסימה משולבת של הצייר רנין אנגיוטנסין – לאחרונה התפרסם מחקר חשוב, Telmisartan, Ramipril, or Both in patients at high risk) ONTARGET (for vascular events), שבדק את היעילות של שילוב רמיפריל (מעכב האנזים המהפך) עם טלמיסרטן בהשוואה לכל טיפול לבד, בחולים בגיל 55 לפחות עם מחלה קרדיוסקולרית טרשתית או סוכרת עם פגיעה באיברי מטרה³⁷. במחקר נכללו 25,620 חולים שעברו חלוקה אקראית לטיפול בטלמיסרטן 80 מ"ג ליום (8,542 חולים) או רמיפריל 10 מ"ג (8,576 חולים) או רמיפריל 10 מ"ג וטלמיסרטן 80 מ"ג למשך 56 חודשים. רמיפריל הוריד את לחץ הדם ב-6.6/4.6 מ"מ"כ, טלמיסרטן הוריד את לחץ הדם ב-6.9/5.2 מ"מ"כ, בעוד שהטיפול המשולב הוריד את לחץ הדם ב-8.4/6.0 מ"מ"כ. למרות שהטיפול המשולב ברמיפריל וטלמיסרטן הוריד את לחץ הדם ב-2.4/1.4 מ"מ"כ יותר מהטיפול ברמיפריל, לא נצפתה ירידה משמעותית בשיעור נקודות המטרה הראשוניות בחולים שקיבלו טיפול משולב. שיעור תופעות הלוואי כמו תת ל"ד, איבוד הכרה ואי ספיקת כליות, היה גבוה יותר בחולים שקיבלו טיפול משולב.

במאמר שפורסם ב-LANCET הציגו המחברים את ההשפעה של טיפול משולב על הפרשת החלבון בשתן ותפקוד הכליות³⁸. טיפול משולב ברמיפריל וטלמיסרטן עיכב את העלייה בהפרשת החלבון בשתן בהשוואה לטיפול ברמיפריל, אך למרות ההשפעה המיטיבה על הפרשת החלבון בשתן, הטיפול המשולב החמיר את תפקוד הכליות בצורה משמעותית יותר מאשר הטיפול ברמיפריל. שיעור הירידה בסינון הגלומרולרי המחושב היה 2.82 בקבוצה שטופלה ברמיפריל לעומת 6.11 מ"ל/דקה/1.73 מ"ג בקבוצה שטופלה בשילוב של רמיפריל/טלמיסרטן. שיעור החולים שהגיע לנקודת המטרה הראשונית (דיאליזה, הכפלת הקריאטינין בסרום או מוות) היה גבוה יותר בקרב החולים שטופלו בשילוב רמיפריל וטלמיסרטן, בהשוואה לטיפול ברמיפריל לבד. תוצאות מחקר ה-ONTARGET הראו אמנם שטיפול משולב ברמיפריל וטלמיסרטן מוריד טוב יותר את לחץ הדם ומעכב עלייה בהפרשת החלבון בשתן בהשוואה לרמיפריל לבד, אך הוא לא מפחית את התחלואה והתמותה הקרדיוסקולרית וכתוצאה מכך ביותר תופעות לוואי, כולל התפתחות אי ספיקת כליות. לכן, אין לשלב טיפול במעכב האנזים המהפך עם חוסם הרצפטור לאנגיוטנסין II.

נראה לפחות בשלב זה כי לא כל חסימה משולבת של הצייר רנין אנגיוטנסין אינה יעילה. השנה התפרסם גם מחקר AVOID (Aliskiren Combined with) שבדק האם תוספת של אליסקירן (מעכב רנין חדש הנקרא בארץ רסילו) לטיפול אופטימלי להורדת לחץ דם, הכולל לוסרטן במינון מקסימלי (100 מ"ג ליום), יכול להגן על הכליות בחולים עם סוכרת ונפרופתיה³⁹. במחקר נכללו 599 חולים שעברו חלוקה אקראית לטיפול באליסקירן (150 מ"ג ליום למשך שלושה חודשים ובהמשך 300 מ"ג ליום לשלושה חודשים נוספים) (301 חולים), או טיפול באינבו (298 חולים) לשישה חודשים. תוספת אליסקירן ללוסרטן 100 מ"ג ליום הורידה את לחץ הדם ב-1/2 מ"מ"כ (p=0.07) עבור לחץ הדם הסיסטולי ו-0.08 עבור הדיאסטולי והפחיתה את הפרשת החלבון בשתן ב-20 אחוז (p<0.001).

במחקר זה, שיעור ירידת הסינון הגלומרולרי המחושב היה 3.8 בקבוצת האינבו ורק 2.4 מ"ל/דקה/1.73 מ"ג בחולים שקיבלו אליסקירן (p=0.07). מחקר זה היה אמנם קטן יחסית ונמשך רק שישה חודשים, אך מצביע על כך שחסימה משולבת של הצייר רנין אנגיוטנסין על ידי מעכב רנין וחוסם הרצפטור לאנגיוטנסין II יכולה להיות יעילה.

השילוב הטוב יותר להורדת לחץ דם – השנה פורסם מחקר ה-ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in) Patients Living with Systolic Hypertension שבדק האם שילוב של מעכב האנזים המהפך עם משתן יעיל כמו שילוב של מעכב האנזים המהפך עם חוסם סידן מקבוצת הדיהידרופירידין⁴⁰. במחקר נכללו 11,506 חולי יתר לחץ דם (לחץ דם סיסטולי גדול או שווה 160 מ"מ"כ או מטופלים להורדת לחץ דם) בסיכון גבוה. סיכון גבוה הוגדר על פי המדדים הבאים: 1. גיל 60 לפחות עם עדות למחלה אחת נוספת במערכת הקרדיוסקולרית או פגיעה באחד מאיברי המטרה. 2. גיל 55-59 עם עדות לשתי מחלות נוספות במערכת הקרדיוסקולרית או פגיעה בשני איברי מטרה. רוב החולים (66 אחוז) היו מעל גיל 65 שנים וסבלו מסוכרת. החולים עברו חלוקה אקראית לטיפול בשילוב של בנופריל 20 מ"ג ואמלודיפין 5 מ"ג למשך חודש ובהמשך בנופריל 40 מ"ג ואמלודיפין 10 מ"ג (5,744 חולים) או בנופריל 20 מ"ג והידרוכלורוטיאזיד 12.5 מ"ג למשך חודש ובהמשך בנופריל 40 מ"ג והידרוכלורוטיאזיד 25 מ"ג (5,762 חולים). לפני תחילת המחקר, רוב החולים (97.2 אחוז) היו מטופלים תרופתית. לחץ הדם הממוצע היה 145.4/80.1 מ"מ"כ ורק אצל 37.3 אחוז מהחולים לחץ הדם היה מאוזן (נמוך מ-140/90 מ"מ"כ). שילוב של בנופריל/אמלודיפין הוריד את לחץ הדם ל-131.6/73.3 מ"מ"כ ושילוב של בנופריל/הידרוכלורוטיאזיד הוריד את לחץ הדם ל-132.5/74.4 מ"מ"כ. ההפרש הממוצע בלחץ הדם בין שתי זרועות הטיפול היה 0.9/1.1 מ"מ"כ (p<0.001).

במהלך המחקר, לחץ הדם היה מאוזן אצל 75.4 אחוז מהחולים שטופלו בבנופריל/אמלודיפין ואצל 72.4 אחוז מהחולים שטופלו בבנופריל/הידרוכלורוטיאזיד. המחקר הופסק לפני המועד המתוכנן כעבור מעקב ממוצע של 36 חודשים, עקב ירידה משמעותית של 19.6 אחוז בשיעור נקודות המטרה הראשוניות בחולים שקיבלו טיפול בבנופריל/אמלודיפין. שיעור תופעות הלוואי החמורות היה דומה בשתי זרועות הטיפול, אם כי בצקת קרסוליים היתה שכיחה יותר בחולים שקיבלו בנופריל/אמלודיפין.

מחקר ה-ACCOMPLISH הראה שטיפול משולב יכול לשפר את איוון לחץ הדם וכי שילוב של מעכב האנזים המהפך וחוסם סידן יעיל יותר בהורדת תחלואה ותמותה מאשר שילוב של מעכב האנזים המהפך עם משתן. תוצאות אלו יכולות לשנות את שיטת הטיפול ביל"ד ולעודד שימוש בשילוב תרופתי הכולל חוסם הצייר רנין אנגיוטנסין וחוסם סידן מקבוצת הדיהידרופירידין.

יעד הטיפול ביתר לחץ דם

יעד הטיפול ביתר לחץ דם שנוי במחלוקת. אחד המחקרים הגדולים שניסה לענות על שאלה זו היה מחקר ה-HOT (Hypertension Optimal Treatment) שפורסם ב-1998. במחקר זה, שכלל יותר מ-18 אלף חולי יל"ד, ניתן טיפול להורדת ל"ד דיאסטולי ל-90 מ"מ"כ או ל-85 או ל-80 מ"מ"כ⁴¹. בתום מעקב בין מספר שנים, הסתבר שלא היה הבדל משמעותי בתחלואה ותמותה בין אלה שיעד הטיפול היה 90 מ"מ"כ לבין אלה שהיעד עברם היה 80 מ"מ"כ. הקבוצה היחידה שבה הורדת ל"ד ל-80 מ"מ"כ הורידה תחלואה ותמותה היתה קבוצת חולי הסוכרת⁴². בחולי סוכרת הורדת ל"ד דיאסטולי לפחות מ-80 מ"מ"כ הורידה תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית ב-51 אחוז. על סמך מחקר ה-HOT נקבעו הנחיות להורדת ל"ד לפחות מ-140/90 מ"מ"כ בכלל האוכלוסייה ולפחות מ-130/80 מ"מ"כ בחולי סוכרת.

בסוף 2002 פורסם ב-Lancet מחקר שבדק את הקשר בין ערכי ל"ד לתחלואה ולתמותה בקרב יותר ממיליון אנשים⁴³. במאמר זה הראו המחברים שיש קשר ישיר בין ערכי ל"ד לתמותה מאירועים מוחיים, מחלות לב איסכמיות ואירועים

13. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. Dec 14 2002;360(9349):1903-1913.
14. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *Jama*. Jun 26 1991;265(24):3255-3264.
15. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ (Clinical research ed)*. Feb 15 1992;304(6824):405-412.
16. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. Nov 23 1991;338(8778):1281-1285.
17. Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *The New England journal of medicine*. Aug 28 2003;349(9):868-874.
18. Rastas S, Pirtila T, Viramo P, Verkkoniemi A, Halonen P, Juva K, Niinisto L, Mattila K, Lansimies E, Sulkava R. Association between blood pressure and survival over 9 years in a general population aged 85 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. Jun 2006;54(6):912-918.
19. Gueyffier F, Bulpitt C, Boisseil JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coope J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *INDANA Group*. *Lancet*. Mar 6 1999;353(9155):793-796.
20. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension*. Dec 2003;21(12):2409-2417.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. May 1 2008;358(18):1887-1898.
22. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*. *The New England journal of medicine*. Jan 20 2000;342(3):145-153.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *Jama*. Nov 10 2004;292(18):2217-2225.
24. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. Sep 29 2001;358(9287):1033-1041.
25. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. Sep 6 2003;362(9386):782-788.
26. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. Nov 11 2004;351(20):2058-2068.
27. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton O, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. Sep 18 2008;359(12):1225-1237.
28. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 27 2008;372(9644):1174-1183.
29. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *Journal of hypertension*. Jun 2003;21(6):1055-1076.
30. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. Nov 8 2003;362(9395):1527-1535.
31. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. May 21 2003;289(19):2560-2572.
32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion AJ, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waerber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. Jun 2007;25(6):1105-1187.
33. Fujisawa T, Ikegami H, Ono M, Nishino M, Noso S, Kawabata Y, Ogiwara T. Combination of half doses of angiotensin type 1 receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor in diabetic nephropathy. *American journal of hypertension*. Jan 2005;18(1):13-17.
34. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Apr 2003;14(4):992-999.
35. Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, Horiguchi M, Hayashi H, Kobayashi H, Ishikawa M, Hosoya T. Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res*. Nov 2002;25(6):849-855.
36. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ (Clinical research ed)*. Dec 9 2000;321(7274):1440-1444.
37. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine*. Apr 10 2008;358(15):1547-1559.
38. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. Aug 16 2008;372(9638):547-553.
39. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine*. Jun 5 2008;358(23):2433-2446.
40. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. Dec 4 2008;359(23):2417-2428.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet*. Jun 13 1998;351(9118):1755-1762.
42. Grossman E, Goldbourt U. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet*. Aug 15 1998;352(9127):572; author reply 574-575.
43. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1665.
44. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009(3):CD004349.
45. Sleight P. Clinical evidence from ONTARGET: the value of an angiotensin II receptor blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of hypertension*. Jul 2009;27 Suppl 5:S23-29.
46. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. Aug 15 2009;374(9689):525-533.

לחץ דם גבוה, נמוך ומה שביניהם

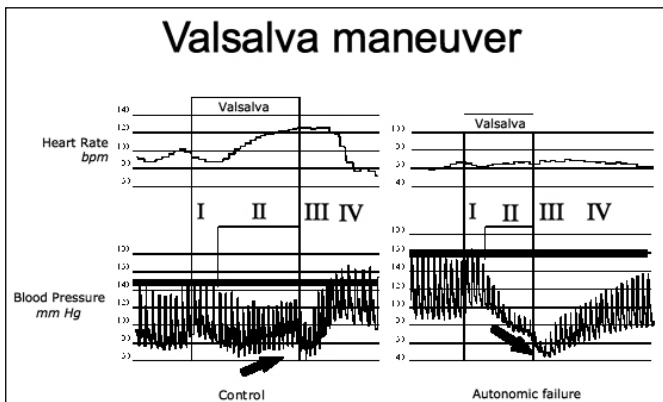
לחץ הדם, בין אם תנודתי ובין אם תנודתי, משפיע באופן משמעותי על תחלואת ותמותת הסובלים מתופעה זו. בירור יסודי חיוני להבנת התופעה בחולה המסוים והטיפול מחייב חשיבה וניהול בלתי שגרתיים תוך מעקב קפדני ושימוש מושכל באמצעי הטיפול

פרופ' יהונתן שרעבי

החל להשתמש בהן לאחרונה. סיבות שניוניות, שאינן הפיכות במרבית המקרים, הן תרופות שלא ניתן לוותר עליהן בשל חיוניותן לחולה, אי ספיקת לב ומחלות כמו סוכרת, אי ספיקת כליות ועמלואידוזיס.

גם לאחר בירור וחפוש קפדני אחרי הסיבה, כשליש מהחולים נותרים ללא אבחנה. מרבית החולים בקבוצה זו סובלים מתת לחץ הדרם תנודתי נאורוגני מהיותה של מערכת העצבים הסימפתטית הגורם החשוב ביותר במניעה של תופעה זו, ומכאן שנת לחץ דם תנודתי הוא סימן הכר מובהק לכשל אוטונומי. הערכה אובייקטיבית של המערכת האוטונומית אינה פשוטה כלל ועיקר ונעשית בארץ במספר מצומצם של מרכזים רפואיים. האמצעים העומדים לרשותה של מעבדה אוטונומית קלינית הם היכולת למדוד באופן רצוף ולא פולשני את לחץ הדרם, היכולת להעריך את התנגדות הפרירית והיכולת למדוד נוראדרגלין בפלומה. בדיקה אוטונומית טיפוסית בודקת את התגובה ההמורדינמית לשינויים פיזיולוגיים כמו נשימת עמוקות או ואלולכה. בנוסף, התגובות ההמורדינמיות לשינויי תנחה נבחנות תוך הערכה כמותית של עליית הנוראדרגלין בפלומה בתגובה לעמידה, שבאופן טיפוסי עולה כפליים בהשוואה לרמה בשכיבה. תת לחץ דם תנודתי נאורוגני מראה כי בזמן ואלולכה, לחץ הדרם יורד באופן רצוף בלי עלייה בלחץ הדרם לאחר הפסקת הוואלולכה. מובן שבתגובה לעמידה, לא נצפית הוואונסאטריקציה הצפויה, לחץ הדרם יורד ורמת הנוראדרגלין עולה במידה מתונה בלבד.

במרכזים המתמחים בהערכה אוטונומית ממשיכים ומבררים את הסיבה לכשל האוטונומי ובהיבט המעשי, את מיקום הפגיעה. יש מחלות כמו פרקינסון או כשל אוטונומי פריפרי טהור (Pure Autonomic Failure), שם הפגיעה היא פוסט-גנגליונית בשונה ממחלות כמו אטרופיה רב מערכתית, או כמו שכונתה בעבר, שיי דרגר, שם הפגיעה היא מרכזית.



ב קרת לחץ הדרם חשובה לתפקוד תקין של מערכת הגוף השוטת. בין אם מדובר בלחץ דם תקין ובין אם מדובר ביתר לחץ דם, בקרה רציפה, גם אם היא תנודתית במידה מסוימת, מונעת עליות וירידות קיצוניות של לחץ דם המקפחות את זילוח הדרם לרקמות השונות. בקרה טובה של לחץ הדרם מאפשרת למנגנוני האוטורגולציה של האיברים החיוניים לפעול כשורה. אולם, קורה שבקרה זו אינה תקינה והחולה סובל מלחץ דם תנודתי או תנודתי.

לחץ דם תנודתי מוגדר על פי רוב לאחר ניטור לחץ דם ל-24 שעות. הפרמטר הפשוט והנראה לעין הוא סטיית התקן של קריאת לחץ הדרם הסיסטולי והדיאסטולי. במקרים רבים, התבוננות בעקומת לחץ הדרם יכולה להצביע על תנודתיות גבוהה. לרוב, קשה לגלות את הגורם הישיר לקפיצה או לנפילה של לחץ דם, ומצב זה קשור לסיבות ללחץ דם שניוני דוגמת כשל הברורפלקס, פאוכרומוציטומה, פסאודו-פאוכרומוציטומה, היפראלדוסטרוניזם, היצרות עורק הכליאה או סיבות חיצוניות כמו ארוחה כבדה, מאמץ גופני או סטרס רגשי. מצבים אלה של לחץ דם תנודתי יידונו בסקירה אחרת.

תת לחץ דם תנודתי

אחד הביטויים הקליניים השכיחים ביותר לכשל של בקרת לחץ הדרם הוא תת לחץ דם תנודתי. תת לחץ תנודתי מוגדר כנפילה עקבית של לחץ הדרם בתגובה ועמידה - 20 מ"מ"כ סיסטולי ו/או 10 מ"מ"כ דיאסטולי. מעצם הגדרה זו, אירועי נפילת לחץ דם כמו בזמן אובדן הכרה על רקע ואז-וגאלי אינם נכללים בתסמונת זו. בחצי אחוז מכלל האשפוזים במחלקות השונות בבתי החולים, תת לחץ הדרם תנודתי תסמיני מהווה חלק מהאבחנות. מתוכם, ב-17 אחוז אבחנה זו היא ראשית. בגיל המבוגר תופעה זו שכיחה במיוחד ו-12 אחוז מאוכלוסיית הקשישים סובלים מתת לחץ דם תנודתי. עם הזדקנות האוכלוסיה הופך מצב זה לגורם משמעותי לתחלואה ואף לתמותה בשל התוצאות של תת לחץ הדרם תנודתי.

תת לחץ הדרם תנודתי יכול להיות א-תסמיני או להתייצג במנעד התסמינים שבין חולשה קלה, עבור דרך סחרחורת, טשטוש ראייה ועד אירועי אובדן הכרה. ההשלכות בגיל המבוגר הן עלייה בהיארעות של שברי צוואר ירך וחבלות ראש. יתרה מזאת, אחד המאפיינים הבולטים של תת לחץ דם תנודתי הוא לחץ הדרם הגבוה בשכיבה, והשילוב של ערכי הקיצון של לחץ הדרם מגביר את הסיכון לו חשף החולה והופך את הטיפול למורכב במיוחד.

מצבים רבים יכולים לגרום לתופעה. בטבלה מס' 1 מפורטות הסיבות בחלוקה לתרופות, סיבות נאורוגניות משניות, סיבות נאורוגניות ראשוניות וסיבות שאינן נאורוגניות. מכאן, שהשלב הראשון והחשוב הוא לזהות את הסיבה לתת לחץ הדרם תנודתי. בתחילת הבירור, חשוב לשלול סיבות הפיכות ושיכחות כמו תת נפח נוזלי הדרם, דמם מדרכי העיכול או שימוש בתרופות, בעיקר כאלו שהחולה

<p>Drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilators • Nitrates • Adrenoceptor blockers (especially -adrenoceptor blockers) • Dopamine receptor agonists • Sympatholytics • Drugs for erectile dysfunction (eg, sildenafil) • Chemotherapeutic agents (eg, vincristine) • Phenothiazines • Diuretics • Monoamine oxidase inhibitors • Narcotics/tranquilizers/sedatives • Tricyclic antidepressants <p>Secondary nonneurogenic causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypovolemia • Dehydration • Chronic blood loss • Adrenal insufficiency • Diabetes insipidus • Diarrhea • Salt-losing nephropathy • Chronic vomiting 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiac pump failure • Bradycardia or heart block • Aortic stenosis • Tachyarrhythmia • Myocardial infarction • Myocarditis/pericarditis • Venous pooling • Prolonged recumbency or standing • Postprandial dilation of splanchnic vessel beds • Fever • Heat exposure • Severe varicosities <p>Secondary neurogenic causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peripheral neuropathies • Diabetes mellitus • Alcoholic polyneuropathy • Amyloidosis • HIV/AIDS • Paraneoplastic • Renal failure/posthemodialysis • Vitamin B12 or folate deficiency • Spinal cord problems • Spinal cord injury 	<ul style="list-style-type: none"> • Syringomyelia • Transverse myelitis • Tumors • Tabes dorsalis <p>Brain stem lesions/syringobulbia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cerebrovascular accidents • Multiple sclerosis <p>Primary neurogenic causes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sympathetic noradrenergic denervation • PD • PAF • Lewy body dementia • Familial dysautonomia (incomplete development of sympathetic noradrenergic innervation) • Intact sympathetic noradrenergic innervation • MSA, in most cases • Dopamine β-hydroxylase deficiency (intact innervation but norepinephrine deficiency) • Autoimmune ganglionopathy (rare; probably intact sympathetic noradrenergic innervation)
--	---	--

כאשר הסיבה היא אורוגנית-מרכזית, שימוש ביוהימבין יעיל מאוד. לעתים נדירות, למרות הטיפול המפורט, עדיין יש תסמינים של תת לחץ דם תנוחתי המקשים על איכות החיים של החולה וניתן להוסיף טיפול בפלורידין אך יש לזכור שטיפול זה יעיל רק אם הוא ניתן בתוספת מלח.

לגבי ההיבט של לחץ דם גבוה, תרופות מהקבוצה של חוסמי האנזים המהפך או בולמי הקולטן לאנגיוטנסין 2 נחשבות לבטוחות יחסית ולא גורמות לתת לחץ דם תנוחתי. מומלץ להעדיף את אלו שאינן ארוכות טווח ומומלץ ליטול את התרופות דווקא בערב. ניטור קפדני של החולה, כולל שימוש תכוף במוניטור לחץ דם ל-24 שעות, חשוב, ומעל הכל, שאלון העוקב אחרי תסמיני החולה צריך להיות המדר החשוב והקובע ולא מידת הירידה של לחץ הדם בעמידה.

לסיכום, לחץ הדם, בין אם תנודתי ובין אם תנוחתי, משפיע באופן משמעותי על תחלואה ועל תמותת הסובלים מתופעה זו. בירור יסודי חיוני להבנת התופעה בחולה המסוים. הטיפול מחייב חשיבה וניהול בלתי שגרתיים תוך מעקב קפדני ושימוש מושכל באמצעי הטיפול העומדים לרשותנו. גישה זו מביאה בדרך כלל לשיפור תסמיני ולמינעת הסיבוכים הכרוכים בתופעה זו.

פרופ' יהונתן שרעבי, מנהל המכון ליתר לחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

ניהול החולה עם תת לחץ דם תנוחתי

לאחר בירור הסיבה צריך לאתר ולטפל בכל אותן (מעט) סיבות הפיכות, בעיקר עדכון הטיפול התרופתי, תיקון נפח נוזלי הגוף ובמידה שמדובר בתופעה שאינה קבועה (ההגדרה מרבית על תופעה קבועה), להסביר לחולה כי בחלוף הסיבה המחמירה - לרוב מחלת חום חריפה - תופעה זו תחלוף.

באלה שהתופעה לא חולפת או הסיבה לא ניתנת לטיפול, עלינו לבצע הערכת סיכון. בגיל המבוגר הסיכון הכרוך בנפילות משניות לתת לחץ דם תנוחתי הוא משמעותי, ולעתים הרבה יותר מלחץ דם גבוה בדרגה 1 או אפילו 2.

גם הגישות המסורתיות של הטיפול ביתר לחץ דם אינן תקפות במצב זה היות שלחץ הדם בשכיבה הוא, כאמור, גבוה ולעיים גבוה במיוחד והפרופיל על פני היממה מתהפך כאשר לחץ הדם הלילי גבוה הרבה יותר מלחץ הדם במשך שעות הערות והפעילות.

בהיבט של תת לחץ דם תנוחתי יש להמליץ על אמצעים לא תרופתיים כמו שתייה מרובה ומזון עתיר מלח. גריבים אלסטיים יעילים גם הם אך בתנאי שהם מגובה הקרסוליים ועד גובה המותניים. הטיפולים התרופתיים כוללים שימוש בתרופות אלפא-סימפטומטיות (מידודרין) ובמינונים עולים. יש להקפיד ולהמליץ על נטילת תרופה זו מוקדם בבוקר, בצהריים ואחרי הצהריים עקב זמן מחצית חיים קצר והרצון להימנע מטיפול מעלה לחץ דם גבוה בשעות השכיבה או הלילה, בהן לחץ הדם גבוה ממילא בחולים אלה.

1. David S. Goldstein, MD, PhD; Yehonatan Sharabi, MD, Neurogenic Orthostatic Hypotension: A Pathophysiological Approach., Circulation. 2009;119:139-146

2. Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. Clin Auton Res. 1996; 6: 125-126.

3. Shiba C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. Am J Med. 2007; 120: 975-980.

4. Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. J Am Geriatr Soc. 1991; 39: 1057-1064.

5. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. Hypertension. 2003; 42: 136-142.

6. Robertson D, Robertson RM. Causes of chronic orthostatic hypotension. Arch Intern Med. 1994; 154: 1620-1624.

7. Goldstein DS, Tack C. Non-invasive detection of sympathetic neurocirculatory failure. Clin Auton Res. 2000; 10: 285-291.

8. Vogel ER, Sandroni P, Low PA. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure. Neurology. 2005; 65: 1533-1537.

9. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ. The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotension. N Engl J Med. 1977; 296: 293-297.

10. 13. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Brentzel S, Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology. 2003; 60: 1327-1332.

11.16. Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS. Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson disease with orthostatic hypotension. Mov Disord. 2008; 23: 1725-1732.

הגישה הטיפולית ליתר לחץ דם בהריון

יתר לחץ דם בהריון ופרה-אקלמפסיה כרוכים בתחלואה קרדיוסקולרית ולכן קיימת חשיבות רבה לגילויים המוקדם. על התסמינים, גורמי הסיכון, דרכי הטיפול ותקוות לעתיד

ד"ר סידיני בן שטרית

יתר לחץ דם (140/90 מ"מ"כ ומעלה) מופיע אצל חמישה עד שמונה אחוזים מהנשים ההרות! ומהווה גורם סיכון מוגבר לבריאות העובר ולתחלואה קרדיוסקולרית באם. יש להבדיל בין מצב של יתר לחץ דם כרוני לפרה-אקלמפסיה (Pre-Eclampsia) שהיא תסמונת הריונית רב מערכתית שעלולה להוביל בסוף התהליך למצב חמור של אקלמפסיה (Eclampsia) עם פרוכסים מוחיים ותמותה גבוהה אצל האם.

יש מספר סוגים של יתר לחץ דם בהריון:

- יתר לחץ דם כרוני (Chronic Hypertension) - לחץ דם מעל 140/90 מ"מ"כ הקיים לפני ההריון או מאובחן לפני שבוע 20 להריון.
- פרה-אקלמפסיה, אקלמפסיה (Pre-Eclampsia, Eclampsia) - לחץ דם מעל 140/90 מ"מ"כ המופיע לאחר השבוע 20 להריון ומלווה בפרוטאינוריה (מעל 500 גרם ליממה), ונעלם ברוב המקרים בתוך 42 יום מהלידה. אקלמפסיה היא מצב של פרוכסים מוחיים באישה עם פרה-אקלמפסיה וללא סיבה אחרת למצב זה.
- פרה-אקלמפסיה המתוספת ליתר לחץ דם כרוני (Pre-Eclampsia Superimposed Upon Chronic Hypertension) - עלייה פתאומית של לחץ דם (מעל 140/90 מ"מ"כ) באישה הסובלת מיתר לחץ דם כרוני ומאוזן מלווה בפרוטאינוריה (מעל 500 מ"ג ליממה).
- יתר לחץ דם הריוני (Gestational Hypertension) - עליית לחץ דם (מעל 140/90 מ"מ"כ) המופיע אחרי השבוע 20 להריון, ללא סימני פרה-אקלמפסיה במהלך סוף הריון ולאחר לידה.

פתופיזיולוגיה של פרה-אקלמפסיה (Pre-Eclampsia)

פרה-אקלמפסיה היא תסמונת רב מערכתית מסיבה לא ידועה המופיע אצל שלושה עד חמישה אחוזים מהנשים בהריון ומתאפיינת בעליית לחץ דם ובפרוטאינוריה לאחר שבוע 20 להריון¹. ב-0.05 אחוז מהמקרים מופיע סיבוך דרמטי של אקלמפסיה המלווה בתמותה גבוהה.

בבדיקה פתולוגית של שליות מנשים טוקסמיות ניתן לראות שינויים קלאסיים של טרשת עם אוטמים רבים, עורקים וארטיריולות צרים ושקיעת פיברין. שינויים אלה מעידים על ירידה בזילוח לשליה. להתפתחות לא תקינה של השליה כתוצאה מאיטיות כרונית יש תפקיד מרכזי בפרה-אקלמפסיה, אולם הגורם הראשוני אינו ידוע עד כה².

בפרה-אקלמפסיה, התהליך של Pseudo-Vasculogenesis לא מתקיים. התאים הטרופובלסטיים (Trophoblasts) לא עוברים דיפרנציאציה (Differentiation) לפנוטיפ של תא אנדוהל (Endothelial Cell) כפי שקורה בהריון תקין. כתוצאה מכך, ה-Remodeling של העורקים הספירליים (Spiral) מתקיים באופן חלקי

בלבד ללא ואודרילטציה מותאמת למצב של הריון³. שני גורמים פוטנציאליים הקשורים להתפתחות פרה-אקלמפסיה הם חוסר איזון של גורמים אנגיוגניים VEGF (Angiogenic Factors) / PIGF וה-sFlt1 (soluble Fms-like Tyrosine Kinase), כמו גם Autoantibody אנטיסט לסוג השני קולטן אנגיוטנסין 1 (AT1-AA)⁴⁻⁵.

VEGF הוא חלבון פרו-אנגיוגני (Pro-Angiogenic Factor) שיש לו תפקיד מרכזי בהתפתחות תקינה של פקעית הכליה (Glomerulus). חסר ב-VEGF אצל עכברים גורם ל-Glomerular Endotheliosis, שהיא פגיעה אופיינית כליתית בפרה-אקלמפסיה⁶. sFlt1 הוא החלק החופשי בדם של קולטן ממברנלי (Flt-1) ל-VEGF, השייך למשפחת Tyrosine Kinase Receptors. sFlt-1 מעכב באופן סלקטיבי (Antagonist) את פעילות ה-VEGF וגם את PIGF שהוא חלבון פרו-אנגיוגני נוסף הקיים בכמות רבה בהריון תקין. בפרה-אקלמפסיה קיימות רמות גבוהות של sFlt1 הגורמות לעיכוב הפעילות הביולוגית של VEGF ושל PIGF⁴. נוסף על כך, VEGF מגביר את הייצור של NO ו-Prostacyclins-1 ומלווה גורם חיוני לתהליך של Endothelial Cell Fenestration⁷.

לאחרונה נמצאה בשכיחות גבוהה מאוד נוכחות AT-AA בנשים הסובלות מרעלת הריון (קרוב ל-95 אחוז). נוסף על כך נמצאה קורלציה ברורה בין רמות ה-AT1-AA לדרגת חומרה של רעלת הריון⁸.

Endoglin הוא Co-Receptor של 1 & 3 TGFbeta המתבטא בצורה חזקה ב-Vascular Endothelial Cells וב-Syncytiotrophoblasts. הוא ידוע כחומר אנטי אנגיוגני (Antiangiogenic) המעכב התחברות של קפילרות בתנאי מעבדה (In vitro). יש לו תפקיד בוויסות טונוס של כלי דם דרך הפעלת האנזים האנדוהליאלי Nitric Oxide Synthase. בנוסף על כך, Endoglin מגביר את הביטוי של sFlt-1. חולדות בהריון המבטאות בצורה חזקה יחד Endoglin ו-sFlt-1 מפתחות תמונה דמוית פרה-אקלמפסיה עם הופעת פרוטאינוריה, יתר לחץ דם, סממנים של תסמונת HELLP ופיגור עוברי⁹.

דרגת חומרה של פרה-אקלמפסיה וגורמי סיכון

מקובל להבדיל בין צורה קלה לקשה של פרה-אקלמפסיה וחלוקה זו משפיע בפועל על מדיניות טיפולית. הסימנים המעידים על צורה קשה של פרה-אקלמפסיה:

- לחץ דם מעל 170/100 מ"מ"כ.
- פרוטאינוריה מעל 5 גרם ליממה (או < 3+ בדגימת שתן).
- אוליגוריה (מיעוט שתן מתחת ל-400 מ"ל ליום).
- הופעת תסמונת HELLP.
- בצקת ריאות.

במקום ראשון. אפשרות נוספת היא שימוש ב חוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידינים (Nifedipine).
 במצב של פרה-אקלמפסיה קשה, מניעת פרכוסים תושג על ידי מתן Magnesium Sulfate תוך ורידי.
תרופות אסורות – אין להשתמש בתרופות מסוג ACE-Inhibitors או ARBs במהלך ההריון עקב חשש מפגיעה כלייתית אצל העובר. יש להימנע ממתן משתנים מחשש ליירדה בפרפוזיה לשליה.

טיפול עתידי

רעלת הריון כונתה המחלה של התיאוריות, אבל ההתקדמות האחרונה בנוגע לפתוגנזה של ה-Phenotypes הקליניים עשויה להוביל לחיזוי, טיפול ומניעה טובה יותר. התגלית האחרונה של שני גורמים פוטנציאליים הקשורים להתפתחות פרה-אקלמפסיה יצרה תקוות טיפוליות חדשות. נתונים אחרונים מצביעים על כך שרמות של sFlt-1 גן גבוהות משמעותית בחולות עם רעלת הריון, וביטוי יתר נסיוני של sFlt-1 גרם ליתר לחץ דם, לפרוטאינוריה ול-Endotheliosis Glomerular, סימני שאופייניים לפרה-אקלמפסיה. על סמך תפישה זו, מתן כרוני של VEGF 121 אצל חולדות הרות עם רמות sFlt-1 גבוהות שחזר את ה-GFR ואת ה-Effective Renal Plasma Flow לרמות בהריון תקין ופתר את בעיית יתר לחץ דם¹³.

לאחרונה נמצאה בשכיחות גבוהה מאוד נוכחות AT-AA בנשים הסובלות מרעלת הריון (קרוב ל-95 אחוז). בנוסף נמצאה קורלציה ברורה בין רמות ה-AT1-AA לדרגת חומרה של רעלת הריון⁸. הורקה של IgG or affinity-purified AT1-AA מנשים הסובלות מפרה-אקלמפסיה לתוך עכברים בהריון גרמה להופעת יתר לחץ דם, לפרוטאינוריה, Glomerular Endotheliosis, IUGR ולעלייה ברמת sFlt-1¹⁴. התחלה של תופעות אלו נמנעה על ידי מתן AT1R-Antagonist¹⁴.

לסיכום, יתר לחץ דם בהריון ופרה-אקלמפסיה כרוכים בתחלואה קרדיוסקולרית ולכן קיימת חשיבות רבה לגילויים המוקדם. פיתוח תרופות חדשניות למניעה ולטיפול בפרה-אקלמפסיה מהווה אתגר לקהילה הרפואית. הבנה טובה יותר של הפתופיזיולוגיה של ייצור ה-AT1-AA ואישור בבני אדם של תפקיד הטיפול ב-VEGF עשויים להוביל לפריצת דרך טיפולית בשנים הקרובות.

ד"ר סידיני בן שטרית (MD), המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי מאיר כפר סבא, מסונף לבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, רמת אביב

- מעורבות של מערכת העצבים המרכזית (הפרעות ראייה ו/או שינוי במצב המנטלי).
 - פיעור בהתפתחות עוברית.
 - ירידה משמעותית בנפח מי שפיר (Oligohydramnios).
- גורמי סיכון לפרה-אקלמפסיה:**
 גורמי סיכון הקשורים לאם: גיל מעל 40, השמנה (BMI > 35), פרה-אקלמפסיה בהריון קודם, סיפור משפחתי של פרה-אקלמפסיה, גליפר ומולטיפר, מחלות כרוניות - APLA, סוכרת, יתר לחץ דם כרוני, מחלת כליה, קרישיות יתר ומחלות אוטואימוניות¹⁰.
 גורמי סיכון הקשורים להריון: הריזון רב עוברי, Hydrops fetalis, מולה בועית (Hydatiform mole).

גישה טיפולית

מניעת רעלת הריון – התערבויות רבות הוצעו כדי למנוע הופעת פרה-אקלמפסיה אולם זוהו רק שתי התערבויות שהציגו אפקטים מינימליים.
 מתן אספירין במינון נמוך (50-150 מ"ג ליום) עשוי להפחית את השכיחות לפרה-אקלמפסיה בעשרה אחוזים (RR:0.9, 95% CI: 0.84-0.97). לתוספת סידן יש השפעת קטנה באוכלוסיית עם צריכת סידן נמוכה (פחות מ-600 מ"ג ליום)¹².
טיפול – מטרת הטיפול היא לאפשר התפתחות תקינה של העובר עד הלידה בלי לסכן את האם, תוך מניעה של הופעת אקלמפסיה במקרים של פרה-אקלמפסיה. רוב המקרים של גיל הריון מעל 35 שבועות וסימנים של פרה-אקלמפסיה קשה, הפתרון יהיה לידה.

בהופעת התסמונת לפני השבוע ה-35 להריון, ההחלטה תתקבל על ידי צוות רב תחומי לגופו של עניין.
 בהופעה ראשונה של סימנים המחשידים לפרה-אקלמפסיה, רצוי לבצע הערכה ראשונית של האם ושל העובר במסגרת אשפוז, הכוללת:

1. המשך אשפוז במקרים של תסמונת קשה, יתר לחץ דם קשה או סימנים של התחלת לידה מוקדמת.
 2. מעקב אמבולטורי ומנחה במקרים קלים או לחץ דם קל (מתחת 150/100 מ"מ/כ"ס), ללא תסמינים קליניים.
- במקרים של לחץ דם מתחת 150/100 מ"מ/כ"ס מלווה בסימנים קליניים, במצב של פרה-אקלמפסיה ובמקרים של לחץ דם מעל 150/100 מ"מ/כ"ס, יש להתחיל בטיפול תרופתי. בעדיפות ראשונה Alphasymptol או Labetolol. עדיפות שנייה תיתן לחוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידינים (Nifedipine).
 במקרים של יתר לחץ דם קשה (מעל 170/110 מ"מ/כ"ס), יש לאשפוז את החולה ומטרת הטיפול סביב לידה היא לאזן לחץ דם סביב ערכים של 100-150/90-100 מ"מ/כ"ס. מומלץ להשתמש ב-Hydralazine או ב-Labetolol במתן תוך ורידי

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 51- 522.
2. Page E. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. Am J Obstet gynecol 1939; 37: 291-293.
3. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endothelial invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99: 2152-2164.
4. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Liberman TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003; 111: 649-658.
5. LaMarca BB, Wallukat G, Linas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Atoantibodies to the angiotensin type 1 receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor alpha in pregnant rats. Hypertension 2008; 52: 1168-1172
6. Eremina V, Quaggin SE. The role of VEGF-A in glomerular development and function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 9-15.
7. He E, Venema VJ, GU X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. J Biol Chem 1999; 274: 25130-25135.
8. Siddiqui AH, Irani RA, Blackwell SC, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibody is highly prevalent in preeclampsia. Hypertension 2010; 55: 386-393.

9. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D' Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006; 12: 642-649.
10. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330: 565-571.
11. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative group. Antiplatelets agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patients data. Lancet 2007; 369: 1791-1798.
12. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 639-649
13. Gilbert JS, Verzwuyvelt J, Colson D, Arany M, Karumanchi SA, Granger JP. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 infusion lowers blood pressure and improves renal function in rats with placental ischemia-induced hypertension. Hypertension 2010; 55: 380-385.
14. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, Hicks MJ, Ramin SM, Kellems RE, Xia Y. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. Nat Med 2008; 14: 855-862.