

# ThePharma

A Publication of The MEDICAL Group

ינואר - פברואר 2010 | גיליון מס' 11

דו ירחון רפואי לרוקחים בישראל

36

## כולסטרול

הגורמים להוצרתו והטיפולים להפחתתו

41

## העידן האנטיביוטי

חלק ב': 1940-2025

44

## כאבי הראש הראשוניים

סיווג חדש הטיפול



10

## מודפיניל

תכשיר מעורר בעל יתרונות קליניים



למומחיות שלך מגיע יותר  
**VARDIYA MEDICAL**  
 מרפאות מומחים ורדיה

ירקוני



**מומחים מקבלים יותר ב- VARDIYA MEDICAL**

גם התנאים הטובים ביותר וגם מגוון אפשרויות בחירה שמתאימות במיוחד לך. אתם בוחרים את הימים. אתם בוחרים את השעות. אתם בוחרים את התקציב. כי אצלנו אתם המומחים! **התקשרו עוד היום: 054-8170117, 054-4357776**  
 תנאים ברמה שלא הכרתם: • מיקום נוח ונגיש במרכז חיפה • קליניקות מרוהטות ומאובזרות • חניה חינם עם נגישות לנכים עפ"י תקני קופות החולים • גישה ישירה למרפאות • פינות המתנה נעימות • שרותים מקצועיים של דלפק קבלה המאויש במזכירות רפואיות • בית מרקחת צמוד • אפשרות ל-Time Sharing (חלוקה לפי ימים)



For type 1 and type 2 diabetes

# הדרך הקלה להתחיל

✓ קל ללימוד ✓ קל לשימוש ✓ קל להזרקה

האינסולין מס' 1 בעולם\* עכשיו בסל הבריאות ללא תגבלות

**LANTUS<sup>®</sup> SoloSTAR<sup>®</sup>**  
 insulin glargine  
 האינסולין הבזאלי היחיד למשך 24 שעות ללא פיקים



**Apidra<sup>®</sup> SoloSTAR<sup>®</sup>**  
 insulin glulisine  
 אינסולין קצר טווח: מהיר, גמיש ופיזיולוגי

IL GLA.08.03.08

**העט המתקדם בעולם עם שביעות הרצון הגבוהה ביותר\***  
 עט חד פעמי, המאפשר הזרקה של עד 80 יחידות בקפיצות של 1 יחידה תוך השמעת קליק בזמן כיוונון כפתור המינון (לכבדי ראייה)



**sanofi aventis**

Because health matters

\* IMS Sales 2007 1. Haak T, et al. Clinical Therapeutics 2007; 29(4):650-660



### קוראים יקרים,

במרץ אשתקד הופיעו הדיווחים הראשונים על שפעת החזירים. מערכת הבריאות התעשתה במהירות והוציאה הנחיות לשמירה על היגיינה, כאמצעי למניעת התפשטות המחלה. לקראת החורף התעוררו סימני שאלה רבים: מה יהיה היקף התחלואה, כיצד תתמודד מערכת האשפוז עם תחלואת החולים המורכבים, האם יתממש תרחיש האימים והמחלה תוכר כפנדמיה.

משרד הבריאות נערך לאספקת חיסון המוני לכלל אזרחי ישראל. למרות החשש מחוסר במנות חיסון, נרכשה כמות מספקת של חיסונים המכילים אדג'ובנט וחיסונים שאינם מכילים אדג'ובנט. הקמפיינים באמצעי התקשורת, שהחלו לפני מספר חודשים, עדיין מזמינים את הציבור ככלל ונשים הרות בפרט, להתחסן. ובכל זאת, היענות הציבור, כולל הצוותים הרפואיים, נמוכה יחסית למצופה.

אין זה המקום לפתוח בדיון מדוע לא מגלה הציבור נכונות להתחסן. מאידך ראוי לפתוח בבירור מדוע צוותי רפואה אינם סומכים על עבודת המטה היסודית של משה"ב ועל מיטב המומחים שגויסו לטובת הנושא, ובחרים לא להתחסן.

חורף חם ובריא לכולנו.

### ד"ר שמוליק קלנג

עורך מדעי

מנהל המחלקה לפרמקולוגיה והמחלקה לרוקחות,  
שירותי בריאות כללית

נשמח לקבל מכם הצעות, תגובות, הערות והארות, לכתובת [rinat@themedical.co.il](mailto:rinat@themedical.co.il)

מו"ל: פורום מדיה

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: ד"ר שמוליק קלנג

עיצוב גרפי: מאיה פרי

פורום 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: [rinat@themedical.co.il](mailto:rinat@themedical.co.il)

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

משתתפים: ד"ר אהוד ורנר, ד"ר דרור בר-ניר, אמיר צמדקוביץ,

ד"ר אריה מרקל, ד"ר אריה קוריזק, דפנה זיו בוסאני, ד"ר ברוך

אלעד, פחפי' ירון ניב, ד"ר איתן פאר, ד"ר חיד פרידמן

מנכ"ל: שלמה בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ופרסום: דנית אור

מחלקת כנסים: תמר בקר

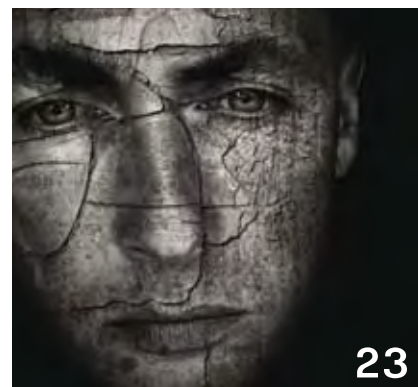
כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או עוץ 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 להועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך כולל כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח.



<b>בשטח</b>	
<b>להתבונן בקנקן</b>	<b>06</b>
ראיון עם במאה פורטייה, סגן נשיא חטיבת Süd-Chemie בתחום מארזי תרופות ◀ אמיר צנדקוביץ	
<b>עניין רפואי</b>	
<b>מודפיכל - תכשיר מעורר בעל יתרונות קליניים</b>	<b>10</b>
היבטים פרמקולוגיים, מגנני פעולה משוערים, שימושים אפשריים ותופעות לוואי אפשריות ◀ ד"ר ברוך אלעד	
<b>המוח והטיפול ההורמונלי</b>	<b>16</b>
השפעת גלי חום על שיניים בתפקוד המוח בגיל המעבר ויעילות מתן אסטרוגן במניעת דמונציה ומחלת אלצהיימר ◀ ד"ר איתן פאר	
<b>דלקת סבוראית וסבוריאה</b>	<b>22</b>
דלקת סבוראית וסבוריאה הינן שתי בעיות שכיחות, שונות לחלוטין אחת מהשנייה ואף הטיפול בהן שונה ◀ ד"ר אהוד ורנר	
<b>עור רגיש</b>	<b>26</b>
עור רגיש שכיח בקרב האוכלוסייה. הטיפול בו כולל שימוש במוצרי ניקוי, לחות ואיפור מתאימים ◀ ד"ר דויד פרידמן	
<b>תזונת תינוקות ופעוטות</b>	<b>30</b>
המלצות לתזונה בשנתיים הראשונות לחיים ◀ דפנה זיו בוסאני	
<b>הורדת LDL</b>	<b>36</b>
סקירת הגורמים להיווצרות כולסטרול ומגוון הטיפולים המוצעים להפחתתו ◀ ד"ר אריה מרקל	
<b>העידן האנטיביוטי 1940 - 2025 חלק ב':</b>	<b>41</b>
אנטיביוטיים הפוגעים בבניית דופן התא החיידקי ◀ ד"ר דרור בר-ניר	
<b>כאבי ראש ומיגרנה</b>	<b>44</b>
סקירת כאבי הראש הראשוניים השונים ודרכי הטיפול בהם ◀ ד"ר אריה קוריצקי	
<b>משככים כאב, מזיקים לדרכי העיכול: אספירין ו-NSAID</b>	<b>48</b>
מק לדרכי העיכול העליונות עקב שימוש באספירין ובתרופות נגדות דלקת מקבוצת ה-NSAID ◀ פרופ' ירון ניב	
<b>עניין נוסף</b>	
<b>תרופות - שאלות ותשובות</b>	<b>09</b>
התוויות, אינטראקציה בין תרופות, מינון: שאלות ותשובות באדיבות המרכז למידע תרופתי לצוות רפואי בקהילה - מחלקת רוקחות, אגף רפואה בקהילה בשירותי בריאות כללית	
<b>קונגרסים מסביב לעולם</b>	<b>24</b>
<b>מבזק קמ"ר: מידע רפואי משירותי בריאות כללית</b>	<b>29</b>



# להתבונן בקנקן

ראיון עם בנואה פורטייה, סגן נשיא חטיבת Süd-Chemie בתחום מארזי תרופות, בהשתתפות אורן גור, הבעלים של חברת "יעיל נוע"

## אמיר צנדקוביץ

בנואה פורטייה משמש כסגן נשיא בחברת Süd-Chemie, האחראי על חטיבת מארזי התרופות, המתמחה בפתרונות בתחום הבריאות בכל העולם. החברה כולה מעסיקה כיום כ-6500 עובדים ברחבי הגלובוס, ומחזור מכירותיה נע סביב 1.2 מיליארד אירו. חטיבת מארזי התרופות מתמחה במארוזים מתוחכמים וממוגנים המיועדים לתעשיית הפרמצבטיקה, תוך התמקדות באיכויות ההגנה, ספיגת הלחות והחיסכון של תרופות ומוצרים מתחום הבריאות. מתקני הייצור המרכזיים של החטיבה ממוקמים בצרפת, סין, שווייץ, אוסטרליה וארה"ב. לאור פעילותן הענפה של חברות ישראליות כגון טבע, אגיס, דקסון, תרו ורקח, מרחיבה Süd-Chemie את פעילותה בשוק הישראלי באמצעות חטיבת "יעיל פארמה" מקבוצת "יעיל נוע", המתמחה בפתרונות לתעשיית הפרמצבטיקה, הביוטכנולוגיה והכימיקלים.

פורטייה בקר בארץ כאורח של חברת "יעיל נוע" והסביר כי "אנחנו ב-Süd-Chemie מודעים היטב למרכזיותו של הסקטור הפארמצבטי בישראל. זהו תחום המאופיין בחברות המתמחות בתחום הגנרי, כמו גם בתחומי מחקר ופיתוח. המטרה שלנו היא להפוך את היכולות הטכניות לנגישות עבור לקוחותינו בישראל, תוך התחייבות לתפעול ברמה הגבוהה ביותר".

**Süd-Chemie היא חברה ותיקה מאד. מה אתה יכול לספר עליה?**

"החברה חגגה בשנה שעברה 150 שנים להקמתה. החברה הוקמה במינכן ע"י ארבעה שותפים עסקיים שחברו לפרופסור לכימיה Justus von Liebig, הנחשב למי שתרם רבות לתיאוריות על דישון ולתחומי הכימיה האגררית והביולוגית. עם השנים, הרחיבה החברה את תחומי פעילותה, כאשר מאז ומתמיד תחום ההתמחות של החברה היה עיבוד חרסית (Cley), הידועה בכשרו ספיגת המים הגבוהה שלה, ומהווה עד היום בסיס לתעשיית המוצרים

סופגי הלחות בתחום האריזות. למעשה, חברת Süd-Chemie היא אחת הגדולות בעולם בכל הנוגע לאריזות המכילות פתרונות מסוג זה".

**האם קיימים הבדלים משמעותיים באופן ההתייחסות לתחום הבריאות בעבר, לעומת הווה? מה צפוי בעתיד?**

"באקלים המשבר הכלכלי של החודשים האחרונים, מחפשים כולם את המוצר הטוב ביותר שניתן לקבל במחיר הזול ביותר. החברות ברחבי העולם זהירות מאד בנוגע לעלויות והן מעוניינות יותר מתמיד באריזות שיאפשרו להן הוצאות ייצור מינימליות ואורך חיי מדף מקסימלי. אנו מנסים לענות על הצרכים הללו וחשבנו לנסות לשלב מאפיינים (פיצ'רים) הקיימים

אורן גור ובנואה פורטייה

במוצרים שונים כדי להוזיל ולייעל את ייצור האריזות. לדוגמא, אריזות תרופות המשלבת בתוך החומר הפלסטי חומרים דסיקנטיים (Dessicants - סופחי/סופגי לחות). כלומר, המהנדסים הכימיים של החברה לוקחים חומר פלסטי המשמש לבניית מיכל התרופה וחומר בעל תכונות דסיקנטיות והופכים אותם לפולימר אחד.

פיתוח נוסף וחדשני של החברה מתייחס לערך מוסף של האריזה, בכל הנוגע להגנה על תרופות חדשות בשוק, להאשר נוטות להיות חשופות ופגיעות לחמצון יותר מבעבר. הסיבה לכך נעוצה במבנה הכימי של התרופות ובמייצבים מהם מנסים כיום להימנע. לצורך כך, יש לנו אריזות ייעודיות שמונעות כניסת חמצן ושומרות על איכות התרופה.



לכרות אותו, לייבשו - והוא מוכן לשימוש. מבחינת איכות הסביבה זהו חומר בעל טביעת פחמן טובה מאד בהשוואה לג'ל. מבחינתנו הוא גם ידירתי לסביבה הפיננסית. למעשה, המוצרים שלנו בארה"ב עברו בהצלחה רבה משימוש בג'ל סיליקה לשימוש בחרסית כדסיקנט. הדבר בולט במיוחד בתחום הויטמינים ואנחנו מקווים להצלחה דומה גם בתחום התרופות. זהו תהליך רחב היקף ומשמעותי מאד בכיוון של ייצור אריזות בעלות מאפיינים ירוקים מבעבר."

**המוצרים המגיעים לישראל כבר מכילים חרסית? אורן גור:** "אנחנו מצויים עכשיו בתהליך של נטישת ג'ל הסיליקה ומעבר לכיוון החרסית. העיכובים נובעים רק מבירוקרטיה וענייני רגולציה של התחום הפארמצבטי".

**בנאה פורטייה:** "החומר כבר קיבל את כל האישורים הנדרשים. זהו חומר בטוח לחלוטין לשימוש. הידעת, למשל, שניתן לאכול חרסית? לאדם הסובל מבעיות עיכול מומלץ לבלוע את חומר זה".

**אתם מצהירים על כך ש"החברה מקיימת תפיסה הוליסטית של הליכה עם הלקוח". מה הכוונה במינוח "הוליסטי"?**

אתן לך דוגמא. לפני מספר שנים הייתה המילה "מלאי" (Stock) חסרת משמעות עבור חברות בתחום הפארמצבטי. החברות רצו לשמור על מלאי בלתי מוגבל כדי לוודא שקיימת אספקה רציפה של המוצרים. כיום, המשבר הכלכלי, יחד עם עלייתן של חברות התרופות הגריות, יצרו מצב בו חברות הפארמה הגדולות נאלצות לשמור על ייצור "רוח" מבעבר. התפיסה ההוליסטית שלנו מתבטאת במחשבה על צמצום ההוצאות של חברות אלו, המהוות את לקוחותינו, ע"י שכלול תהליך הייצור, הפיכתו למבוסס מחשבים באופן מלא וצמצום מלאים בלתי נחוצים. כלומר, מבחינתנו, ההוליסטיות היא בחשיבה לא רק על המוצר, אלא גם על השירות הכולל שאנחנו מעניקים לחברות. הלקוחות שלנו יכולים היום לעקוב און-ליין אחר התקדמות הזמנותיהם, ע"י כניסה בסיסמא למערכת שלנו".

**מה צופן העתיד הרחוק לתעשיית האריזות? "בחזוני, אני רואה מארזי תרופות המהווים דיספנסרים בפני עצמם. מעבר לחידושים טכנולוגיים, חברת Süd-Chemie החלה לפעול לא מזמן לפעול בסין ואנחנו כבר לא יכולים לחכות לתוצאות הפעילות הזו. בנוסף, קיימת תנודה בשוק התרופות לעבר חברות גריות, כמוהן אתם מכירים היטב בישראל."**

כאשר משווים למדינות במזרח אסיה, שם אנחנו מוצאים את עצמנו לא פעם נאבקים להבין את התרבות העסקית המקומית".

**האם החברה מביאה בחשבון את האקלים המקומי החם, ביחס למוצרים המגיעים לישראל?**

"ראשית, חייבים לזכור שעיקר פעילותן של חברות התרופות בישראל עימן אנו עובדים, הוא ייצוא של מוצרים. מעבר לכך, כאן מתבטא הידע הרב והניסיון שרכשנו בעבודה ברחבי הגלובוס. אני סמוך ובטוח שיש לנו את היכולת לספק מארזים לחברות שפועלות בערים נעימות אקלים יותר כמו פריז מצד אחד, וגם לערים פחות ממוזגות מתל אביב מצד שני. המודלים המתמטיים הפעילים שלנו מאפשרים לנו להתאים את המבנה הפולימרי של המארוזים לפי הטמפרטורות ומידת הלחות האופייניות לכל מדינה".

**התוכל לספר על פיתוח הדיסקנט הידירתי לסביבה עליו אתם שוקדים?**

"הדיסקנט הנפוץ ביותר כיום בתחום האריזות הוא חומר הנקרא "ג'ל סיליקה". זהו חומר המבוסס על נתרן צורני, והוא מוכר למדע כבר מהמאה ה-17. בתקופת מלחמת העולם הראשונה נעשה בחומר שימוש במסכות גז, ובמהלך המלחמה העולם השנייה כבר השתמשו בו כדי לשמור על פניצילין מפני לחות. מאידך, בתהליך הייצור מעורבת חומצה גופרתית, חומר בעייתי בכל הנוגע לניהול השלכת חומרים מסוכנים. כאן המקום לציין, כי חומר זה היה אחד החומרים הראשונים אותם ייצרה החברה בימי הקמתה באמצע המאה ה-19.

טביעת הפחמן שמויצרת בתהליך הפקת ג'ל הסיליקה אינה טובה. בנוסף, מירב הכמות של ג'ל הסיליקה מיוצרת כיום בסין, מסיבות כלכליות. כמו הרבה מוצרי צריכה, העלייה במחירי הנפט גררה עלייה במחירי ייבוא ג'ל הסיליקה. הנסיבות הכלכליות הן אלו שמעוררות דרישה לדיסקנטים "ירוקים יותר", דרישה המגיעה בקול תרועה רמה במיוחד מארה"ב. חברת Süd-Chemie בדקה את הנושא לעומק והגענו למסקנה שיש אפשרות למצוא חומר חלופי לג'ל הסיליקה. הבחירה בחומר החדש מהווה סוג של סגירת מעגל, שכן מדובר בחרסית (Cley), או, בשמה המדעי, בנטוניט. להוכיח, זהו למעשה החומר שליווה את הקמת החברה לפני יותר מ-150 שנים. גילינו שחרסית יכולה לשמש למגוון רב של אפליקציות כגון מארזי התרופות, אך גם למטרות אחרות, בהן החלפה של רוב מוצרי הנפט האכילים. למעשה, החרסית היא חומר טבעי ולא מלאכותי כמו ג'ל הסיליקה. כל שנדרש מאיתנו הוא



מאידך, חשוב לציין שהגענו כיום לרמת שליטה בהנדסת החומרים המאפשרת לנו לייצר דיסקנטים שאינם סופחים לחות ברמה של 100 אחוז, אלא ניתן בעזרתם לקבוע מראש מה תהיה רמת הלחות הקבועה בתוך האריזה. אנו מסוגלים כיום לייצר אריזות אשר ממש כמו מערכות מיזוג אויר מרכזיות, שומרות לאורך כל חיי המדף של המוצר על רמת לחות של 20 אחוז או 30 אחוז, לפי דרישת הלקוח. לדוגמא, מוצרים ותרופות הנמכרים בקפסולות רכות, הרגישות מאד לשינויים ברמת הלחות, ועלולות להתייבש בקלות ולקצר את אורך חיי המדף. משאפי אבקה (כגון פליקסוטייד, סרטייד) מהווים דוגמא נוספת לצורך בניטור רמת הלחות בתוך האריזה, מאחר והאבקה חייבת להישמר ברמת לחות יחסית כדי להשיג את האפקט הרצוי של התרופה". אורן גור, הבעלים של חברת "יעיל נוע", הוסיף כי תחום חשוב נוסף במסגרת פעילותה של חברת Süd-Chemie מהווה ההתמודדות עם תעשיית התרופות המזופיות כדוגמת ויאגרה וסילאליס. אחת מדרכי ההתמודדות תהיה שילוב של מספרים סידוריים על אצוות של אריזות, שיאפשרו תהליך של ידוא אותנטיזציה ומעקב.

**מהם האתגרים הספציפיים בהם אתם נתקלים במדינות השונות בהן החברה פועלת?**

"בכל הנוגע לעבודה מול ישראלים, ואני מניח שלשם אתה חותר, אני יכול לומר שמאד נוח לשבת עם צוותים ששולטים באנגלית ולעתים אף בצרפתית, וחולקים הון תרבותי המקל על העבודה המשותפת. בנוסף, התרשמתי שהישראלים מאד דינמיים ומייצרים במהירות מומנטום משמעותי בעבודה. הספקים עימם אנחנו עובדים הם אנשים המונעים מרוח של שיתוף ולמדנו להקשיב להם ולסמוך מהם. הדברים הללו משמעותיים בעיקר

# מידע לגבי מתן תרופות שאלות ותשובות

התוויות, אינטראקציה בין תרופות, מינון: שאלות ותשובות באדיבות המרכז למידע תרופתי לצוות רפואי בקהילה-מחלקת רוקחות, אגף רפואה בקהילה בשירותי בריאות כללית

imipramine וגורם להפחתת יעילותו (לא ברורה המשמעות הקלינית של השפעה זו).

3. לפי Stockley's drug interactions מדובר בשני נוגדי דיכאון שונים. לא ברור אם השפעתם נוגדת הדיכאון היא סינרגיסטית או שהאחד מפחית את יעילות השני.

לסיכום, מומלץ לא לתת את שני התכשירים במקביל, בגלל שאין מידע המוכיח את הגברת יעילות ובשל העובדה שייתכנו השפעות גומלין, כפי שהוסבר.

**אישה בת 49 הסובלת מפטרת קשה בכפות הרגליים (וסובלת גם מיל"ד), מטופלת בלוסרטן ואמלודיפיין. שימוש מתמשך במשחת טברם מועיל חלקית בלבד. האם לתת טיפול קצר בכדורי טריקן (פלוקונאזול) דרך הפה, אם יש אינטראקציה בין תרופתית בדרגה של Moderate בין פלוקונאזול לשתי התרופות ליל"ד שהיא מקבלת?**

ניתן לתת את התרופות בו זמנית. יש לעקוב אחר החולה ואחר לחץ הדם שלה ולודא שהוא ממשיך להיות מאוזן, למרות האינטראקציה הבין תרופתית.

**בת 34 הנמצאת בטיפול פוריות, מעוניינת בנטילת lorastin לטיפול בפריחה אופיינית. האם מותר לה ליטול, אם היא מטופלת ב-Menogon-1 Decapeptil?**  
מותר. אין השפעות גומלין בין התרופות.

**בחורה בת 28 אשר נוטלת גלולות גינרה, נטלה אתמול בשעה 22:00 גלולה ואחרי שלוש שעות החלה להקיא ולשלשל. האם היא צריכה ליטול היום שתי גלולות?**

לא. היא אינה צריכה ליטול שתי גלולות היום. עליה להמשיך בנטילה כרגיל, גלולה אחת ליום עד סוף החפיסה. השלשול עלול להפחית מיעילות מניעת ההריון ולכן מעתה ועד סוף החפיסה על האשה להשתמש במקביל באמצעי מניעה נוסף כדוגמת קונדום.

לשם השוואה בין התכשירים השונים המכילים St John's wort מבחינת מיצוי וכמות החומר הפעיל.

**האם ניתן לפתוח קפסולות צפורל ולערבב עם אוכל או נוזל לחולה שאינה מסוגלת לבלוע את הקפסולות בשלמותן?**

Cap. Ceforal=Cephalexin. אפשר לפתוח את הקפסולה ולערבב את האבקה עם מעט נוזל או מזון וליטול עם כוס מים. מומלץ ליטול צפורל שעה לפני האוכל או שעתיים אחרי האוכל. מתן יחד עם האוכל יעכב את הספיגה אולם תושג אותה השפעה רפואית.

**האם Bezafibrate יכול לגרום להופעת פריחה בעור בשוקיים עד ל-Vasculitis?**  
תתכן תגובה עורית לטיפול בפיבראט. מעל 1%: גירוד, אקזמה, פריחה. מתחת ל-1%: סרפדת ודלקת עורית.

**בחורה בת 30 מטופלת במשך חודש בשתי תרופות פסיכיאטריות: ציפרלקס 10 מ"ג וקסנקס 10 מ"ג פעמיים ביום. בנוסף, היא מקבלת אלטרוקסין. בשבוע האחרון הופיעו המטומות על שתי השוקיים. האם יתכן SE של התרופות?**

התרופה Cipralex (escitalopram) עלולה לגרום לתופעת לוואי של המטומה באחד מהמטופלים לכל היותר.

**מטופלת בת 80 מקבלת מזה זמן רב Primonol (טריציקלי) לטיפול בבעית שתן. האם יש קונטרה-אינדיקציה למתן Remotive לדיכאון?**

לפי שלושה מקורות מידע שונים, קיימת השפעת גומלין בין wart st. john remotiv - ובין imipramine-primonil:

1. שילוב בין 2 התכשירים עלול להוביל באופן תאורטי לסרטונון סינדרום.
2. St. John Wart מגביר את הפירוק של

**האם יש מניעה לקחת אומגה 3 יחד עם אספירין?**

אין איסור ליטול אומגה 3 יחד עם אספירין אך קיימים שני דיווחים, לפיהם אומגה 3 עלול להגביר את השפעות האספירין במניעת צימות טסיות. מומלץ להזהיר את המטופלים משילוב זה, ובעיקר את אלה שלהם גורמי סיכון לדימום או אלה הנוטלים בנוסף לאספירין תרופות העלולות להגביר דימום.

**האם ניתן לתת זריקה תוך שרירית של Gentamicin 240mg פעם ביום?**

מטופל בן 55, עם זיהום brucellosis קיבל, עם שחרור מבי"ח, המלצה להמשך טיפול עם Gentamicin IM 240mg once daily + doxylin 100mg b.i.d. כמו כן הומלץ ניטור של תפקוד כלייתי ורמות gentamicin בסרום, כל יומיים. קיים פרוטוקול טיפולי, שמשלב מתן Gentamicin 240mg X1/d IM ל-7 ימים Doxylin PO 100mg X2/d ל-30 או 45 ימים. למתן פעם ביום של Gentamicin יעילות דומה למתן סטנדרטי (3 פעמים ביום - IM) - עקב יעילות תלויה ריכוז והשפעה פוסט-אנטיביוטית של התרופה וככל הנראה טוקסיות כלייתית מופחתת (בהסתמך בעיקר על מחקרים בחיות). אין יתרון - מבחינת רעילות התרופה באזניים. יש לנטר תפקוד כלייתי ורמות התרופה בדם בהתאם להנחיות מבי"ח.

**האם אפשר להעלות את מינון התרופה Remotiv ל-250 מ"ג שלוש פעמים ביום?**

Remotiv Tab. 250mg רשום בעלון לרופא של התכשיר במינון של 250mg\*2/day בלבד. התכשיר רשום לטיפול בדיכאון קל עד בינוני, תחילת ההשפעה לאחר 14 ימים ומירב השפעתו מתקבלת לאחר 4-6 שבועות.

בארצות הברית המינונים המומלצים גבוהים יותר והם משתמשים גם להתוויה של Major or severe depression. המינונים הניתנים הם 900-1200mg/day. בארה"ב משווק תכשיר אחר המכיל 300mg. אין מספיק נתונים



# מודפיניל - תכשיר מעורר בעל יתרונות קליניים

מטרת סקירה זו היא היכרות עם התרופה, כולל היבטים פרמקולוגיים, מנגנוני פעולה משוערים, שימושים אפשריים (ברובם הגדול off-label) ותופעות לוואי אפשריות





## ד"ר ברוך אלעד

**מ**חלות רבות בניירולוגיה מתאפיינות, בין היתר, בשינויות-יתר או בעייפות. עד לא מכבר, היה הטיפול היחיד במצבים אלה בחומרים ממריצים, כגון methylphenidate או אמפטמינים, אשר פועלים באמצעות הפחתת קליטה מחדש של דופאמין ונוראפינפריין וגם באמצעות הגברת שחרורם למרווח הסינפטי בעת גירוי. פעילות חומרים אלה אינה סלקטיבית ופעילותם באתרים במח שאינם מתוכים מצבי עירות מסבירה הן את תופעות הלוואי והן את הפוטנציאל לתלות והתמכרות.

בשנה האחרונה, התבשרו על הכנסה לסל של תכשיר מעורר חדש - Provigil - שהחומר הפעיל שבו הוא מודפיניל (modafinil); תכשיר זה מוגדר כמעורר (wake-promoting) ולא כממריץ (stimulant). מנגנון הפעולה של חומר זה עדיין נחקר, אך הוא בודאי שונה מחומרים ממריצים ובעל יתרונות משמעותיים בשימוש קליני. תכשיר זה רשום במשרד הבריאות להתוויות הבאות:

1. ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה.
  2. ישנוניות-יתר אידיופאטית.
  3. ישנוניות שיורית בחולי תסמונת דום נשימה בשינה כטיפול משלים לטיפול אופטימלי ב-CPAP.
  4. ישנוניות-יתר הקשורה בעבודת משמרות.
- מודפיניל הוכנס ב-2009 לסל הבריאות הממלכתי בהתוויות הבאות:

1. ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה.
  2. נטייה מוגברת לשינה בחולי טרשת נפוצה מסוג relapsing-remitting (התוויה לא רשומה).
- עובדה מעניינת היא שתרופה שפעילה בעיקר במרכזי המוח הקשורים בשינה ועירות, הינה בעלת השפעה קלינית מוכחת ומשמעותית גם במצבים שלכאורה אינם קשורים לשינה ועירות, כגון הפרעת קשב, דיכאון ועייפות.

### היבטים פרמקודינמיים

מודפיניל שונה במבנהו מחומרים ממריצים (ציור 1). מנגנון הפעולה שלו אינו ידוע. הוא מגביר עירנות בלא גירוי כללי של מערכת העצבים המרכזית; בעבודתו במבחנה הוא אינו מגביר שחרור דופאמין, אך נקשר בצורה חלשה לאתרי קליטה מחדש של דופאמין ומגביר את ריכוז דופאמין בתוך הבין-תאי; פעולתם התקינה של DAT (Dopamine transporter)

1-(Norepinephrine transporter) NET חיונית לפעולת מודפיניל. לאחרונה התפרסמה עבודה הבוחנת שינויים בריכוז דופאמין וזמינות DAT במחוזותיהם של נסיינים בריאים מנינים של מודפיניל בעלי משמעות קלינית (200-400 מ"ג). התברר, בניגוד להנחות קודמות, כי מודפיניל אכן מגביר את ריכוז הדופאמין במוח האדם (כולל ב-Nucleus accumbens), אשר מעורב בחיזור ההתנהגות הקשורה בהתמכרות). מודפיניל עושה זאת כנראה באמצעות חסימת DAT, בדומה למתילפנידאט. האפניות של מודפיניל ל-DAT נמוכה הרבה יותר ממתילפנידאט ולכן עד כה, השפעה זו של מודפיניל חמקה מהחוקרים.

מודפיניל אינו נקשר לקולטנים נפוצים, כמו נוראפינפריין, סרוטונין, דופאמין, GABA, אדנוזין, היסטאמין, מלטונין, מולטונין או בנוודיאופינים; בניגוד לתיאורו בעת הכנסתו לשימוש בסוף שנות ה-80 הוא אינו אגוניסט אלפא-1-אדרנרגי. עם זאת, למודפיניל השפעה עקיפה על המערכת הני"ל וניתן להשפעה דופאמינרגית/נוראדרנרגית סלקטיבית ומקומית שמגבירה את תפוקתן של מערכות היפותלמיות "מעוררות" שפעולתן מתווכת ע"י היסטאמין והיפוקרטין ומפחיתה את תפוקתן של מערכות היפותלמיות "מרדמות" שפעולתן מתווכת ע"י GABA.

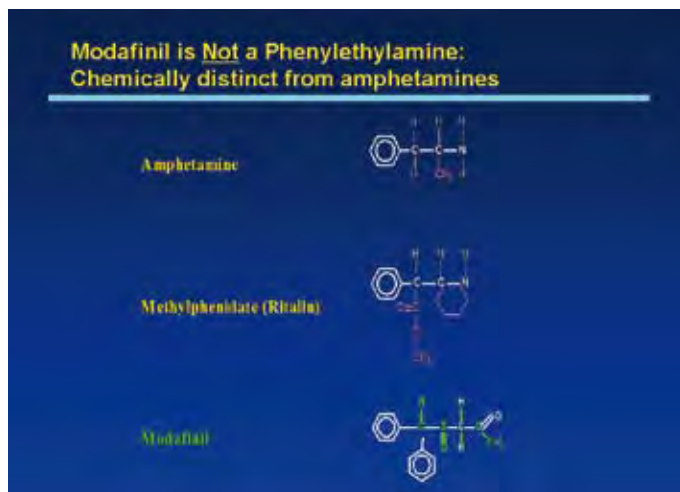
בציור 2 ניתן לראות כי מודפיניל אינו בעל השפעות פרמקולוגיות על ההתנהגות המתווכת ע"י דופאמין ונוראפינפריין. הוא גם אינו מעכב את האנומים MAO-B-1 Phosphodiesterase.

מודפיניל פועל באיזור מצומצם בהיפותלמוס, כפי שאפשר לשפוט משפעול (activation) ניורונים באיזורים של Tuberomammillary nucleus, anterior, fornicular area, Suprachiasmatic nuclei, המעורבים במצב עירות פיזיולוגי. לעומת זאת, אמפטמינים גורמים לשפעול נרחב של ניורונים (במיוחד בגרעיני הבסיס ובקליפת המוח, בנוסף להיפותלמוס) (ציור 3). מודפיניל גם מגביר ריכוזי סרוטונין בקליפת המוח, ללא קשר לקליטה מחדש (יתכן שפעולתו זו מסבירה יעילות מסוימת של החומר בטיפול בדיכאון עמיד).

### היבטים פרמקוקינטיים

התכונות הפרמקוקינטיות של מודפיניל מסוכמות בציור 4. ניתן לראות, שזמן מחצית החיים של החומר מאפשר





**Pharmacological Comparisons of Modafinil and Amphetamines**

	Methylphenidate	Amphetamine	Modafinil
Wakefulness	↑↑	↑↑	↑↑
Locomotor activity	↑↑	↑↑	↑
Actions modified by dopamine antagonist	↓↓	↓↓	0
Stereotypy	↑↑	↑↑	↑
Anxiety	↑↑	↑↑	0
Increase BP/HR	↑	↑	0
NREM rebound	↑↑	↑↑	0

חריג בו תרופה מוכנסת לסל שלא על פי ההתוויה הרשומה שלה. עוד יותר מפתיעה העובדה שההכנסה לסל והשימוש בהתוויה זו בכלל מבוססים על שני מחקרים מבוקרים בלבד (הראשון משנת 2002 הראה עדיפות על פלצבו וכלל 72 מטופלים, השני משנת 2005 לא הראה עדיפות על פלצבו וכלל 115 מטופלים) ומחקר פתוח אחד משנת 2002 שכלל 50 מטופלים. למרות כל האמור לעיל, השימוש בתרופה לצורך הקלת הישנוניות בחולי טרשת נפוצה, נפוץ גם הוא.

**התוויה רשומה אשר אינה כלולה בסל 2010**  
**ישנוניות-יתר אידיופאטית (Idiopathic Hypersomnia)** - תסמונת נירולוגית נדירה יחסית המתאפיינת בישנוניות כרונית ביום שאינה נובעת משיבוש שנת לילה מסיבה כלשהי או מחסך שינה ואינה מלווה בקטפלקסיה, שיתוק שינה או הזיות היפנוגניות. השימוש במודפיניל בהתוויה זו דומה לשימוש בו בנרקולפסיה, ותוצאות השימוש דומות. בחלק מקופות החולים יש סבסוד חלקי לתרופה בהתוויה זו.

**טיפול משלים ל-CPAP בישנוניות בחולי תסמונת דום נשימה בשינה** - חלק מסוים מהחולים בתסמונת דום נשימה בשינה אשר מטופלים ביעילות באמצעות CPAP, סובל עדיין מישנוניות-יתר שיווית אשר ממשיכה להוות בעיה בריאותית משמעותית ופוגעת באיכות החיים. שימוש במודפיניל במתאר זה עשוי להפחית את הישנוניות ולשפר את איכות החיים של המטופלים. התנאים לשימוש בתרופה במטופלים אלה הם: א. הוכחה שהשימוש ב-CPAP יעיל (היעדר הפסקות נשימה בבדיקת שינה עם CPAP), ו-ב. הוכחת היענות (compliance) סבירה לטיפול ב-CPAP מצד המטופל (ממוצע שימוש של לפחות 4 שעות בלילה). בחלק מקופות החולים יש סבסוד חלקי לתרופה בהתוויה זו.

המטופלים, ויותר מפלצבו) היו כאב ראש (בעיקר), בחילה, עצבנות, שלשול וחרדה.

במהלך ניטור תופעות הלוואי בשנים האחרונות דווח גם על תופעות לוואי חמורות יותר, אם כי נדירות מאד:

1. תופעות עוריות כגון תפרחות בדרגות חומרה שונות, עד כדי תסמונת Stevens-Johnson, בעיקר בילדים ובמתבגרים. במחקרים קליניים בקבוצת גיל זו דווחו תופעות לוואי עוריות שחייבו את הפסקת התרופה ב-0.8 אחוז מהמשתתפים (13 מתוך 1,585). אין אישור FDA לשימוש בתכשיר זה לכל התוויה שהיא בילדים.

2. תופעות לוואי נפשיות של מאניה, מחשבות שוא, הזיות, מחשבות אובדניות. רוב התופעות תוארו במטופלים בעלי תחלואה נפשית קודמת.

## שימושים קליניים אפשריים במודפיניל

### בסל 2010, התוויה רשומה

**נרקולפסיה (Narcolepsy)** - זוהי התוויה קלסית לתרופה. נרקולפסיה הנה מחלה נדירה, אשר מתאפיינת בצורתה המלאה בישנוניות-יתר, בהתקפי קטפלקסיה (אובדן טונס שרירים חלקי או מלא תוך עירנות מלאה), באירועים של שיתוק שינה (מצב הדומה לקטפלקסיה, אך מתרחש ביציאה משנת חלום כאשר האדם ער, אך שרידיו משותקים), הזיות היפנוגניות (חלומות בהקיץ) ובשנת לילה משובשת. מודפיניל עשוי לשפר את מרכיבי הישנוניות, תוך שיפור העירנות במהלך היום, שיפור במצב רוח, ביכולת קוגניטיבית ובאיכות החיים. המינון המומלץ הוא 100-400 מ"ג ביום במנה אחת או 2 מנות מחולקות (בוקר וצהריים).

**בסל 2010, התוויה לא רשומה (off-label)**  
נטיה מוגברת לשינה בחולי טרשת נפוצה זהו מצב

בדרך כלל שימוש אחת ליום. ניתן להשתמש בתכשיר לסיווגין, לפי הצורך. התרופה עלולה להשפיע על המטבוליזם של תרופות אחרות, שעוברות מטבוליזם ע"י ציטוכרום P450. שפעול CYP 3A4 עלול להפחית פעילות גלולת למניעת הריזן ואילו עיכוב CYP 2C9 ו-CYP 2C19 עלול להגביר את השפעתם של קומדין, פרופרנולול, דיאזפאם ופניטואין.

## סוגיית תלות והתמכרות

סוגיה זו עלולה תמיד בהקשר של חומרים מעוררים וממריצים. מודפיניל לא גרם ל-Drug seeking behavior בבעלי חיים, אלא בנסיבות מיוחדות (קופים שאומנו בעבר לשימוש בקוקאין). גם בבני אדם במחקרים קליניים לא דווח על התנהגות זו, אלא בנסיבות מיוחדות. אין תופעות גמילה, גם אחרי שימוש ממושך, וגם אין דיווח לגבי תלות בארצות בהן החומר נמצא בשימוש קליני יותר מ-20 שנה. למרות השפעה פוטנציאלית בתאים דופמינרגיים, השפעת מודפיניל כ-reinforcer חלשה למדי.

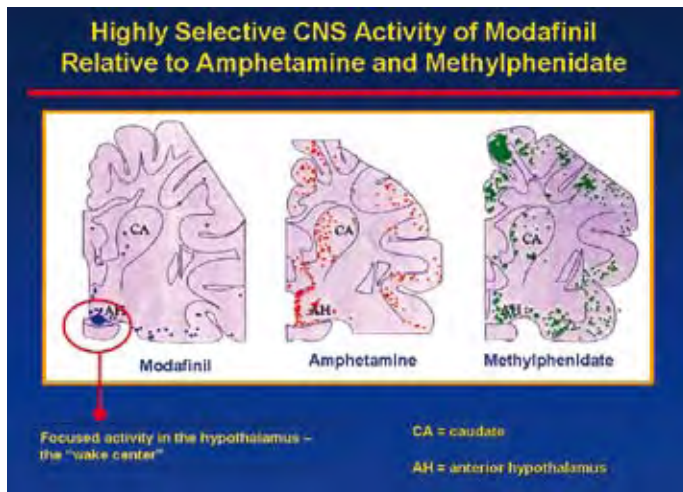
בארה"ב מסווג מודפיניל כתרופה מקבוצת DEA Schedule IV (בדומה לכלורל הידרט ובנוריאזפינים), להבדיל מאמפטמינים וריטלין המסווגים בקבוצה DEA Schedule II (יחד עם קוקאין ואופיאטים).

## נטיחות ותופעות לוואי

מודפיניל אינו גורם לשינויים בעלי משמעות קלינית בלחץ הדם, הדופק ומשקל הגוף. עם זאת, הזיות נדרשת במטופלים עם מחלת לב איסכמית פעילה ויתר-לחץ-דם.

החומר הנו מעורר, אך הוא אינו משבש בד"כ את השינה לאחר שהשפעתו מתפוגגת, וגם אינו גורם לישנוניות-יתר בחלוקן השפעתו. עם זאת, נרדדי שינה יכולים להופיע באנשים מסוימים.

תופעות לוואי נפוצות אחרות (ביותר מ-5 אחוזים של



Pharmacokinetic Properties of Modafinil	
Pharmacokinetics	Linear, independent of dose
Elimination Half-life	15 hrs
Peak Plasma Concentration	2-4 hrs, $T_{max}$ delayed by food
Metabolism	Liver
Excretion	Renal (< 10% unchanged)
Plasma Protein Binding	Moderate (62% bound); does not alter binding of warfarin, diazepam, propranolol

לשיפור עקבי במדדים שונים של קשב והתנהגות. יעילות התרופה הייתה דומה לזו של ריטלין ודקסטרו-אמפטמין. היעילות הרבה ביותר נצפתה בתת-סוגים inattentive-1 combined. המיטן היומי נע בין 100 - 400 מ"ג, בהתאם למשקל הגוף.

**דיכאון** - מודפיניל כטיפול משלים נמצא יעיל בשיפור סימפטומים בחולים עם דיכאון עמוק, אשר הגיבו חלקית בלבד ל-SSRI ובחולים עם מחלה ביפולרית אשר הגיבו חלקית בלבד ל-SSRI או למייצבי מצב רוח. השיפור העיקרי נצפה במדדים של עייפות וישנוניות. אחד המחקרים הגדולים (73 מטופלים) הופסק מסיבות בטיחות, לאחר ששני משתתפים בקבוצת הניסוי פיתחו רעיונות אוברניים.

**סיכום**

מודפיניל הינה תרופה יעילה ובטוחה בהתוויות הרשומות של נרקולפסיה, ישנוניות-יתר אידיופאטית, טיפול משלים ל-CPAP בתסמונת דום נשימה בשינה ובישנוניות הקשורה בעבודת משמרות. לתרופה זו יתכנו גם שימושים שלא עפ"י ההתוויות הרשומות בישנוניות-יתר הקשורה בחסך שינה ובמחלות נירולוגיות כמו טרשת נפוצה (הטיפול בסל), מחלת פרקינסון, ועוד. מעניין, שנמצאה יעילות בולטת בטיפול בהפרעות שלכאורה אינן קשורות במצבי עירודת-שינה, כגון הפרעת קשב ודיכאון.

חשוב להכיר תכשיר יחודי זה, השונה מתרופות ממריצות שהכרנו עד כה ואשר עשוי לשפר את איכות החיים של מטופלים רבים.

**ישנוניות-יתר הקשורה במחלת פרקינסון**

תופעת ישנוניות-יתר מוכרת היטב לכל מי שמטפל בחולי מחלת פרקינסון. הסיבות לישנוניות יתר במחלה זו הן מגוונות וכוללות, בין היתר, שיבוש שנת הלילה (עקב תסמונת דום נשימה בשינה ותנועות רגליים מחזוריות בשינה, שנמצאות בשכיחות יתר בחולי מחלת פרקינסון, או עקב יקיצות הקשורות בתקופות של ברדיקינזיה או רעד); תופעות לוואי של תכשירים דופאמינרגיים; ודיכאון. מחקרים מבוקרים בשימוש במודפיניל בחולי מחלת פרקינסון כללו פחות מ-100 מטופלים בארבעה מחקרים; בכל המחקרים למעט אחד נמצאה השפעה חיובית צנועה על ישנוניות-יתר, במיננים בין 100-400 מ"ג ביום.

ישנוניות או עייפות הקשורה למחלות נירולוגיות אחרות מודפיניל נמצא כבעל יעילות מסוימת בישנוניות-יתר או עייפות הקשורות במחלות הנירולוגיות הבאות, במחקרים מבוקרים קטנים או מחקרים פתוחים:

- Myotonic dystrophy
- Charcot-Marie-Tooth disease
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Huntington's disease
- Cancer-related fatigue
- לעומת זאת, התרופה לא נמצאה יעילה בתסמונת מעורפלות או מפוקפקות, כגון:
- Fibromyalgia
- Chronic fatigue syndrome
- Post-polio syndrome
- Fatigue related to traumatic brain injury

**הפרעת קשב היפראקטיביות (Attention deficit hyperactivity disorder) - מודפיניל נמצא יעיל במחקרים מבוקרים גדולים (מאות רבות של מטופלים) בטיפול בהפרעת קשב היפראקטיביות. התרופה הביאה**

**ישנוניות-יתר הקשורה בעבודת משמרות** - עשרה אחוזים עד 20 אחוז מכה העבודה כמשק מועסק בעבודת משמרות קבועה או מזדמנת. 2-5 אחוזים מהעובדים סובלים מישנוניות-יתר במשמרת לילה או במשמרת בוקר מוקדמת, עקב קשיי הסתגלות לעבודת משמרות. ישנוניות-יתר פוגעת באיכות העבודה, מגבירה את הסיכון לתאונות עבודה ופוגעת באיכות החיים. מודפיניל הניטל כשעה לפני תחילת המשמרת עשוי להפחית את ישנוניות היתר בלי לפגוע בשינה שלאחר המשמרת. שימוש זה בתרופה דומה במהותו לשימוש בה כדי להתגבר על מצבים של חסך שינה. באופן בסיסי, אין מדובר כאן בשימוש רפואי עקב מחלה, אלא בשימוש שנועד להגביר תפוקה, למנוע תאונות ולשפר את איכות החיים במצבים בהם אדם בריא מתקשה לתפקד עקב דרישות עבודה או נסיבות אחרות.

**התוויה לא רשומה (off-label), אשר אינה כוללה בסל 2010**

**חסך שינה** - בדומה למצב בעבודת משמרות, חסך שינה חד או כרוני גורם לישנוניות-יתר ולפגיעה קוגניטיבית, רגשית ותפקודית. מתוך עיסוקים רבים הקשורים במצב של חסך שינה כרוני, שני עיסוקים הקרובים ללבנו הם רופאים מתמחים ואנשי צבא בפעילות מבצעית או כוונות להתערבות מהירה. קיימים אמצעים התנהגותיים לשפר את התפקוד בתנאי חסך שינה, כגון שמירה על כושר גופני, שמירה על היגיינת שינה אופטימלית, תנומות "אסטרטגיות" יזומות לקראת תקופה של חסך שינה, ועוד. מודפיניל עשוי לעזור להתגבר על ההשפעות של חסך שינה. מחקרים מבוקרים רבים פורסמו בעניין זה, ויש עדויות לשימוש נרחב בתרופה להתוויה זו, במיוחד ע"י אנשים בעלי נגישות לתרופה או מודעות להשפעותיה (רופאים, אחיות).

ד"ר ברוך אלעד, המרכז לרפואת השינה, הטכניון  
המאמר התפרסם במגזין MEDICINE נירולוגיה, גיליון מס' 10, מרץ 2009 ועודכן לפני הורדתו לרפוס



dextroamphetamine on judgments of simple versus complex emotional expressions following sleep deprivation. *Int J Neurosci* 2008;118:487-502.

Thomas RJ, Kwong K. Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state. *Sleep* 2006;29:1471-81.

Dinges DF, Arora S, Darwish M et al. Pharmacodynamic effects on alertness of single doses of armodafinil in healthy subjects during a nocturnal period of acute sleep loss. *Curr Med Res Opin* 2006;22:159-67.

Wesensten NJ, Killgore WD, Balkin TJ. Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res* 2005;14:255-66.

Caldwell JA, Caldwell JL, Smith JK, Brown DL. Modafinil's effects on simulator performance and mood in pilots during 37 h without sleep. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:777-84.

Wesensten NJ, Belenky G, Thorne DR et al. Modafinil vs. caffeine: effects on fatigue during sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med* 2004;75:520-5.

McLellan TM, Ducharme MB, Canini Fet al. Effect of modafinil on core temperature during sustained wakefulness and exercise in a warm environment. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:1079-88.

Launay JC, Savourey G, Guinet A et al. Circadian rhythm of rectal temperature during sleep deprivation with modafinil. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:985-90.

Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA et al. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;159:238-47.

Caldwell JA Jr, Caldwell JL, Smythe NK et al. A double-blind, placebo-controlled investigation of the efficacy of modafinil for sustaining the alertness and performance of aviators: a helicopter simulator study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:272-82.

Batéjat DM, Lagarde DP. Naps and modafinil as countermeasures for the effects of sleep deprivation on cognitive performance. *Aviat Space Environ Med* 1999;70:493-8.

Baranski JV, Pigeau RA. Self-monitoring cognitive performance during sleep deprivation: effects of modafinil, d-amphetamine and placebo. *J Sleep Res* 1997;6:84-91.

#### **Modafinil and PD**

Ondo WG, Fayle R, Atassi F et al. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1636-9.

Adler CH, Caviness JN, Hentz JG et al. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:287-93.

Högl B, Saletu M, Brandauer E et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002;25:905-9.

Nieves AV, Lang AE. Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:111-4.

#### **Modafinil and other neurological disorders**

Carter GT, Weiss MD, Lou JS et al. Modafinil to treat fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: an open label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22:55-9.

Carter GT, Han JJ, Mayadev A et al. Modafinil reduces fatigue in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a case series. *Am J Hosp Palliat Care* 2006;23:412-6.

Wintzen AR, Lammers GJ, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Neuro* 2007;254:26-8.

Talbot K, Stradling J, Crosby J et al. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003;13:357-64.

MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-80.

Damian MS, Gerlach A, Schmidt F et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:794-6.

Blackwell AD, Paterson NS, Barker RA et al. The effects of modafinil on mood and

cognition in Huntington's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;199:29-36.

Jha A, Weintraub A, Allshouse A et al. A randomized trial of modafinil for the treatment of fatigue and excessive daytime sleepiness in individuals with chronic traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2008;23:52-63.

Chan KM, Strohschein FJ, Rydz D et al. Randomized controlled trial of modafinil for the treatment of fatigue in postpolio patients. *Muscle Nerve* 2006;33:138-41.

#### **Modafinil and ADHD**

Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M et al. Modafinil as a treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:145-9.

Biederman J, Pliszka SR. Modafinil improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder across subtypes in children and adolescents. *J Pediatr* 2008;152:394-9.

Boellner SW, Earl CQ, Arora S. Modafinil in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary 8-week, open-label study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2457-65.

Biederman J, Swanson JM, Wigal SB et al; Modafinil ADHD Study Group. A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:727-35.

Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:503-11.

Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA et al. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006;67:137-47.

Biederman J, Swanson JM, Wigal SB et al. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 2005;116:e777-84.

Turner DC, Clark L, Dowson J et al. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:1031-40.

Rugino TA, Samscock TC. Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2003;29:136-42.

Rugino TA, Copley TC. Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:230-5.

Taylor FB, Russo J. Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10:311-20.

#### **Modafinil and depression**

Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL et al. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:614-9.

Fava M, Thase ME, DeBattista C et al. Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:193-9.

Frye MA, Grunze H, Suppes T et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007;164:1242-9.

Thase ME, Fava M, DeBattista C et al. Modafinil augmentation of SSRI therapy in patients with major depressive disorder and excessive sleepiness and fatigue: a 12-week, open-label, extension study. *CNS Spectr* 2006;11:93-102.

Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005;66:85-93.

**Modafinil: general reviews**

Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil : an evidence-based review. *Drugs* 2008;68:1803-39.

Wise MS, Arand DL, Auger RR et al; American Academy of Sleep Medicine. Treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1712-27.

Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007;30:1705-11.

Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-502.

Lindsay SE, Gudelsky GA, Heaton PC. Use of modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2006;40:1829-33.

Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67(4):554-66

Schwartz JR. Modafinil: new indications for wake promotion. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:115-29.

Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 2004;27:1181-94.

Myrick H, Malcolm R, Taylor B et al. Modafinil: preclinical, clinical, and post-marketing surveillance—a review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry* 2004;16:101-9.

Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:123-37.

**Modafinil: mechanisms of action**

Volkow ND, Fowler JS, Logan J, et al. Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain, *JAMA* 2009;301:1148-54.

Qu WM, Huang ZL, Xu XH, et al. Dopaminergic D1 and D2 receptors are essential for the arousal effect of modafinil. *J Neurosci* 2008;28:8462-9.

Joo EY, Tae WS, Jung KY, Hong SB. Cerebral blood flow changes in man by wake-promoting drug, modafinil: a randomized double blind study. *J Sleep Res* 2008;17:82-8.

Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-502.

Murillo-Rodriguez E, Haro R, Palomero-Rivero M et al. Modafinil enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens and increases wakefulness in rats. *Behav Brain Res* 2007;176(2):353-7.

Korotkova TM, Klyuch BP, Ponomarenko AA et al. Modafinil inhibits rat midbrain dopaminergic neurons through D2-like receptors. *Neuropharmacology* 2007;52:626-33.

Madras BK, Xie Z, Lin Z et al. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:561-9.

Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:761-6.

Wisor JP, Eriksson KS. Dopaminergic-adrenergic interactions in the wake promoting mechanism of modafinil. *Neuroscience* 2005;132:1027-34.

Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 2004;27:1181-94.

Gallopin T, Luppi PH, Rambert FA et al. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 2004;27:19-25.

Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T et al. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett* 2003;339:143-6.

Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:123-37.

Ueki A, Rosen L, Andbjør B et al. The vigilance-promoting drug modafinil counteracts the reduction of tyrosine hydroxylase immunoreactivity and of dopamine stores in nigrostriatal dopamine neurons in the male rat after a partial transection of the dopamine pathway. *Exp Brain Res* 1993;93:259-70.

Tanganelli S, Ferraro L, Bianchi C et al. 6-hydroxy-dopamine treatment counteracts the reduction of cortical GABA release produced by the vigilance promoting drug modafinil in the awake freely moving guinea-pig. *Neurosci Lett* 1994;171:201-4.

**Modafinil and multiple sclerosis**

Stankoff B, Waubant E, Confavreux C et al; French Modafinil Study Group. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64:1139-43

Zifko UA, Rupp M, Schwarz S et al. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol* 2002;249:983-7.

Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:179-83.

**Modafinil and sleep apnea**

Bittencourt LR, Lucchesi LM, Rueda AD et al. Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:552-9.

Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K et al. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Respir Med* 2007;101:616-27

Hirshkowitz M, Black J. Effect of adjunctive modafinil on wakefulness and quality of life in patients with excessive sleepiness-associated obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a 12-month, open-label extension study. *CNS Drugs* 2007;21:407-16.

Roth T, White D, Schmidt-Nowara W et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults. *Clin Ther* 2006;28:689-706.

Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2005;28:464-71.

Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK et al. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest* 2003;124:2192-9.

Dinges DF, Weaver TE. Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP. *Sleep Med* 2003;4:393-402.

Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1675-81.

**Modafinil and shift work**

Erman MK, Rosenberg R, For The U S Modafinil Shift Work Sleep Disorder Study Group. Modafinil for excessive sleepiness associated with chronic shift work sleep disorder: effects on patient functioning and health-related quality of life. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9:188-94.

Hart CL, Haney M, Vosburg SK, et al. Modafinil attenuates disruptions in cognitive performance during simulated night-shift work. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1526-36.

Czeisler CA, Walsh JK, Roth T et al; U.S. Modafinil in Shift Work Sleep Disorder Study Group. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med* 2005;353:476-86.

**Modafinil and sleep deprivation**

Gurtman CG, Broadbear JH, Redman JR. Effects of modafinil on simulator driving and self-assessment of driving following sleep deprivation. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:681-92.

Killgore WD, Grugle NL, Killgore DB et al. Restoration of risk-propensity during sleep deprivation: caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Aviat Space Environ Med* 2008;79:867-74.

Huck NO, McBride SA, Kendall AP et al. The effects of modafinil, caffeine, and







# המוח והטיפול ההורמונלי

השפעת גלי חום על שינויים בתפקוד המוח בגיל המעבר ויעילות מתן אסטרוגן במניעת דמנציה ומחלת אלצהיימר

## ד"ר איתן פאר

התסמין העיקרי של נשים הנכנסות למנופאזה הינו גלי חום. תדירות גלי חום, כפי שמדווחות נשים, שכיחה בשיעור של 78-84 אחוז בשנה הראשונה שלאחר הפסקת המחזור. אולם, עד 40 אחוז יתלוננו על גלי חום במהלך השנה שלפני המחזור האחרון, ו-12 אחוז עוד קודם לכן.

### גלי חום - פתופיזיולוגיה והבנה קלינית

התופעה הקלאסית היא הרגשת חום שעולה מהחזה לצוואר ולפנים, נמשכת כ-15-30 שניות ולפעמים יותר ומלווה בד"כ בהזעה פרפוזית. מדירות טמפרטורה של העור או צילומי אינפרא-אדום מדגימות שינויים בטמפרטורה של כחצי מעלה.

גלי החום חולפים בדרך כלל באופן ספונטני תוך 9 חודשים עד 7 שנים מתחילת המנופאזה, אולם עד 8 אחוזים מהנשים ימשיכו לסבול מגלי חום, בדרגה כלשהי, במהלך כל חייהן.

גלי החום מלווים בדרך כלל בתסמינים מרכזיים נוספים שהעיקרים שבהם הינם הפרעות שינה ושינויים, לעתים קשים, במצב הרוח (לכיוון הדפרסיבי).

**מספר שאלות מפתח עולות בניסיון להבין את התופעה.**

1. מדוע בכלל נוצרים גלי החום?
2. מדוע הם נעלמים ספונטנית?
3. מדוע, אצל נשים שטופלו הורמונלית והפסיקו, חוזרים גלי החום?
4. האם יש משמעות קלינית, מיידית וארוכת טווח, לתופעה של גלי החום?

### מדוע נוצרים גלי החום?

באזור ההיפותלמוס מצוי המרכז הטרמוגני המווסת את חום הגוף. כאשר חום הדם המגיע למרכז נמוך מ-36.4 מעלות, מפעיל המרכז מנגנון הגורם לכיווץ כלי דם תת עוריים (העור נהיה קר, כחול והשיער סומר) ולרעד של שרירים, וכך נוצר חום בגוף. כאשר עולה הטמפרטורה על 37.4 מעלות, מופעל מנגנון

של הרחבת כלי דם תת-עוריים, דם חם ממרכז הגוף זורם לעור (לצורך כך יש עלייה בדופק ופליטציות) והחום מתאייד ישירות או דרך הזעה, כאשר העור נהיה סמוק ואדום (למשל, אחרי פעילות גופנית ספורטיבית).

קיימים גורמים שונים ברפואה היכולים להתבטא בגלי חום. נזכיר, למשל, פאורומוציטומה, קרצינואיד, לוקמיה, לימפומה, גידולי לבלב, אינסולינומה, היפרטירואידיזם ואפילפסיה. בנוסף, יש לזכור שישנן תרופות הגורמות לגלי חום (אלו החוסמות רצפטורי אסטרוגן במוח), כגון אוויסטא (רלוקסיפן), טמוקסיפן או מעכבי ארומטאז.

אלכוהול, עישון, השמנת יתר וסביבת מחייה חמה ללא התאמת לבוש מתאים, יכולים גם כן לגרום להזעת יתר ולגלי חום.

המרכז המווסת את חום הגוף נמצא בהיפותלמוס. במרכז זה נמצאים 2 רצפטורים לסרוטונין - 5-HYDROXYTRYPTAMIN 2 $\alpha$ , 5-HYDROXYTRYPTAMIN 1 $\alpha$ -5 הראשון 5HT1 $\alpha$  אחראי על התגובה ההיפותרמית-יצירת חום. הרצפטור השני 5HT2 $\alpha$  אחראי על התגובה ההיפותרמית-גלי החום.

במצבי חסר אסטרוגן ישנה ירידה בסיתוזה של סרוטונין וירידה בכמות רצפטור 5HT1 $\alpha$  ולעומת זאת, מספר הרצפטורים 2 $\alpha$  נותר ללא שינוי. חסר איון זה בין הרצפטורים הוא האחראי לצמצום הטווח שבו מווסתת הטמפרטורה של הגוף, כך שבעלייה מאד קלה, של 2-3 עשיריות המעלה, כבר מופעל המנגנון האמור "לשחרר" את הגוף מ"עודף" החום. כך נוצרים גלי החום.

במתן קפסולה מחקרית לבליעה, בגודל של קפליה של תרופה אנטיביוטית, שבודקת את הטמפרטורה המרכזית (Core Temp) נמצא שקדם לעלייה בחום העור, כפי שנמדד בזמן גלי החום, ישנה עלייה בחום הבסיסי בגוף (השערה) - יתכן והיא קשורה להפרעה בתפקוד טירואיד או קורטיזול, כפי שניתן למצוא לעתים קרובות במנופאזה. עלייה זו, היא הגוררת

את מהלך האירועים הגורמים לגלי החום. מעניין לציין שנמצא הבדל משמעותי בין מדירות אובייקטיביות של חום העור או החום המרכזי לבין דווח סובייקטיבי של המטופלת. כלומר מחקרים שבודקים באמצעות שאלונים את תדירות גלי החום יכולים לספק נתונים לא מדויקים עד 30-40 אחוז מהמספר האמיתי.

### מדוע פוסקים גלי החום מבחינה פיזיולוגית?

עם השנים, חלה ירידה הדרגתית ועקבית ברצפטורים 5HT2 $\alpha$ . קצב ירידת רצפטורים אלה הינו, ככל הנראה, נתון גנטי, אך קשור גם ביצירה פריפרי של אסטרוגן וכנראה גם אנדרוגן. נשים עם BMI גבוה סובלות משמעותית פחות מגלי חום. נשים עם גידולים מפרישי אנדרוגנים כמעט ולא סובלות מגלי חום. כמו כן, מסביר נתון זה את הרגישות ההולכת וגוברת עם הגיל לקור והצורך של נשים מבוגרות להתעטף בבגד מחמים גם בקיץ. נוסף על כך, נשים המטופלות בתרופות המשפיעות על ספיגה ומטבוליזם של סרוטונין (כל התרופות המשתייכות לקבוצת SSRI) מציינות ירידה ניכרת בגלי חום.

חשוב לזכור נתון זה, שכן הוא מהווה אלטרנטיבה טיפולית יעילה (עד 64 אחוז) לטיפול בתסמיני גלי החום בנשים חולות סרטן שד, לדוגמא.

### מדוע חוזרים גלי החום לאחר הפסקת הטיפול האסטרוגני?

אסטרוגן, לא זו בלבד שהוא מונע את הניווט הפיזיולוגי עם הגיל של רצפטורי גלי החום 5HT2 $\alpha$ , אלא אפילו גורם ליצירה מחודשת שלהם. לכן, גם נשים שלא סבלו מגלי חום לפני תחילת הטיפול האסטרוגני (למשל אלו שקיבלו טיפול בתקופת אי סדירות המחזור המאפיינת פרי-מנופאזה), עם הפסקת האסטרוגן, יחזרו או יתחילו לסבול מגלי חום. אצל רובן, תופעה זו לא תאריך ימים עקב הניווט של אותם רצפטורים עם הגיל.

BRAIN ZONE	FUNCTION	ERα	ERβ
1-Frontal -Cortex	planning	+/-	++
	Behavior		
	Memory		
2-Temporal- Cortex	cognition	+/-	+
	Recognition		
	Memory		
3-Amygdala	emotions	+++	+++
4-Hippocampus	short-term memory	+/-	++
5-Parietal- Cortex	cognition	+/-	++
	Perception		
	Attention		
	Memory		
6-Occipital- Cortex	vision	+/-	+
7-Cerebellum	sensory:-	-	+++
	Motor-coordination		
8-Hypothalamus			
ARC n	reproduction	+++	+
POA n	sexual behavior	+++	+++
SO n.	thermoregulation	-	+++
PVN n	appetite	-	+++

האיבר הרגיש ביותר לשינויים בטמפרטורה שכן חלבוני המוח עוברים דה-נטורציה (פירוק והרס) בחום. לכן, כאשר חום הגוף עולה מדי חובה להורידו, ולא, נגיע לידי אובדן הכרה, פרכוסים, הזיות ואפילו מוות ממכת חום.

למרות שהמוח הינו האיבר הרגיש ביותר לגלי חום, בהיותו נתון בתוך קופסית עצם, הגולגולת, אין לו יכולת "להזיע" או להפטר מעודף החום. במקום זאת פועל מנגנון אחר.

לאורך עורקי התרדמת, הקרוטיס, בצוואר, נמצאים חיישני חום. כאשר הם קולטים עלייה בטמפרטורת הדם מופעל מיד מנגנון המכווץ אותם חזק, בכדי למנוע אספקת דם חם מדי למוח. המרכזים החינניים ממשיכים לקבל אספקת דם דרך העורק הבוליארי מאחור, אולם אזורי החשיבה, הזיכרון והתגובות, האזורים הטמפוראליים, הפרייטאליים, ההיפוקמפוס ואחרים, סובלים מחוסר אספקת דם ואנוקסיה מוחית. ככל שהחום נמשך, כך נמשכת אותה היפוקסיה למוח ומופיעות התופעות המתוארות.

אסטרון, לא זו בלבד שהוא מונע גלי חום, אלא אפילו מרחיב את עורקי הקרוטיס ומגביר את זרימת הדם למוח. מספר ניסויים קליניים שבוצעו בעזרת הדם הראו שבזמן גלי חום ישנה הפסקת זרימת הדם לאזורים אלה וכאשר ניתן לווריד עירוי עם אסטרון, מיד חזרה זרימת הדם למצב התקין.

יש, על כן, צורך לחשוב על גלי החום כעל גורם המפחית זרימת דם תקינה למוח, גורם לאנוקסיה מוחית ולפגיעה הרסנית על תאי עצב במוח.

### השפעת האסטרון על פעילות המוח

אסטרון מווסת את מעבר הסוכר למוח. הסוכר, בהיותו הגורם האנרגטי העיקרי של המוח, חיוני לתהליכי חשיבה, זיכרון וערנות. ירידה שלו עם הגיל תורמת לנסיגה בכל התהליכים שהוזכרו.

### חטבולזם של סוכר

כפי שנכתב בתחילת מאמר זה, האסטרון מווסת את מעבר הסוכרים למוח. בהיעדר אסטרון, ישנה ירידה של עד 40 אחוז ברמות הסוכר במוח (עכברים, חולדות ושפנים). הסוכר הינו החומר האנרגטי החשוב ביותר למוח. ירידה ברמת הסוכר גוררת ירידה ניכרת באנרגיה והאישה מרגישה נטולת חיוניות (Loss of vitality).

### חידוש נוירונים

תאי העצב במוח מתחדשים בקצב של כמה מאות מדי שעה. אסטרון הוא האחראי על התפתחות והסתעפות דנטריתית, חיבור סינפטי של נוירון מתעורר לנוירון מתכלה שהולך להעביר, דרך נוירוטנסמיטורים, את המידע האגרו בו, לנוירון החדש. רק אז הוא ימות ותאי גליה יסלקו אותו מהמקום. בכך נשמר רצף התפקוד השכלי.

### חסר עובדות על גלי החום

● **פעילות גופנית** - מעלה רמת גונדוטורפינים ואסטרון (בפרימנפאווה) ובכך מסייעת להוריד את גלי החום. במטפאחה, היא מעלה רמת אנדורפינים - בעיקר β אנדורפינים, המונעים גלי חום ומשפרים מאד את מצב הרוח הכללי.

● **אנדרוגנים** - בהיפותרמיה ישנה פעילות ארומטאז ערה ביותר, הגורמת ליצירת אסטרון מקומי מאנדרוגנים ולכן הן יעילים להפחתת גלי חום.

יתרה מזו, במידה ויש גלי חום מאד עקשניים, שלא מגיבים לטיפול אסטרוני בלבד, תוספת של אנדרוגנים תסייע לשחרר את האישה מגלי החום.

● **גלי חום למרות טיפול אסטרוני** - בכדי לוודא האם לאסטרון יש אפקטיביות, עלינו לזכור שאסטרון במתן פומי מעלה SHBG. חלבון זה קושר תחילה אנדרוגנים, אך במידה ורמת האנדרוגנים נמוכה מדי, הוא קושר את האסטרון ולכן רמת האסטרון החופשי המגיעה למוח נמוכה מדי. רמה נמוכה איננה מסוגלת למנוע גלי חום.

ניתן לוודא תופעה זו על ידי מדידת רמת E-FSH בדם. במידה ורמת FSH גבוהה מ-50 יחידות, הרי שהאסטרון החופשי המגיע למוח אינו מספיק לרכא את ה-FSH. רמה בדם של E מעל 80 מעידה על כך שהמינון הניתן אמור היה לבצע את העבודה. היות שאין הדבר כך, המסקנה היא שיש יותר מדי SHBG

## הגנה על נירונים

בזמן נזק או פגיעה נירונית במוח, מופעלים תאי האסטרולגיה לצורך הגנה, חידוש ו"החלמת" תאי העצב שנפגעו. לאסטרולגיה ישנה מערכת ארומטאז מפותחת מאד, הנכנסת לפעולה בהתאם לגירוי ציטוקינינים המשתחררים בעת גרימת הנזק הנירוני ומתחילה סינתזה מהירה ומתמשכת של אסטרוגן (מאנדרוגנים הנוצרים בתאים כתוצאה מפירוק כולסטרול המצוי בהם). האסטרוגן שנוצר במקום, מפעיל מספר מערכות שתפקידן לסייע בריפוי ובבלימת הנזק העצבי.

עכברים שעברו מוטציה גנטית (Knock-Out) לחיסול מערכת הארומטאז, מהווים את מודל הניסוי. גרימת נזק לתאי העצב במוח של אותם עכברים, לעומת עכברי ביקורת ללא אותה מוטציה, מראה שוני נרחב ומשמעותי ביכולת המוח לתקן נזקים ולרפא את עצמו.

## תפוצת רצפטורי האסטרוגן במוח

טבלה 1 (ראו בעמוד הקודם) ממחישה שחלק נכבד מתפקוד המוח מצוי תחת השפעה של אסטרוגנים. למעשה, האסטרוגנים חיוניים ביותר לתפקוד תקין של פונקציות מוחיות מרובות. לאור זאת, נחשב האסטרוגן כהורמון חיוני ביותר לשמירת תפקוד מוחי תקין.

אספקת אסטרוגן למוח האישה תלויה בתפקוד שחלתי תקין. עם הפסקת הפעילות השחלתית נעשית אספקה זו דרך יצירת אסטרוגן מקומית, באמצעות מערכת הארומטאז.

נמצא, שמערכת זו פחותה במוח נשי מאשר גברי (הברל מגדרי) וזאת מהסיבה הביולוגית של חסר "תכנון" של הטבע לאריכות החיים ממנה נהנות כיום נשים (תוחלת החיים לפני אף 100 שנים הייתה 46.7 שנים בלבד, כלומר מרבית הנשים נפטרו לפני שהשחלות סיימו את תפקידן הביולוגי).

לירידה באספקת אסטרוגן למוח ניתן לייחס ירידה בתפקוד מרבית המערכות המצוינות בטבלה. כן ניתן לראות בה הסבר לתופעות אותן אנו מייחסים כיום כקשורות בוקנה.

## תפקודים נוספים של האסטרוגן במוח

השרדות נירונים, התמימות תאי עצב לתפקודים שונים, הולכה סינפטית, יצירת נירוטרנסמיטורים, יכולות למידה וזיכרון – כולם תלויי אסטרוגן בדרגות שונות. קיימת ירידה "טבעית" ביכולת הלמידה, השינון והזיכרון, וכן ביכולות וורבאליות המיוחסות לגיל.

## אסטרוגן ואלצהיימר

68 אחוז מחולי האלצהיימר הינם נשים. בגיל 60, 1.25 אחוזים מכלל הנשים סובלות מדרגות שונות של המחלה. אחוז זה מכפיל עצמו כל 5 שנים (כלומר

2.5 אחוזים בגיל 65, 5 אחוזים בגיל 70, וכד'). למחלת אלצהיימר גורמים רבים מאד, ביניהם גורמים וסקולאריים, דלקתיים, תורשתיים, כתוצאה מטראומה ועוד.

למחלה מספר מאפיינים היסטולוגיים מוחיים, אך ללא ספק הצטברות חלבון  $\beta$  עמילואיד מהווה את הסמן המובהק ביותר שלה. נמצא, שחלבון זה מתרכז בעיקר במיטוכונדריות המרוכזות ברובן בסינפסות והנחוצות לצורך יצירת האנרגיה הדרושה למעבר אינפורמציה תוך סינפטית. בניסויי מעבדה של רקמת תאי עצב מוחיים, הוספה של  $\beta$ -עמילואיד למצע הגידול גרמת לדגנרציה ודיסאוריינטציה של תאי העצב ואובדן מוחלט של ארגון הדנטרטים. מתן אסטרוגן למצע הגידול לפני תוספת  $\beta$ -עמילואיד מנע לחלוטין את הנזק האמור. באופן מיוחד, הגן האסטרוגן על המיטוכונדריות ומנע משקעי החלבון בתוכם ובכך אפשר המשך תפקוד הסינפסות. כמו כן, הגן האסטרוגן מפני הרס, דיסאורגניזציה וניוון תאי העצב שנגרמו על ידי העמילואיד.

לעומת זאת, מתן אסטרוגן לאחר מתן  $\beta$ -עמילואיד לא הצליח כלל להגן על תאי העצב. ניתן להסיק, לפיכך, כי אסטרוגן אינו יעיל כטיפול במחלה לאחר שכבר החלה, אלא רק כמניעה טרם הווצרותה.

## מחקרים קליניים

**מינון** – בניסוי שבוצע בעכברים שעברו כריתת שחלות, נמצא שמספיק מינון נמוך ביותר ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) בכדי למנוע הצטברות של משקעי עמילואיד במיטוכונדריות. העלאת המינון לא תרמה להגנה נוספת.

**משך הטיפול** – כבר אחרי שנה אחת של טיפול אסטרוגני חלה ירידה בשכיחות המחלה באופן קליני בנשים, אך הדבר היה בעל משמעות קלינית הולכת וגוברת ככל שהטיפול ההורמונלי נלקח זמן ממושך יותר. אחרי 10 שנים של נטילת טיפול הורמונלי חלופי, שכיחות מחלת האלצהיימר בקרב אותן נשים הייתה כמעט זהה לזו של גברים.

**עיתוי** – רק בנשים שהחלו טיפול הורמונלי לפני סיום המחזור (בתקופה הפרימנופאזלית, בה מופיעות כבר לנשים רבות תופעות מנופאוזליות) או בנשים שהחלו טיפול הורמונלי מיד עם הפסקת המחזור, נמצאה תועלת קלינית בהפחתת מקרי האלצהיימר. בנשים שהחלו טיפול 10 שנים לאחר המחזור האחרון, לא נמצאה כל הפחתה ביחס לקבוצת הביקורת של נשים שלא השתמשו בטיפול הורמונלי כלל (מחקר MIRAGE, מחקר CACHE COUNTY ועוד). אף במחקר WHI בתת המחקר על אלצהיימר (STUDY WHIMS) נמצאה יעילות רק בקבוצה הצעירה, כלומר באלו שהחלו את הטיפול ההורמונלי סביב גיל 50-55. לעומת זאת, לא זו בלבד שלא הייתה

כל תועלת, אלא אף נמצא יותר נזק (יותר מקרי אלצהיימר) בכל הקבוצות שהחלו טיפול הורמונלי שנים לאחר המנופאוז.

## דיכאון

ירידה בפעילות אסטרוגנית גורמת לשינויים במצבי הרוח, המתבטאת בעיקר בדיכאון ולעתים בעצבנות יתר. מצבים אלה נצפים עם ירידת רמת האסטרוגן לאחר לידה, ולעתים אף בעת שימוש בגלולות נגד הריון. בתקופת המעבר למנופאוז מתלוננת נשים רבות (במיוחד כאשר שואלים אותן בצורה מפורשת) על תופעות אלו. היות שמתן תכשירים מקבוצת SSRI יכול לטפל בתופעות אלו ולשפר את מצבן, הרי שההנחה היא שדרך פעולת האסטרוגן במקרים אלו הינה באמצעות וויסות מערכת הסרוטונין.

## סיכום

לאסטרוגן פעילות ענפה ומגוונת ביותר על המוח. פעילות זו באה להגן על המוח ולאפשר תפקוד מוחי תקין. ניתן לסכם את השפעת האסטרוגן כדלהלן:

- מניעת גלי חום ושיפור זרימת דם למוח.
  - עידוד וויסות אספקת סוכרים למוח.
  - מניעת משקעים טרשתיים והיצרות כלי דם במוח.
  - וויסות ושליטה על מערכת הסרוטונין ומניעת מצבי דיכאון ושינויים נפשיים נוספים.
  - עלייה בייצור הפרוקורסור הממיס של עמילואיד ובכך מניעה והפחתת החלק הלא ממיס שלו ומניעת הווצרות משקעי  $\beta$ -עמילואיד.
  - הפחתת אפוליפופרוטאין E, לו תפקיד בהווצרות משקעי אלצהיימר.
  - הפחתת אינטרלאוקין-6, המשמש כורז ליצירת משקעי אלצהיימר.
  - יצירת פרוסטציקלין המונע יצירת טרומבוקסאן (הגורם לאגרגציה של תסיות ולחסימת כלי דם).
  - העלאת סינתזה של ניטריק-אוקסיד בדפנות כלי הדם ובכך גרימת הרחבתם ויצירת זרימת דם משופרת לחלקי המוח השונים.
  - נוגד חמצון אפקטיבי ביותר מונע את הנזק הנגרם על ידי אוקסידנטים (כגון ניקוטין).
  - שיפור השינה.
- יש לזכור: קיים "חלון הזדמנויות" לטיפול אסטרוגני.** בכדי להשיג את האפקטיביות שלו על המוח, יש להציע את הטיפול האסטרוגני לנשים מוקדם ככל האפשר, עם הפסקת המחזור. האסטרוגן יעיל כל עוד לא נגרמו כבר שינויים ניווניים במוח, והרסני במתן לאחר מכן.

ד"ר איתן פאר, מנהל מרפאת גיל המעבר ורופא בכיר במחלקת נשים ויולדות, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמת"ב, חיפה



# דלקת סבוראית וסבוריאה

דלקת סבוראית וסבוריאה (Seborrhea) הינן בעיות שכיחות הגורמות להפרעה משמעותית. הציבור הרחב ואף הקוסמטיקאיות מבלבלים לעתים בין שני מושגים אלה. חשוב להבין, שאלו שתי בעיות שונות לחלוטין

## ד"ר אהוד ורנר

חלב (Sebum) מרובה בעור. מכאן אף מקור השם דלקת סבוראית. מחשבה זו עלתה מאחר ואזורי העור העיקריים המעורבים הינם אזורים העשירים בבלוטות חלב כפנים, קרקפת או חזה. נגד תיאוריה זו עומדת העובדה כי למרות שהפרשת חלב מוגברת (סבוראה - Seborrhea) שכיחה בחולים הסובלים מדלקת סבוראית, דלקת זו יכולה להיווצר אף בנוכחות הפרשה תקינה של חלב. התיאוריה המקובלת ביותר גורסת ששמר מסוים, פיטירוספורום אובלה, המהווה תושב נורמלי של העור, הינו הגורם לדלקת הסבוראית. לפי תיאוריה זו, שמר זה משגשג וגורם לגירוי העור ישירות או דרך הפרשת מדיאטורים. גם לגבי תיאוריה זו קיימות תהיות. פיטירוספורום אובלה אמנם נמצא בריכוז גבוה יותר בעור חולים עם דלקת סבוראית, אולם התברר ששכיחותו עולה בעור עם הפרשת חלב מוגברת אף ללא קשר לדלקת הסבוראית.

בחולים עם איידס, יכולה להופיע דלקת סבוראית קשה הכוללת בדרך כלל גם את קפלי בתי השחי והמפשעות. הגורם לכך אינו ברור. גם בחולי פרקינסון ניתן לראות הופעה או החמרה של דלקת סבוראית.

### מה גורם להחמרה בדלקת סבוראית?

ברבים מהחולים קיימת החמרה בעיתות של מתח רגשי, לעיתים עד כדי כך שהקשקשים בראש מהווים אצלם מעין ברומטר למצבם הנפשי. בחולים עם דלקת סבוראית, מריחה או ניקוי עם חומרים מגרים (אלכוהול, קרמים מקלפים) עלול לעורר ולהחריף את הדלקת.

### טיפול בדלקת סבוראית במבוגרים

בדלקת באזור הפנים, כולל הטיפול מניעת גירוי



תמונה מס' 1. דלקת סבוראית בצידי האף והגבות



תמונה מס' 2. דלקת סבוראית בגבול השיער בצד הפרונטלי. דלקת כזו הייתה על פני כל עור הקרקפת

וקשקשת. בצעירים בדרך כלל יש הפרשת חלב מוגברת (סבוריאה) עם דלקת סבוראית אולם בגילאים מבוגרים לעתים יש דלקת סבוראית אף ללא הפרשת חלב מוגברת.

### מה גורם לדלקת סבוראית במבוגרים?

נראה, כי יש נטייה גנטית להופעתה של דלקת סבוראית אולם המנגנון להתפתחותה אינו ידוע. ישנה גרסה שהמדובר בדלקת הקשורה להפרשת

דלקת סבוראית הינה דלקת עור שכיחה המאופיינת על ידי אודם וקשקשת, הפוגעת בעיקר באזורי הקרקפת והפנים. קשקשת ממושטת בקרקפת אף ללא אודם אף היא צורה של דלקת סבוראית ומהווה בעיה שכיחה ביותר. לעתים קרובות, דלקת סבוראית מלווה בהפרשת חלב מוגברת (סבוריאה) אולם לעתים יש דלקת סבוראית אף ללא הפרשת חלב מוגברת.

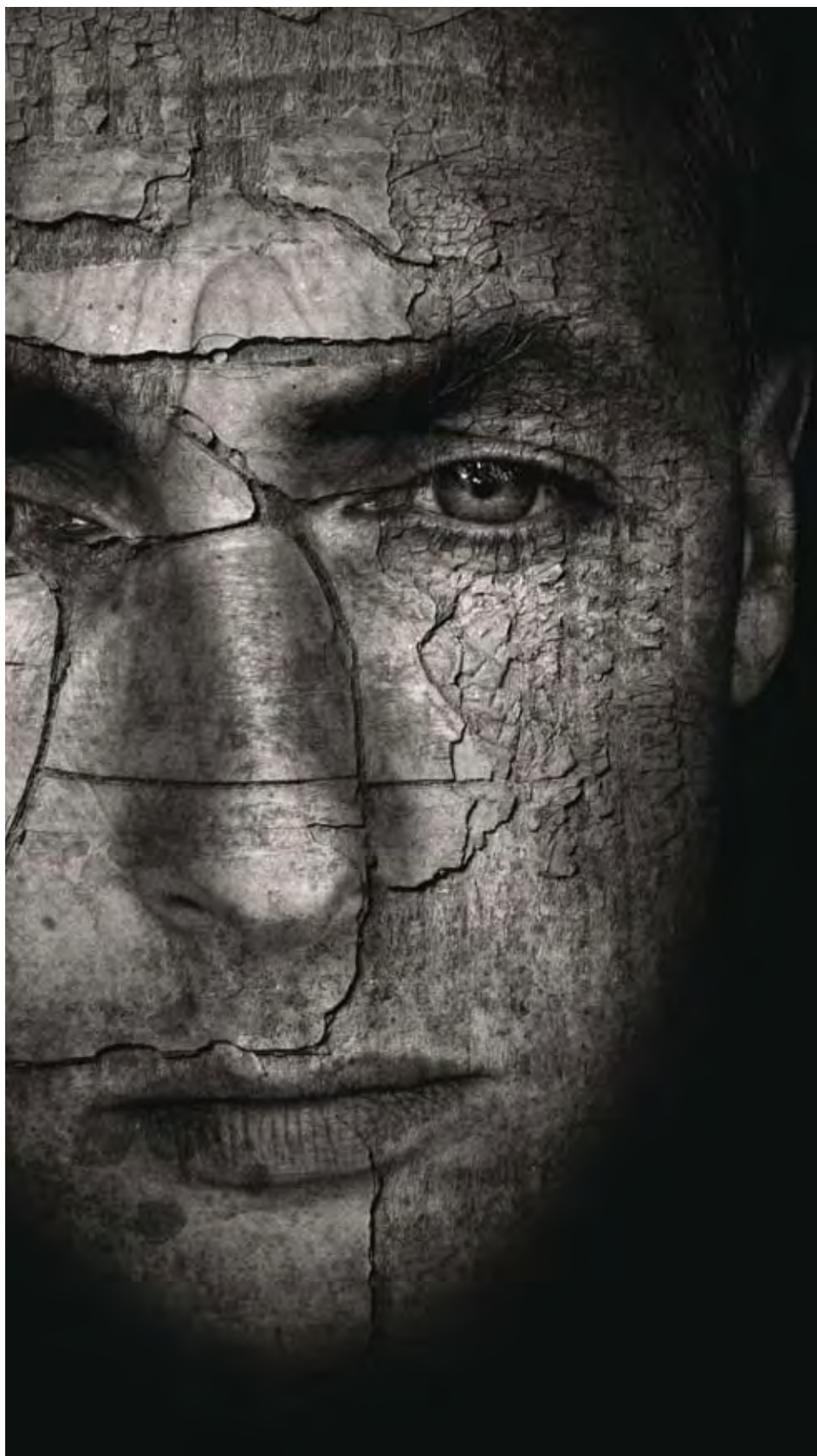
סבוריאה (Seborrhea) הינה הפרשת חלב (Sebum) מוגברת, ללא דלקת. חלב (Sebum) הינו תוצר הפרשה של בלוטות החלב (Sebaceous Glands) המופרש אל פני שטח העור. לעתים, הפרשת חלב מוגברת ודלקת סבוראית יכולות להופיע יחדיו אולם לעתים קרובות יש סבוריאה (הפרשת חלב מוגברת) ללא דלקת סבוראית.

בתינוקות בשנת החיים הראשונה, קיימת לעתים דלקת בקרקפת, בפנים וכן בקפלים. דלקת זו קרויה דלקת סבוראית של תינוקות אך לא ברור אם דלקת זו הינה אותה מחלה כמו דלקת סבוראית אצל מבוגרים או שהינה דלקת נפרדת לחלוטין.

### דלקת סבוראית במבוגרים

דלקת סבוראית מופיעה באזור הקרקפת, הקפלים בצידי האף, הגבות, האוזניים, בעור שאחרי האוזניים ולעתים אף בעור אזור בית החזה, בתי השחי ובמפשעות.

לעתים נפגעים מרבית האזורים הללו אולם בצורות הקלות, בדרך כלל תהיה הדלקת רק בקרקפת או בצידי האף ובגבות. בקרקפת הביטוי העיקרי הינו באודם, בקשקשים ובגרד. בצורה הקלה אין אודם (אין סימני דלקת) ויש רק קשקשים (Dandruff). בצידי האף הדלקת הסבוראית נראית כאזורי אודם



העור וטיפול תרופתי. חשוב ביותר שלא לגרות את העור. אלכוהול ותכשירים מגרים אחרים עלולים לעורר דלקת סבוראית. מומלץ להימנע מלהשתמש במי פנים או באפטרשייב המכילים אלכוהול או מרכיבים אידיטנטיים. חשוב לזכור, שקרמים רבים "נגד קמטים" מכילים חומצה רטינאית או חומצות אלפה וביתה הידרוקסיות ועלולות לגרות את עור הפנים באזורי דלקת סבוראית.

רצוי להשתמש בקרם לחות "מרגיע" באופן קבוע. קרמים מיוחדים לכך הינם סבו-עור (Sebo Or או Sebo Or Forte) או סבו-קלם. סבו עור הינו ללא שומן ומתאים גם לאלו הנוטים לפתח "פצעי בגרות" או לבעלי עור שמן.

משחות עם חומרים פעילים: א) משחות על בסיס קורטיון - מומלץ להשתמש במשחות עם קורטיונים חלשים ולהימנע משימוש ממושך בקורטיונים חזקים. סוגי קורטיון חלשים - לנהקורט, הידרוקורטיון, קורטיון 5 או 10. קורטיונים בעלי חוזק מתון - יומובט, יוקורטן, אולטרן, טופיקורטן. ב) משחות אנטי פטרייות פועלות כנגד השמר פיטרוספרום אוכלה. הידרואגיסטן ודקטהקורט הינם תכשירים המכילים תערובת של קורטיון חלש עם חומר נגד פטריה. ג) תכשירים אנטידלקתיים שאינם קורטיונים: אלידל (Pimecrolimus) ו-פרוטופיק (Tacrolimus). שימוש במשחות אלו במקום משחות סטרואידיות עשוי לעזור בהמנעות מתופעות לוואי הכרוכות בשימוש ממושך במשחות הסטרואידיות. במקרים בהם יש צורך בטפול קורטיוני מתמשך, כדאי לשקול מתן אלידל או פרוטופיק.

### טיפול בקשקשים או בדלקת סבוראית בקרקפת

הטיפול בקשקשים בראש מורכב בעיקרו ממיני שמפו, תכשירים קורטיונים וחומצה סליצילית. קיימים סוגי שמפו עם חומרים פעילים שונים. חלקם בעלי פעילות כנגד השמר המעורב בדלקת סבוראית, חלקם בעלי פעילות להורדת קשקשת. בנוסף, יש ביניהם בעלי פעילות משמנת.

1. סוגי שמפו עם פיריתיון (Pyrithione Zinc) head & shoulder, פירידקס, דסקומן, zp-11. סוגי שמפו עם תכשירים נגד שמרים - שמפו סבו-עור (Sebo-Or Shampoo), שמפו אגיספור, שמפו ניזורל, שמפו Axera U Lactin Shampoo. סוגי שמפו עם סלניום (Selenium Sulfide) - סלסן בלו, סבוסל. סוגי שמפו עם זפת (Tar) פוליטר, טי-ג'ל שמפו (T-Gel Shampoo), דנורקס, Capasal Shampoo ושמפו אלפוסיל. חשוב לזכור כי בטיפול בשמפו (מכל הסוגים) מומלץ להשאירו על עור הקרקפת למשך מספר דקות.
- 2) תכשירים קורטיונים שונים. תמיסת בטהקורטן,

## קונגרסים מסביב לעולם

26-24 בפברואר, בוסטון, ארה"ב  
Conference on 3rd Annual Lyophilization  
sandhya@bharatbook.com

4-3 במרץ, לונדון, אנגליה  
Conference on 4th Annual  
Pharmaceutical PLM  
sandhya@bharatbook.com

16-15 במרץ, לונדון, אנגליה  
Conference on CNS Clinical Tri  
sandhya@bharatbook.com

28-26 במרץ, ורשה, פולין  
Hair and Scalp Diseases in Clinical  
Practice. International Course and  
Symposium  
lidiarudnicka@yahoo.com

25-20 באפריל, וויסטלר, קולומביה  
הבריטית, קנדה  
Keystone Symposia: Small Molecule Drug  
Discovery  
info@kestonesymposia.org  
25-20 באפריל, וויסטלר, קולומביה  
הבריטית, קנדה  
Keystone Symposia: Computer-Aided  
Drug Design  
info@kestonesymposia.org

23-20 באפריל, ניס, צרפת  
International Forum on Quality and  
Safety in Health Care  
wlee@bmjgroup.com

24-22 באפריל, רייקה, קרואטיה  
First Croatian Congress on  
Pharmacoeconomics and Outcomes  
Research with International Participation  
pharmacoeconomics@otours.hr

6-4 במאי, ריאד, ערב הסעודית  
The 4th International Conference of  
Biomarkers in Chronic Diseases  
biomarkers@ksu.edu.sa

על בלוטות החלב. בגילאים אלו שכיח אקנה ולכן סבוריאה הינה ממצא מלווה שכיח לאקנה. סבוריאה שכיחה גם במחלות דוגמת פרקינסון, אפילפסיה ואקרומגליה. חשוב להבדיל בין סבוריאה (הפרשת יתר של חלב - Sebum) - מבלוטות החלב ושומניות (יתר של הפנים) לבין דלקת סבוריאה של הפנים. דלקת סבוריאה אינה נגרמת מהפרשת חלב מוגברת. לסובלים מסבוריאה (שומניות יתר של עור הפנים) חשוב להשתמש בתכשירים שהינם ללא שומן (Oil Free). בדרך כלל תכשירים שהינם Oil Free מורכבים ממים ונגזרות של סיליקון (Silicone) דוגמת Cyclomethicone או Dimethicone. תרכובות אלו הוכחו ככאלו שאינן יוצרות קומדונים (Comedogenic). תכשירי לחות שונים הטוענים לפעולה כנגד שומניות העור מכילים חומרים סופחי שומן דוגמת Talc, Starch (עמילן) או פולימרים סינתטיים מסוימים. אפשרי טיפול להורדת שומניות העור גם על ידי תכשירים דטרגנטים שונים.

במקרים קשים ניתן אף לטפל באיזוטרטינואין (ראקוטן או קורטן) המפחית את הפרשת בלוטות החלב ומשמש בעיקר כטיפול לאקנה. איזוטרטינואין יעיל מאוד, אף במינונים נמוכים מאוד, בהפחתת הפרשת החלב מבלוטות החלב אולם בדרך כלל חוזרת הסבוריאה זמן קצר לאחר הפסקת טיפול. איזוטרטינואין הינו טרוגן חזק וכניסה להריון תוך נטילת התכשיר (ואף במשך חודש לאחר הפסקת נטילה שלו) מחייבת בצעו הפלה. טיפול באיזוטרטינואין עלול להיות כרוך בתופעות לוואי שונות. חלקן שכיחות מאוד כדלקת שפתיים (Cheilitis) ועלייה ברגישות העור לשמש, חלקן מופיעות בשכיחות נמוכה דוגמת עלייה חולפת בשומני דם בעת הטיפול וחלקן נדירות מאוד כריבואן. חשוב לדעת כי לטיפול בסבוריאה מספיקים בדרך כלל מינונים נמוכים מאוד של איזוטרטינואין בהן אין כמעט תופעות לוואי הקשורות במינון התרופה (דוגמת הרגישות לשמש והדלקת בשפתיים) אולם יש צורך בטיפול מתמשך שכן יש חזרת הסיבוריאה זמן קצר לאחר הפסקת טיפול.

**לסיכום:** דלקת סבוריאה וסבוריאה (Seborrhea) הינן בעיות שכיחות הגורמות הפרעה משמעותית. בציבור הרחב מבלבלים לעתים בין שני מושגים אלה ולדלקת סבוריאה קוראים סבוריאה. חשוב להבין שאלו שתי בעיות שונות לחלוטין וחשוב להפריד ביניהן. הטיפול בהן שונה לחלוטין. בדלקת סבוריאה יש צורך להימנע מתכשירים איריטנטים ולהשתמש בתכשירים עדינים מור ידי דלקת לעומת זאת, בסבוריאה משתמשים לעתים בדטרגנטים להפחתת שומניות העור ואלו דווקא עלולים לגרום להחמרה בדלקת בחולים עם דלקת סבוריאה.

תמיסת בטנבט, תמיסת דיפרוסון, תמיסת אלוקום או תמיסת דרמובט. כולם מכילים קורטיון חזק. תמיסת דרמובט הינה עם הקורטיון החזק ביותר. תמיסת אלוקום מכילה קורטיון חזק עם סיכון מופחת לתופעות לוואי. תכשירים אלה הינם נוגדי דלקת ומהווים את הטיפול היעיל ביותר למקרים הקשים. לעיתים, משולב הקורטיון עם חומצה סליצילית (תמיסת דיפרוסליק).

הגישה המומלצת הינה שימוש קבוע באחד ממיני השמפו ואם הדבר אינו מספיק, מוסיפים תכשיר המכיל קורטיון לבר או קורטיון עם חומצה סליצילית.

**לסיכום:** אין בידינו תרופות המרפאות את הדלקת הסבוריאה מיסודה אולם יש בידינו תכשירים יעילים ונוחים לשימוש מתמשך.

בדלקת סבוריאה בפנים חשוב להמעיט בשימוש במשחות קורטיוניות ואם יש בהן צורך מומלץ להשתמש באלו המכילות קורטיונים חלשים. אם יש צורך בטפול מתמשך, כדאי לשקול טפול בתחליפי קורטיון דוגמת קרם אלדיל.

בקרקפת (קשקשים) מומלץ שימוש קבוע באחד ממיני השמפו והוספת תכשירים המכילים קורטיון לפי הצורך.

### דלקת סבוריאה בתינוקות

זוהי דלקת עור המופיעה בפעוטות, בדרך כלל כבר בשלושת החודשים הראשונים לחייהם. שכיח שהיא מתחילה כקשקשת צהובה גסה בקרקפת. בנוסף לכך, לעתים קרובות יש דלקת בעור הפנים או הקפלים (עור הקפלים שאחורי האוזניים, בצוואר, בבתי השחי או במפשעות). הדלקת מתבטאת באודם וקשקשת. בדרך כלל אין גרד או שהינו קל.

הסיכון העיקרי הינו זיהום משני, חיידקי או פטרייתי. מאחר ובקפלים אזור הדלקת לח, שכיח זיהום משני על ידי קנדידה.

לא ברור אם דלקת עור זו בתינוקות הינה אותה דלקת סבוריאה של מבוגרים. הרושם כיום הינו, שמדובר במחלות שונות.

דלקת סבוריאה בתינוקות נמשכת מספר חודשים עד כשנה וחולפת בדרך כלל לאחר מכן.

הטיפול בקרקפת הינו שימוש בחומרים משמנים להמסת הקשקשת ומשחה עם קורטיון חלש, לעתים בתערובת עם חומצה סליצילית. ניתן להשתמש בקורטיון חזק, במקרה הצורך, לפרקי זמן קצרים. לקפלי העור משתמשים במשחות עם קורטיון חלש ותכשירים אנטיפטריותיים (דקטהקורט, הידרואקסיסון) או בתערובת המכילה בנוסף גם אנטיביוטיקה (פוליקוטן, טבהקוטן).

### סבוריאה - Seborrhea

שומניות יתר של הפנים (סבוריאה) הינה ממצא שכיח בגיל ההתבגרות בשל ההשפעה ההורמונלית

ד"ר אהוד ורנן, מומחה לזחלנות עור ומין



# עור רגיש

עור רגיש שכיח בקרב האוכלוסייה. הטיפול בו כולל שימוש במוצרי ניקוי, לחות ואיפור מתאימים

## ד"ר דויד פרידמן

**ע**ור רגיש מוגדר כתגובות עצביות-תחושתיות אבנורמליות לגורמים סביבתיים, לתרופות, למוצרי קוסמטיקה ולתמרוקים<sup>1</sup>. המטפל מתלונן על תחושות עוריות אשר כוללות גרד, צריבה, עקצוץ ותחושת לחץ, שעלולים להיות מלווים באדום קל וקשקשת.

קרוב למחצית מהמטופלים עם עור רגיש ימצאו עם נטייה לאטופיה<sup>2</sup>. שאר המטופלים נמנים על קבוצה מעורבת הכוללת את אלה החשים שינויים בעור בתגובה להשפעה מכנית (גילוח, שעווה), כימית (סבון, מים, מוצרי קוסמטיקה, טרטינואין, אקוטן), פיזיקלית (חום, קור, רוח, קרינת UV) ותגובה לגורם פסיכולוגי (מתח) והשפעות הורמונליות<sup>3-6</sup>.

בנוסף, קיימים גם מטופלים אשר מתלוננים על צריבה ועקצוץ בעור ללא סיבה ידועה.

הפתוגנזה של עור רגיש אינה ידועה. נראה, כי הדבר קשור בירידה בתפקוד המחסום העורי, יחד עם עלייה באובדן מים דרך האפידרמיס, מה שעלול להגביר את החשיפה לחומרים מגרים ואלרגנים<sup>7</sup>.

שיעור ההימצאות של עור רגיש באוכלוסייה הוא 60 אחוז בקרב נשים ו-40 אחוז בקרב גברים בעולם המערבי<sup>3,8</sup>.

עור רגיש מתואר לרוב כעור הפנים. לאחרונה נמצא, כי עור רגיש יכול להימצא על גבי הידיים, הקרקפת וכפות הרגליים<sup>9</sup>. על מנת לאשר אבחנה של עור רגיש, יש צורך בקבלת היסטוריה אישית ומשפחתית נרחבת ויש צורך בבדיקה פיזיקלית.

מבחן טלאי (Patch test) עשוי לסייע בשלילת אלרגיה במגע (Contact dermatitis) קלה או סאב-קלינית. לאחרונה דווח כי אי-סדירות בעור קשורה בעוצמת הסימפטומים<sup>10</sup>.

למרות שהטיפול הרפואי לעור רגיש תלוי באטיולוגיה, הגישה לטיפול קוסמטי משני דומה

כרוב המטופלים עם עור רגיש. עור קשה עם יובש יהיה רגיש יותר למגרים מולקולריים קטנים ואלרגנים שנישאים ברוח, מאשר עור רך וחלק. המטרה של מוצרי קוסמטיקה היא להקנות מחסום עורי שלם. הדבר מושג באמצעות הקטנת האפקט המייבש של מוצרי הניקוי והגברת האפקט של מוצרי הלחות. בנוסף, חלק ממוצרי היופי עשויים לסייע בעוד שאחרים עלולים להזיק.

### מוצרי ניקוי

פעולה חשובה בטיפול בעור היא ניקוי העור. מים מנקים רק 65 אחוז מהשמן והלכלוך מהעור ומוצרי ניקוי מסייעים בשיפור היגיינת הפנים. הם מסלקים לכלוך, חלב, מזהמים סביבתיים, מיקרואורגניזמים ותאים. למרבה הצער, פעולת הניקוי עשויה להחליש את המחסום העורי כיוון שהחומרים יכולים להיקשר ולפגוע במבנה החלבונים והשומנים בשכבת הסטראטום קורניאום (Stratum corneum). מוצר הניקוי האידיאלי צריך לעשות זאת ללא פגיעה במחסום העורי, אשר עלולה לגרום לגירוי.

מוצרי הניקוי לעור מורכבים מחומרים פעילי שטח (surfactants), קונדישנר לעור (skin conditioners) ומרכיבים נוספים (ראו טבלה 1).

### חומרים פעילי שטח (Surfactants)

המרכיב העיקרי של מוצר ניקוי לעור הוא תחליב הניקוי. סורפקטנטים יכולים להיות סבונים

טבעיים, דטרגנט עם  $pH > 7$ , או דטרגנט סינתטי עם  $pH$  שקרוב ל- $pH$  הראו כי בשונה מ- $pH$  פיסילוגי של 5.5, בתנאים של  $pH$  ניטרלי (7.2), תהליכי תיקון/בנייה מחדש של המחסום בעור מתרחשים באיטיות<sup>11</sup>.  $pH$  גבוה של סבונים יכול להעלות את פוטנציאל הגירוי של העור<sup>12</sup>. לפיכך, בעוד שכל הסבונים הם מנקים, לא כל המנקים (אלו המכילים דטרגנטים סינתטיים) הם סבונים.

דטרגנטים סינתטיים נבדלים ברמת ה- $pH$ , ההרכב וסוג הסורפקטנט (אניוני, קטיוני, לא-יוני, וסיליקון). סורפקטנטים יכולים להיקשר ולפגוע במבנה ממברנת תאי הקרטינוציטים וכך לגרום לתגובות קשות<sup>13</sup>. יש ארבעה סוגים של סורפקטנטים, על בסיס החלק הפולרי: אניוני (מטען שלילי), קטיוני (מטען חיובי), אמפוטרי (Amphoteric, חיובי ושלילי), וא-יוני (ללא מטען).

באופן כללי, סורפקטנטים על בסיס אניוני הם בעלי פוטנציאל הגירוי הגבוה ביותר<sup>14</sup>. עדיף שסורפקטנטים יישארו על העור לפרק זמן הקצר ביותר, על מנת להימנע מגירוי<sup>15</sup>.

### הקונדישנר העורי

מוסף לתכשיר הניקוי על מנת לגרום לעור רכות וגמישות. קבוצת השמנים כוללת לנולין, פרפין או שמן מינרלי. למרבה הצער, קבוצה זו מחמירה

### טבלה 1. מרכיבי מוצר ניקוי לעור

סבון או דטרגנט סינתטי	חומר פעיל שטח (Surfactants)
שמן או שומן: לנולין, פרפין, שמן מינרלי לא שמן או שומן: גליצרין, אצטיל אלוהול, פרופילן גליקול	קונדישנר עורי
חומרים משמרים, תמציות ריח	מרכיבים אחרים

על מנת לשלב באופן מוצלח את תכשירי הלחות לתוך משטר הטיפול בעור יש לקחת בחשבון את מצב העור של המטופל, אך גם העדפות אישיות ושיקולים אסתטיים.

בתנאי לחות חמים, יש להימנע מתכשירים כמו וולין מכיוון שהם לא נסבלים ועלולים לגרום לפוליקוליטיס חסימת. במצבים כאלה יש צורך במשחה (Ointment) קלה יותר כמו אוצרין (Eucerin).

באופן כללי, ההמלצה הגורפת היא שימוש בקרם הלחות העשיר ביותר והנסבל ביותר על מנת לשמור על לחות העור. קרם קל או תחליב יסייעו במהלך שעות היום בעוד שקרם לחות כבד יותר יועיל בשימוש לפני השינה.

### מייק אפ

כאשר מטופל/ת הסובל מעור רגיש מעוניין לשים מייק-אפ, יש לייצק לו להשתמש במוצר קוסמטי אשר מכיל מקדם הגנה עם טווח רחב. יש להימנע משימוש במייק-אפ כבד אשר מצריך שפשוף חוזר ושיטה על מנת להסירו. במידה ולמטופל נטייה לאריתמה, מייק-אפ שמכיל תת-גוון ירוק עשוי לסייע בהסוואת אזורים אלה.

**לסיכום:** חלק מהצלחת הטיפול במטופלים עם עור רגיש מהווה זיהוי הגורם למצב ובחירת שיטת הניקוי, דרך מתן הלחות והמייק-אפ המתאימים ביותר, על מנת להגן על המחסום העורי ולהקטין את הגירוי.

תכשיר הניקוי האופטימאלי הוא ללא שומן, לא סבון, בעל pH דומה לזה שבעור, לא מבושם, עם מקדם שטיפה (Rinsibility) גבוה, אשר מכיל חומרים מרגיעים וה-Humectants. מספר מחקרים הראו כי מוצר הניקוי Cetaphil Gentle Skin Cleanser הוא תכשיר מצוין לשמירה על מחסום עורי ולהקטנה של גירוי העור<sup>21,20</sup>.

### מוצרי לחות

מוצרי לחות מהווים מרכיב חשוב בטיפול עורי מכיוון שהם מסייעים בשיפור תפקוד המחסום העורי על ידי הגברת הידרציה, הורדת הרגישות לגירויים ושימור שלמות שכבת הסטראטום קורניאום<sup>22</sup>. השימוש במוצרי לחות הפך הכרחי בשילוב עם משחות קורטיקוסטרואידים לטיפול באקזמה, זאת משום שלקורטיקוסטרואידים נטייה לייבש את העור<sup>23</sup>.

מוצרי לחות מחולקים לפי מנגנון פעולתם וכוללים חומרי לחות שטחיים, חומרים מרגיעים ומרככים (Emollients) וחומרים סופחי ואוטמי לחות (Occlusive).

חומרי לחות שטחיים סופחים מים מהסביבה ומונעים איבוד מים טרנס-אפידרמלי (Trans Epidermal Water Loss, TEWL) מורכבים מאוראה, חומצות אלפא-הידרוקסיות, פרופילן גליקול, גליצרין, פקטין, וגליקוזאמינוגליקנים. חומרים מרגיעים ומרככים (Emollients) חודרים למרווחים בין קשקשי העור וכוללים לנולין, שמנים מינרלים, צרמיידים (Ceramides) וחומצות שומן חיוניות.

חומרים סופחי ואוטמי לחות (Occlusive) מונעים אובדן מים על ידי פעילות חסימתית וכוללים וואלין. רוב תכשירי הלחות מכילים יותר מסוג אחד של מרכיבי לחות.

את הפגיעה בשלמות המחסום העורי על ידי כן שהיא גורמת להסרה של השכבה השומנית אשר שומרת על הלחות העורית<sup>16</sup>. קבוצה נוספת של קונדישנרים עוריים כוללת חומרים ללא מרכיב שומני כגון גליצרול, אצטיל אלכוהול, ופרופילן גליקול.

קרם לחות מסוג הומקטנט (Humectants) וחומרים מרגיעים ומרככים (Emollients), עשויים לסייע בשמירה על לחות העור וכמו כן לסייע בשיקום תפקוד המחסום העורי<sup>17</sup>. Emollients מונעים אידי מהעור על ידי יצירת שכבה שמונעת אובדן מים דרך העור. ה-Humectants מושכים וקושרים מים מהדרמיס לאפידרמיס.

### מרכיבים אחרים

הקבוצה האחרונה של המרכיבים כוללת חומרים אנטי-מיקרוביאליים, חומרים משמרים ותמציות ריח.

סבון מוצק הוא תכשיר הניקוי השכיח ביותר, למרות שלתחליב יש יתרון נוסף בכך שניתן להימנע משימוש במים, אשר מגבירים את יובש העור, ובנוסף ניתן לנגב את התחליב ולהשאיר שכבה מגינה על פני העור.

כאשר מטפלים במטופל עם עור רגיש, חובה להנחותו איך לשמור על עור נקי. בהתאם לאורח החיים ועיסוק המטופל, יש להמליץ על ניקיון העור פעם עד פעמיים ביום. לרוב, שטיפה במים באזורי עור עם נטייה להזעה ולהפרשת חלב היא התנאי המינימאלי לשמירה על היגיינה של העור<sup>18</sup>. באזורים בהם הפרשת זיעה וחלב היא משמעותית, כמו בית שחי, מפשעה, ידיים ורגליים, מומלץ להשתמש במוצרי ניקוי. יש להשתמש במים פושרים או קרירים ולהימנע ממים חמים אשר יכולים לגרות את העור<sup>19</sup>.

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. Kilgman AM, Sadi I, Zhen Y, et al. Experimental studies on the nature of sensitive skin. *Skin Res Technol* 2006; 12 (4): 217-22  
Willis CM, Shaw S, De Lacharriere O, et al: Sensitive skin : an epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145 (2) : 258-63  
Berardesca E, Fluhr JW, Maibach HI. Sensitive Skin Syndrome. New York:Taylor & Francis, 2006  
Muizzuddin N, Marenus KD, Maes DH. Factors defining sensitive skin and its treatment. *Am J Contact Derm* 1998;9: 170-5  
Willis CM, Shaw S, de Lacharriere O et al. Sensitive Skin:an epidemiological study. *British Journal of Dermatology*; 145:258-263  
Jourdain R, de Lacharriere O, Bastien P et al. Ethnic variations in self-perceived sensitive skin: epidemiological survey. *Contact Dermatitis* 2002; 46:162-9  
Seidenari S, Francomano M, Mantavoni I. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1998 , 38 :311-315  
Guinot c, Malvy D, Mauger E et al, Self-reported skin sensitivity in a general adult population in France:data of the Suvimax Cohort . *J Euro Acad Dermatol Venerol* 2006 :20 :380-390  
C. Saint-Martony et al. Sensitive skin is not limited to the face, *British Journal of Dermatology* 2008, 158, 130-133  
10. Sparavigna A et al., Sensitive skin:correlation with skin surface microrelief appearance, *skin Research and Technology* 2006, 12 , 7-10  
11. Schreiner V, Maerker H, Hoppe U. Dependence of barrier repair in human skin on intra- and extracellular pH (abstract). *J Invest Dermatol* 106:917 (1996).  
12. Schmid MH, Korting HC. The concept of the acid mantle of the skin:its relevance for

the choice of skin cleansers. *Dermatology*. 1995 ;191:276-280  
13. Effendy I, Maibach HI. Detergent and skin irritation. *Clin Dermatol* 1996;14:15-21  
14. Kirsner RS, Froelich CW. Soaps and detergents understanding their composition and effect. *Ostomy Wound Management* 1998 ;44 (suppl 3A) :62s-70s  
15. Wortzman MS, Scott RA, Wong PS, et al Soap and detergent bar rinsability. *J Soc Cosmetic Chem*.1986 ;37:89-97  
16. Tyebkhan G , Skin Cleansing in Neonates and Infants-Basic Cleansers, *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 69-September 2002  
17. Elias PM, Lipids and the Epidermal permeability barrier. *Arch Derm Res* 270 (1) :95-117 (1981)  
18. Froesch PJ. Irritancy of soaps and detergent bars. In: Frost P, Horwitz SN, eds. *Principles of Cosmetics for the Dermatologist*. St. Louis, Mo. CV Mosby Co:1985:5-12  
19. Ohlenschlaeger J, Friberg J, Ramsing D, et al. Temperature dependency of skin susceptibility to water and detergents. *Acta Derm Venerol* 1996, 76, 274-276  
20. Van Der Valk PGM, nater JP, Bleumink E. Vulnerability of the skin to surfactants in different groups of eczema patients and controls as measured by water vapor loss. *Clin Exp Dermatol*. 1985; 10:98-103  
21. White MI, McEwan Jenkinson D, Lyold DH. The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals. *Br J Dermatol* 1987; 116:525-530  
22. Buraczewska I, Berne R, Lindberg M , et al. Changes in skin barrier function following long term treatment with moisturizers.a randomized controlled trial. *Brit J Dermatol* 2007:156 (3) 492-498  
23. Ghali FE. Improved clinical outcomes with moisturization in dermatologic disease. *Cutis* 2005; 76 : ( 6 Suppl )13-18



# מידע רפואי משירותי בריאות כללית

## מי צריך אומגה 3 - הדים ותגובות

לפי בדיקה שבוצעה במשרד הבריאות על סמך סקר התזונה הלאומי שנערך בשנת 2000, נקבע כי צריכת חומצות שומן אומגה 3 מסוג EPA-DHA בישראל תקינה ועומדת על 0.87 אחוז מכלל הקלוריות ליום. בדומה להמלצות המועצה הלאומית למדעים בארצות הברית, הסיקו במשרד הבריאות כי אין מקום בשלב זה להמליץ ליהודים לצרוך תוספי תזונה מסוג "אומגה 3", ובשורה התחתונה מומלצת רק צריכת שני דגים לפחות מדי שבוע ובייחוד דגים שמנים, כגון הרינג, מקרל, סלמון, סרדינים או פורל, תוך הגבלת צריכת דגים בנשים הרות ותוך גיוון בסוגי הדגים בתפריט. חוקרי תזונה ודיאטנים בישראל זעמו על רקע פרסום המאמר ופניית רבות נעשו למשרד הבריאות בדרישה לשנות את קביעותיו.

במאמר שהתפרסם בעיתון "מעריב", כתב פרופ' עמירם רו מהמחלקה לכימיה בפקולטה למדעי החיים באוניברסיטת תל-אביב, המבצע מחקרים אודות חומצות שומן ובהן אומגה 3, כי "רוב המסקנות במאמר מבוססות על מטא-אנליזות שהן כלי סטטיסטי לסקירת מקבץ גדול של מחקרים, לעתים מאוכלוסיות שונות, כדי להסיק מסקנה בנושא מדעי לעתים שני במחלוקת. בסקנדינביה למשל, נהוג לאכול דגים שמנים כמעט כל יום, לכן, אם לתושבים שם תיתן תוספת גרם אחד שמן דגים ליום, ספק אם יהיה זה בעל השפעה בריאותית חיובית. לעומת זאת, בארץ, מרבית האוכלוסייה אוכלת דגים לעתים רחוקות, ולכן לתוספת כזאת יכולה להיות השפעה בריאותית חיובית".

בכמה מצבים הוכחה, לטענתו של פרופ' רו, יעילות תוספי שמן דגים אומגה 3 במחקרים קליניים - למשל, במניעת מחלות לב חוזרות באנשים עם נטייה למחלות לב או חולי לב שעברו התקף לב וניזונים מתזונה מערבית. בנוסף, הימצאות אומגה 3 מסוג DHA הכרחית בקרוני תאי המוח, הראייה ומערכת העצבים. "יש צבירה הדרגתית של DHA במוח של עובר במהלך גדילתו ברחם וכן לאחר לידתו", כתב רו. "חשוב לנשים לקבל את הרכיב במזון כדי להעבירו לעובר ובהמשך לתינוק בהנקה. מעבר לזה, אני בהחלט מסכים עם ההמלצה לאכול שתי מנות דגים בשבוע, אך ישראלים רבים לא אוכלים דגים בקביעות וצריכים לקבל אומגה 3 בתוספים".

גם קצפם של דיאטנים יצא על משרד הבריאות. ד"ר ניבה שפירא, דיאטנית בכירה בעמותת הדיאטנים

הקליניים "עתידי", אמרה כי "לאומגה 3 חשיבות ברמה התזונתית ושלייתה כתרכומה תרופתית אינה אומרת שהיא לא חשובה משמעותית לבריאות. חשוב שלא להזניח את חשיבות ההיבט התזונתי של אומגה 3. במיוחד בשלבים בהם היא חשובה כל כך, כמו בגיל הרך ובתקופות היריון והנקה".

לדבריה, יש חשיבות לאומגה 3 בייחוד בארץ. "אני צורכים הרבה אומגה 6, המתחרה באומגה 3 ולכן המחסור עשוי להיות אפילו גדול יותר. ההמלצה היא, כמובן, לאסל שני דגים בשבוע, אבל בארץ לא אוכלים הרבה דגים ורוב הדגים המשווקים כאן גדלים בחוות ולא בים, ולכן מקורות האומגה 3 אצלנו מאוד נמוכים". בחדש פברואר אשתקד דיווחה ד"ר שפירא בכתב העת המדעי לחקלאות וכימית התזונה כי ניתן להעלות את רמת האומגה 3 בדגי אמנון הגדלים בבריכת דגים בישראל.

גורמים מסחריים מחו, כצפוי, על הפרסום של משרד הבריאות. לדוגמא סיגל טפר, דיאטנית קלינית ואפידמיולוגית והמנהלת המדעית של חברת "טעם טבע אלטמן", יצרנית "אלספה", שטענה כי האשמת הכותבים גורמים מסחריים בכך שהם מציעים לקהל הרחב תרופת פלא מטסחת באופן מקומם ומעורר תהיה בדבר אויבייטיביות הכותבים.

דומה, כי המילה האחרונה על אומגה 3 טרם נאמרה, בינתיים. מאגף התזונה במשרד הבריאות נמסר בתגובה כי "מסקנות המחקרים של סקירות דומות מסויגות בהרבה ומגישות כי ההשפעה של חומצות שומן אומגה 3 על תמותה ותחלואה ממחלות לב וכלי דם אינה ברורה. המאמר מתבסס על סקירות ומטא-אנליזות שהתייחסו למחקרים ממדינות רבות בעולם, וגם על אוכלוסיות שבהן צריכת הדגים אינה גבוהה. משרד הבריאות מצדד בהמלצות לצריכת דגים כחלק מהרגלי תזונה נבונה, בדומה להמלצות של רשויות בריאות רבות בעולם. בראייה של בריאות הציבור, ההמלצה לצרוך דגים אינה עומדת בפני עצמה, אלא כוללת המלצות נוספות כמו הגברת הצריכה של פירות וירקות והמעטה בצריכת שומן רווי ומזונות עשירים בסוכר ובמלח.

לעתים, מידע רפואי מקודם על-ידי בעלי אינטרסים מסחריים, למשל בפרסומות. בניגוד לכך, מטרת המאמר היא סקירת הספרות הערכנית ומבוססת העובדות".

## החלפת Cordil sl ל-Isoket oral spray

Cordil מכיל Isosorbide dinitrate. בשימוש תת לשוני הוא ניתן, על פי צורך, לטיפול בתעוקת חזה. אין כיום תכשיר רשום במשרד הבריאות אשר זהה בחומר הפעיל ובצורך המתן שלו ל-Cordil, אשר ניתן לתת כתחליף הולם (כתכשיר גרי). Isoket מכיל Isosorbide dinitrate למתן כספריי למתן אוראלי.

תכשיר זה רשום לטיפול בתעוקת חזה, אולם צורת המתן, המינון, תחילת הפעילות, משך הפעילות של התרופה והזמנית הביולוגית של צורת מתן זו, שונים מ-Cordil.

לאור המחסור ב-Cordil לטיפול בתעוקת חזה חוסר בתכשיר זה להחלפתו, אין ברירה אלא לספק תכשיר חלופי אשר קרוב בתכונותיו לתכשיר שהיה עד כה בשימוש.

Isoket מהווה חלופה טובה שכן הוא מכיל את אותו החומר הפעיל, התכונות הפרמקוקינטיות קרובות לתכשיר Cordil sl והוא יעיל לטיפול בהתוויה של תעוקת חזה.

כפי שמצוין בטבלה הנלווית, לספריי תחילת פעילות מהירה יותר, אולם משך פעילותו ככל הנראה קצר יותר, כך שבאופן עקרוני ניתן להעביר את הטיפול ל-Isoket, אולם חשוב ליכוד כי זהו תכשיר שונה ועל כן חשוב לספק הדרכה מתאימה למטופלים ולהתחיל טיפול בוזהירות.

מומלץ לתת Isoket בפעם הראשונה תחת השגחה רפואית גם במטופלים שקיבלו בעבר Cordil, עקב התכונות השונות של שתי צורות המתן ועל מנת לוודא סבילות טובה לתכשיר.

מקורות מידע: Micromedex, lexi-comp.com, isoket, ahfs - עלון לצרכן

Isosorbide dinitrate oral spray	Isosorbide dinitrate SL	
1 minute	2 to 10 minutes	Onset (Angina)
10 minutes max	15 to 45 minutes	Peak Response
15 minutes	1 to 2 hours	Duration
1.25 מ"ג	5-2.5 מ"ג	מינון
ISOSORBIDE DINITRATE oral spray produced a significantly more rapid relief of anginal pain than did ISOSORBIDE DINITRATE sublingual tablets (61.6 versus 112.4 seconds, respectively) (Reisin et al, 1988a).		
הערות		

---

# תזונת תינוקות ופעוטות

המלצות לתזונה בשנתיים הראשונות לחיים

דפנה זיו בוסאני





רגילה או פורמולה על בסיס סויה אינה מתאימה. בקבוצה זו נמצא גם את הפורמולה אנפמיל AR - פורמולה המיועדת לילדים עם ריפלוקס. פורמולה זו מכילה אורז שעוותי המתקשה בקיבה ובכך מקשה על המזון לחזור ולצאת ממנה.

**פורמולות צמחיות** מבוססות על סויה והן מיועדות לילדים אשר פתחו אלרגיה שהיא IgE mediated ותגובתה בד"כ מהירה ומיידית. לילדים אשר פתחו תגובה אלרגית שאינה מתווכת על ידי IgE (שתסמיניה בעיקר במערכת העיכול) ותגובתה מאוחרת יש לבדוק אלרגיה לסויה ובמידה והילד רגיש גם לסויה יש להזין בפורמולות על בסיס הידרוליזאט של קזאין. פורמולות על בסיס סויה אינן מומלצות ללא בירור או ייעוץ מקצועי. הן ניתנות לעיתים על סמך אמונה בדת או מתוך מחשבה שפורמולות על בסיס סויה תסייענה לילדים כנגד נולת אלרגית או כנגד התפתחות אלרגיה במשפחות בהן יש סיפור משפחתי של אלרגיה. יש למצוא את הפתרון המתאים ולהזין בפורמולה חלבית. במצבים בהם יש חשש מבחינה דתית יש להתייעץ עם רב ולהעדיף פורמולה חלבית עם כשרות מתאימה. במצבים בהם ההורים אינם צורכים חלב ומוצריו בשל אידיאלוגיה, עליהם להבין שהם מונעים מילדיהם תזונה מתאימה ולדחות את הנושא האידיאלוגי לגיל מאוחר יותר.

חלב פרה, חלב עיזים או חלב מכל יונק אחר אינו מומלץ לפני גיל שנה. כמו כן אין להזין בחלב אורז או שקדים כתחליף לארוחה על בסיס פורמולה המיועדת לתינוקות עקב דלות החומרים המזינים שנמצאים בפורמולה. על מנת למנוע מחסור בברזל יש להזין את הילד בפורמולה מסחרית המועשרת בברזל עד גיל שנה ולאכול מגוון רב של מזונות, כך שיוכל להתבסס על מזונות אלה ולקבל תפריט עשיר בברזל.

## שתיה

תינוקות יונקים או תינוקות הניזונים מתמ"ל אינם זקוקים לתוספת נוזלים אחרים עד למעבר לתזונה המבוססת על מזון מוצק. עד גיל שנה יש להרתיח את מי השתייה לשתי דקות לפחות. האמור לעיל כולל את כל סוגי המים, כולל מים ממטהרי מים למיניהם ומים מבוקבים.

לא מומלץ לתת לתינוקות משקאות ממותקים או לתת להם להירדם כאשר בקבוק חלב או מיץ נמצא בפייהם. הרדמות עם בקבוק בפה תגרום לסביבה עתידה בסוכרים אשר תגרום למצב של עששת, שיכולה לקלקל את שיני הפעוט ולהשפיע על מצב שיניו הקבועות בעתיד.

רוב אבקות התה המיועדות לתינוקות מכילות כמויות גדולות של סוכר. אין יתרון לשתיית תה שכזה על פני מים. נהפוך הוא. יש להרגיל את התינוקות לשתות מים עם תחילת שילוב המוצקים בתפריט. פרט לכך, אין כל הצדקה גם במדינתנו החמה לתת שתיה נוספת מעבר למה שמקבל התינוק דרך הנקה או פורמולה.

- סרטן השד באמהות
- אטופיק דרמטיטיס
- אסתמה בילדים צעירים

בקשר לאטופיק דרמטיטיס ואסתמה: בעבודות שנעשו על תינוקות בסיכון גבוה לפתח אלרגיות (לפחות קרוב משפחה אחד מדרגה ראשונה עם אטופיה) קיימות עדויות לכך שהנקה בלעדית למשך 3 חודשים לפחות מגנה בפני תופעה של צפצופים (wheezing) בשנתיים הראשונות לחיים. אין מספיק הוכחות לכך, שהנקה מגנה בפני התפתחות אסתמה מעבר לגיל 6 שנים. בנוסף, הנקה בלעדית למשך 4 חודשים בהשוואה לתמ"ל על בסיס חלב פרה, מפחיתה את האירעות אטופיק דרמטיטיס ואלרגיה לחלב פרה בשנתיים הראשונות לחיים. אין מספיק מידע על האפקט "המגן" של הנקה בלעדית בהמשך החיים<sup>1</sup>.

## תרכובות מזון

לאמהות אשר אין יכולת להניק (מסיבה אישית או רפואית) ישנה אפשרות להשתמש בפורמולה מסחרית מועשרת בברזל המתאמת לגילו של הילד. קיימות מספר קבוצות של פורמולות:

- חלביות
- היפואלרגיות
- צמחיות

**הפורמולות החלביות** מתבססות על חלב פרה אשר עבר עיבוד על מנת שיתאים למעיהם העדינים של היונקים. לכל סוג מאפיינים ייחודיים משלו (מטרנה עם שומן ה-β פול, סימילאק עם נוקלאוטידים ואופטימיל עם נוקלאוטידים וחומצות שומן ארוכות שרשרת (LC-PUFA).

**בגורת הפורמולות המיוחדות** אנו מוצאים פורמולות מפורקות הפונות לקהל שנמצא כרגיש לחלב או לסויה. בפורמולות הללו ישנו חלבון מפורק בדרגה זו או אחרת והוא מיועד למצבים בהם פורמולה חלבית

תזונת תינוקות וילדים יש לייחס חשיבות רבה. התפתחותו של התינוק מהירה מאד בשנתו הראשונה והוא אמור לשלש את משקל לידתו בתקופה זו. תינוקות שלא יקבלו את הדרוש להם, עשויות להפגע גדילתם והתפתחותם השכלית.

אין ספק, שההזנה הטובה ביותר לתינוקות עד גיל חצי שנה היא הנקה. חלב אם, אותו נוזל מופלא אשר מיוצר בגוף האם כבר בתקופת ההריון כתוצאה מהפרשת פרולקטין. מומלץ להתחיל להניק מיד לאחר הלידה. גם אם כמות החלב קטנה, היא משמעותית. בשלושת הימים הראשונים מופרש מגופה של האם הקולסטרום, שהוא נוזל שומני, עשיר בקלוריות, בנוגדנים וחומרים חשובים אחרים. הקולסטרום מופרש בכמות קטנה אך חשיבותו גדולה. הוא מספק ומותאם לצורכי התינוק בימים הראשונים לחייו. כל עוד יהיה גירוי לשד האם תייצר חלב. ארגוני הבריאות ומשרד הבריאות הישראלי ממליצים על הנקה ללא תוספת של דייסות, תה או מים עד תום החדש השישי.

חלב האם מכיל רכיבי מזון רבים שעדי היום לא הצליחו לחקות אותם במלואם. הוא אינו אחיד בהרכבו ומכיל חלב קדמי וחלב אחורי. החלב הקדמי הוא זה שמגיע ראשון ועשיר בעיקר בפחמימות וחלבון. החלב האחורי עשיר יותר בשומן.

מטה אנליזות שנערכו לאחרונה בנוגע להשפעות הנקה על בריאות תינוקות ואמהות במדינות מפותחות בטווח הקצר והארוך הצביעו על כך, שהנקה מקטינה את השכיחות של התופעות הבאות:

- דלקת האוזן התיכונה בתינוקות
- זיהומים במערכת העיכול
- זיהומים חמורים במערכת הנשימה התחתונה (הדורשים אשפוז)
- NEC בפגים
- האטה בהתפתחות אינטלקטואלית ומוטורית
- השמנה בילדים
- יתר לחץ דם בגיל מבוגר

תה צמחים יכול להכיל תרכובות בעלות פעילות פרמקולוגית, ולכן גם הוא אינו מומלץ<sup>1</sup>.

## חשיפה למזונות משלימים

אפשר לחשוף את התינוק לסוגי מזונות שונים על ידי טעימות ממזונות משלימים בגילאי 17-26 שבועות, כאשר ישנם מזונות אשר מומלץ לדחות לגיל שנה (ולא לתת גם במסגרת של טעימות), כחלב ניגר ודבש. כמו כן יש לדחות עד לגיל חמש מזונות אשר יכולים לגרום לחנק כמו נקניקיות, סוכריות, פיצוחים, ענבים שלמים וכו'<sup>1</sup>.

## אלרגיות

כל מזון יכול לגרום לתגובה אלרגית אך ישנו מספר אלרגנים מצומצם אשר גורם ל-95 אחוז מהאלרגיות למזון בילדים:

חלב (פרה ויונקים אחרים), ביצים, בוטנים, אגוזים, שומשום ודגים. רוב האלרגיות לביצים, חלב פרה, סויה וחיטה (פרט לצליאק שהוא מחלה כרונית) יחלפו לרוב עד גיל 3 שנים<sup>1</sup>.

יש עדויות לקיומו של חלון הזדמנויות צר בגיל הינקות, שבו ניתן להשפיע על התפתחות אלרגיות בקרב אוכלוסיות מסוימות. על פי הנחיות החדשות שפורסמו באירופה ובארה"ב, דחיה של מזונות אלרגניים מעבר לגיל 26 שבועות אינה מסייעת בהורדת השכיחות לאלרגיות למזון ולכן ניתן להוסיף בין גיל 17-26 שבועות במסגרת טעימות<sup>1</sup>. על פי המלצות משרד הבריאות, "כל התינוקות יתחילו בהזנה משלימה בסביבות השבוע ה-26 לחיי התינוק" אין לחשוף את התינוק למזונות משלימים לפני גיל 17 שבועות. בין גיל 17 שבועות לגיל 26 שבועות יש להתחיל בטעימות מזון<sup>1</sup>.

למזונות המכילים גלוטן (חלבון החיטה), כלומר כל מוצרי המזון שמכילים קמח חיטה, שיבולת שועל, שעורה ושיפון יש לחשוף בין 4-7 חודשים בשילוב הנקה<sup>1</sup>.

החל מגיל חצי שנה, הנקה בלעדית או הזנה בתמ"ל אינם מספקים את כל רכיבי התזונה הדרושים לתינוק. על מנת להשיג את אספקת הקלוריות והנוטריאנטים הדרושה לתינוקות יש להמשיך ולתת לתינוק הנקה או הזנה בתמ"ל אך להוסיף לו גם מזונות משלימים.

על מנת להתחיל בהצגת מזונות מוצקים יש לבדוק את מידת מוכנותו של התינוק:

- יש לבדוק שישנה שליטה טובה בראש ובגו
- יש לבדוק שיש קוארדינציה ומיומנות בליעה שתמנע אספירציה
- התינוק מכניס יד או עצמועים לפה
- רפלקס דחיקת הלשון נעלם<sup>1</sup>
- על התינוק להראות עניין במזונות (אם על ידי שליחת יד לכיוון המזון או על ידי קריאה והשמעת קולות על מנת שיתנו לו את המזון).

## תחילת הזנה במזונות משלימים

יש להתחיל הזנה במזונות משלימים במרקם טחון, עוף טחון ופירות טחונים. מזונות אלה מספקים לתינוקות היכרות עם מרקמים חדשים החשובים להתפתחות והפעלת שרירי הפה. פעולה זו חשובה גם לעתיד, להתפתחות הדיבור. בתחילת ההזנה, עד שהתינוק מגיע לכמות שהיא סבירה, אין להחשיב ארוחת טעימות כארוחה מלאה ויש להמשיך ולתת פורמולה או הנקה במקביל. הצגת מזונות חדשים וטעמים חדשים יש לעשות בהדרגה, כאשר בכל פעם מכניסים מזון חדש אחד אותו מציגים למשך יומיים שלושה ואז עוברים לסוג מזון נוסף. בצורה זו, אם תפתח אלרגיה למזון, יהיה אפשרי לשחזר את המקור. יש לקחת בחשבון שהצגת מזונות חדשים יכולה להתקל בסירוב ולעיתים ידרשו 10-15 נסיונות עד שהמזון יתקבל על ידי הפעוט. עם התפתחות הבליעה, הלעיסה, מערכת השיניים והשליטה של הפעוט אפשר בהדרגה להציג לו מזונות עם מרקם גס יותר. מזון אצבעות שניתן לתפוס באצבעות, ישפר את המוטריקה הגסה והעדינה של התינוק. בגיל שנה אמור הפעוט לאכול את המזון אותו אוכלים שאר בני המשפחה. יש להקפיד על סביבת אכילה מסודרת סביב שולחן. השתיה המומלצת, כאמור, היא מים.

## תפריט לשנה השנייה לחיים

על פי המלצות משרד הבריאות, החל מגיל שנה מומלץ שהתינוק יאכל מגוון מזונות מכל קבוצות המזון.

במשך השנתיים הראשונות לחיים לא מומלצת הגבלת שומן או כולסטרול בתפריט התינוק.

ניתן להוסיף חלב פרה מפוסטר 3 אחוזים לתפריט<sup>1</sup>. בגיל זה רוב התינוקות יכולים לאכול לברם ויש לעודדם לכך.

ילדים בגיל זה בונים את הרגלי האכילה שלהם ולכן יש להקפיד על אכילה בסביבה מוגדרת ליד שולחן האוכל. כפי שישנים במיטה אוכלים ליד שולחן האוכל ולא ליד הטלוויזיה. בשלב זה של החיים, מוותרים הורים רבים על הקניית הרגלים לטובת עוד כפית או עוד ביס. אין לרוץ אחרי הילדים עם מזון או להרשות אכילה בסביבה שאינה מתאימה לאכילה. ילד שיתרגל לאכול ליד הטלוויזיה או לאחר מכן ליד מחשב, לא יוותר על הרגל זה ויהיה קשה מאד לשרשו בהמשך.

**הפעוט יכול לאכול מגוון המזונות שעולים על שולחן המשפחה כאשר יש להקפיד על כמה דגשים:**

- יש להפחית את הסוכר בתפריט היומי: אין להתבסס על מזונות מתוקים ואין להפריז בממתקים. יש להרגיל את הילד לממתק אחד ביום. שתיה מתוקה הינה ממתק לכל דבר, מיץ אמנם בריא יותר ממיץ פטל (כולל מיץ הכולל ויטמינים) אבל מכיל כ-6 כפיות סוכר לכוס ולכן יש להעדיף מים. פירות הינם

ממתקים בריאים אשר ניתן לשלבם כקינוח לארוחת הצהריים או כשרוצים דבר מה מתוק.

• **יש להפחית את צריכת המזונות המלוחים:** מזונות מעובדים כמו המבורגר, נקניקיות, נקניקים וכו' מכילים כמויות גדולות של מלח ובמצרי הבשר גם ניטריטים וניטריטים. מומלץ לבשל בבית ולא להתבסס על מזונות קניינים מוכנים - כאשר אנו מבשלים בבית אנו יכולים לשלוט על איכות המוצרים ועל כמויות המלח שאנו שמים. מלח הוא עניין של הרגל ולכן כדאי להרגיל את החיך לטעם פחות מלוח.

• **ירקות:** רצוי לאכול ירקות בחמישה צבעים - לכל צבע הסגולות שלו. רצוי לאכול את הירקות עם הקליפה.

• **פירות:** רצוי לאכול את הפרי שלם ולא לשתות את המיץ שלו. רצוי לאכול גם את הפירות עם הקליפה.

• **לחם ודגנים מלאים:** רצוי לאכול לחם או דברי מאפה מקמח חיטה מלא, ולילד שמתקשה, לתת את הלחם האחיד ולא מוצרי מאפה שעשויים מקמח לבן. יש להעדיף תבואות מלאות כמו אורז מלא, קוסקוס מלא וכו'.

• **מוצרי חלב:** עד גיל שנתיים אין המלצה להגבלת כמויות השומן בתפריט ולכן אפשר לתת לפעוט לאכול גם גבינות 9% וגבינות צהובות. חשוב מאד להקפיד על צריכה של 3 מוצרי חלב ליום כיוגורט, גבינה לבנה וגבינה צהובה.

• **בשר ומוצרי:** בשנה זו אין המלצה לתוספת ברזל אלא אם נמצא שיש מחסור. לכן חשוב מאד שיהיה בתפריט מזון שמכיל כמויות יפות של ברזל, כלומר, לפחות מנת בשר אחת ליום, קטניות כמו עדשים, לפחות ביצה ליום ושתי מנות של מזון מועשר כמו פורמולה מועשרת בברזל. מומלץ להעדיף מזונות מועשרים בברזל כדגני בוקר מועשרים. לא מומלץ להפריז בשתיית חלב ניגר בגיל זה. חלב ניגר הינו מקור דל לברזל אך יכול לתפוס את מקומם של מזונות אחרים שהם עשירים בברזל. עדיפה פורמולה מועשרת בברזל על פני חלב ניגר.

על מנת לתמוך בצורכי גרילה והתפתחות חשוב לשים לב האם כמויות החלבון, האנרגיה, האבץ והברזל הנצרכות, מספקות. יש להקפיד על תפריט מגוון הכולל את כל אבות המזון: פחמימות, חלבונים ושומנים על מנת לספק את התמיכה המתאימה לגרילה ולהתפתחות הפעוט.

דפנה זיו בוטאני, דיאטנית קלינית, מרכז שניידר לרפואת ילדים מקבוצת הכללית, פתח תקוה

..... (שיחה ביבליוגרפית) .....

(1) מרדכי להזנת התינוק והפעוט הבריא של משרד הבריאות, 2009 בכתובת  
www.health.gov.il/units/spoke/hanaka.doc

# הורדת LDL

סקירת הגורמים להיווצרות כולסטרול ומגוון הטיפולים המוצעים להפחתתו

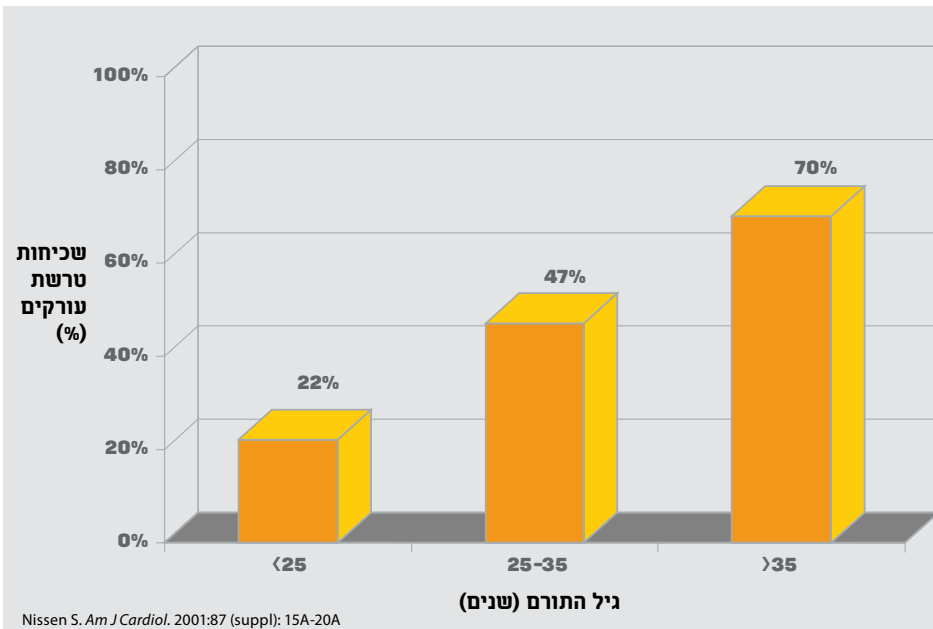
## ד"ר אריה מרקל

**ט**רשת עורקים מהווה את הסיבה העיקרית למוות ותחלואה בעולם המערבי. גורמי הסיכון העיקריים לטרשת עורקים הם עישון, יתר לחץ דם ויתר שומנים בדם. יתר כולסטרול הוא אחד מגורמי הסיכון העיקריים לטרשת עורקים. טרשת יכולה להופיע בכל מערכת בגוף, אך מיקומה בעורקי הלב והמוח מהווה סיבה לתמותה ולתחלואה רבה. הכולסטרול מתבטא בדם בצורה של חלקיקים הנקראים ליפופרוטאינים. חלקיקים אלה מורכבים משומנים שונים, בנוסף לכולסטרול, חלבונים ומרכיבים אחרים. בהתאם לאלמנטים השונים היוצרים את החלקיקים ובהתאם לצפיפותם וגודלם (density), מקובל לחלק את הליפופרוטאינים למספר קבוצות (טבלה 1).

ה-LDL (Low density lipoprotein) או ליפופרוטאין בעל צפיפות נמוכה, הוא האחראי להובלת הכולסטרול מהכבד לרקמות. החלבון המרכיב את ה-LDL נקרא Apo B-100. ה-LDL יכול לשקוע בעורקים ולגרום להתחלת התהליך של יצירת הפלאק הטרשתי.

כאמור, טרשת עורקים הינה הסיבה העיקרית למוות ותחלואה בעולם המערבי. מחלת לב וכלי דם (Cardiovascular disease-CVD) גורמת ליותר מקרי מוות מכל שאר המחלות ביחד. המילה אטרוסקלרוזיס (Atherosclerosis) פירושה טרשת, הסתיידות או התקשות בעורקים. זה התהליך שבו חומרים שונים כולל שומנים, כולסטרול, חומרי פירוק מתאים, סידן וחומרים אחרים שוקעים ונבנים בחלק הפנימי של העורק

תמונה 1. טרשת עורקים מתחילה בגיל צעיר



טבלה 1. חלוקת הליפופרוטאינים

גודל (nm <sup>3</sup> ) Size	צפיפות (g/mL) Density	סוג הליפופרוטאין
1200-75	0.930	כילומיקרונים
80-30	1.006-0.930	שריד כילומיקרונים
80-30	1.006-0.930	VLDL
35-25	1.019-1.006	IDL
25-18	1.063-1.019	LDL
12-5	1.210-1.063	HDL
25	1.120-1.050	Lp(a)

היא אוטם או נמק של האיזור האיסכמי. עבודות שונות שנעשו בשנים האחרונות, הראו שקיים קשר הדוק בין רמות כולסטרול ומחלת לב קורונרית. הורדת LDL הינה בעלת חשיבות ראשונית. טיפול להורדת כולסטרול גורם לשינוי בטרשת העורקים במספר היבטים<sup>2</sup>:

- הסיכון לארועים קליניים
  - גודל הפלאק
  - המרכיב התאי של הרובד הטרשתי
  - המרכיבים הכימיים של הרובד
  - הפעילות הביולוגית של הרובד הטרשתי בדגש על דלקת ומטבוליזם של כולסטרול
- עבודות שונות הראו שטיפול בהורדת כולסטרול יכול לשנות את השלבים השונים של טרשת עורקים. הטיפול מבוסס על דיאטה מתאימה ועל טיפול תרופתי. הדיאטה צריכה להיות דלה בשומן רווי, בנוסף, מומלצים פעילות גופנית ושתייה לא מופרזת של יין אדום. יש לקחת בחשבון השפעה של תרופות מסוימות כמו חוסמי בטטה וטיאזידים בהורדת HDL-C.

### תרופות ספציפיות לטיפול להורדת כולסטרול (ראו טבלה 2) Bile acids sequestrants

תרופות הקושרות חומצות ביליאריות ומונעות את ספיגתם. כתוצאה מכך חלה ירידה בערכי LDL-C ותתכן גם עלייה בטריגליצרידים. התרופה ניתנת כאבקה וצריך לדללה בנוזלים טרם הבליעה. תופעות הלוואי הן בדרך כלל גסטרואינטסטינליות וכוללות עצירות ותפוחות הבטן (bloating) (טבלה 2). התרופה לא נספגת ולכן היא בטוחה יחסית בילדים ובנשים בהריון.

### חומצה ניקוטין-ניאצין

תרופה זו הינה חלק ממערך ויטמין B. המדובר בתרופה ותיקה מאד, המונעת יצירת VLDL בכבד. כתוצאה מכך, היא מפחיתה את ערכי TG ו-LDL-C בפלזמה ומעלה במקביל את ערכי HDL-C. תופעת הלוואי העיקרית הינה אודם וחום בפנים (flushing), שלעיתים קרובות גורמים להפסקת לקיחת התרופה. עלייה קלה בטרנסמינזות מופיעה ב-15 אחוז מהמקרים. בנוסף יש הורית נגד ללקיחת התרופה אצל חולים עם כיב פפטי או רפלוקס. ערכי סוכר בצום יכולים להעלות תחת טיפול בניאצין.

היתרונות בלקיחת התרופה קשורים לעלייה בערכי HDL-C ולהשפעה משולבת על כולסטרול וטריגליצרידים. עקב תופעות הלוואי הרבות והבעייתיות בנטילת התרופה יש צורך במתן הדרגתי ומסודר שלה ובלימוד והדרכה של החולה בנטילת התרופה.

ולאוטם בשריר הלב, או לאוטם או נמק באיזורים אחרים בהתאם לעורך הפגוע.

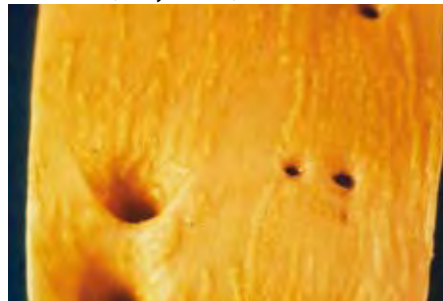
יצירת הרובד הטרשתי קשורה לשינוי משקל סוכך בין גורמים היכולים להגביר את יצירת התהליך הטרשתי, לבין מנגנונים אחרים הגורמים לדיכוי התהליך. טרשת עורקים מתחילה בגיל צעיר. ה"פס השומני" ("Fatty streak") (תמונה 3) הינו הברטוי הראשון של טרשת עורקים שמופיע כבר בילדות ובגיל ההתבגרות<sup>1</sup>. נגעים מוקדמים אלה נובעים ככל הנראה מעלייה בריכוז ליפופרוטאינים בחלק הפנימי של כלי הדם.

יצירת הרובד הטרשתי (Atheroma-atherosclerotic plaque) מתבצעת במספר שלבים (תמונה 4). בשלב ראשון נוצר הפס השומני. ערכי כולסטרול גבוהים מאיצים הצטברות של LDL בשכבה הפנימית (intima) של העורקים. ה-LDL מתחבר למרכיבים אחרים מחוץ לתא, בעיקר proteoglycans. חשיבות מיוחדת בתהליך יצירת הרובד קשורה לתהליך של חמצון (oxidation) של ה-LDL. החמצון גורם להפיכתו של חלקיק זה ליותר אטרוגני ולהאצה של תהליך יצירת הרובד. נוצרת תגובה דלקתית מקומית הגורמת לגיוס של תאים שונים כמו כדוריות לבנות חד גרעיניות (מונוציטים) למקום הפגיע. תאים מונוקלארים אלה הופכים עם כניסתם לדופן העורק למאקרופאגים. תאים אלה מסוגלים "לבלוע" (phagocytosis) שומנים ולהפוך לתאי קצף.

תאי שריר חלק עוברים מהשכבה האמצעית של העורק, מצטברים גם באינטימה ומהווים את עיקר הנפח של הנגע החדש. הרקמה הפיברוטית החדשה מכסה את המרכז העשיר בשומן ומצטברת מתחת לאנדוטליום בצורה של כיפה פיברוטית. התוצאה הינה יצירת הרובד הסיבי ("Fibrous plaque").

רובד זה יכול להישאר יציב או להפוך לרובד מורכב או בלתי יציב (Complicated plaque) שעלול להיקרע (להיבקע-rupture) ולגרום לפקקת, דבר המגביר את הפגיע בעורק ומחמיר את החסימה, את אספקת הדם והאיסכמיה. תוצאת תהליך זה

תמונה 3. "הפס השומני" (Fatty streak)

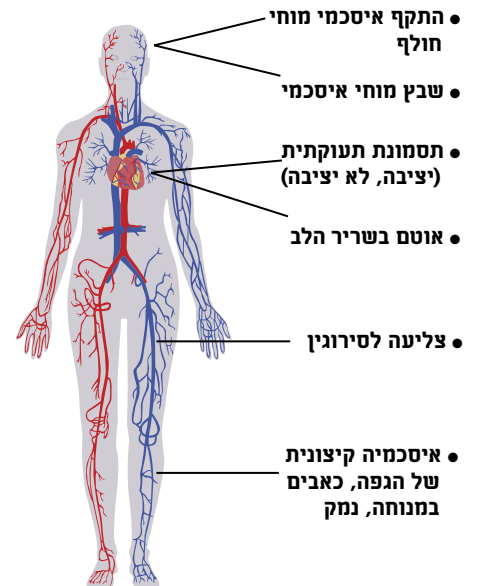


(intima). התוצאה של תהליך זה הינה פלאק או רובד טרשתי. התהליך הטרשתי הינו תהליך כרוני וללא תסמינים, המתחיל כבר בגיל מוקדם ונמשך עד לשלבים מתקדמים בהם מגיעה החסימה העורקית למימדים קריטיים בגילאים מאוחרים יותר (תמונה 1).

הנגע הטרשתי שכח במיוחד בהסתעפויות העורקים הגדולים ובלב. הוא מתחיל להתפתח בעקבות חרירת LDL לדפנות העורקים, מתחת לתאי האנדוטל (החלל הסאב אנדוטיאלי), התחמצנותו והצטברותו לתוך החלל.

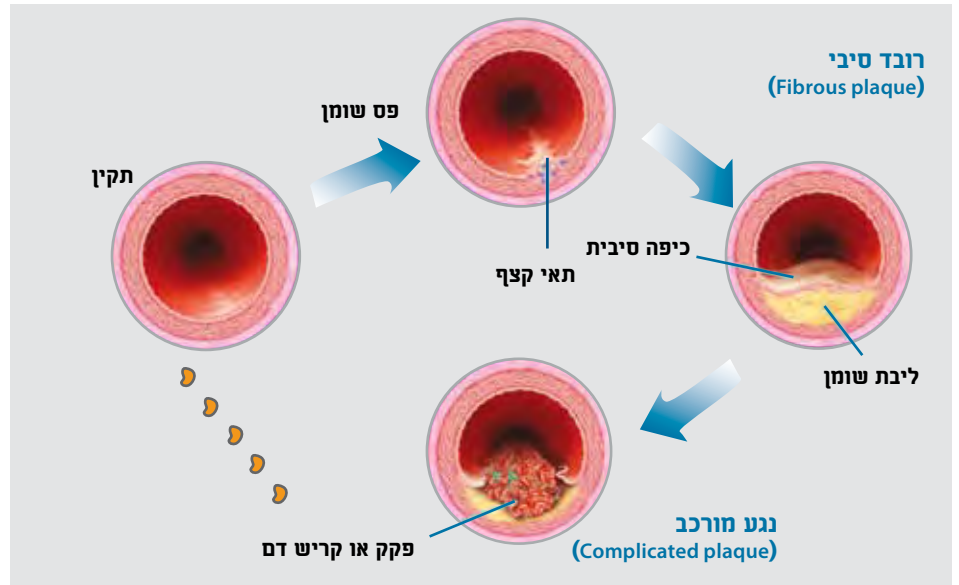
בנוסף, קיימת הצטברות של טסיות דם, יסודות סיכיים כגון פיברינוגן והפרשת גורמי גדילה, יחד עם התערבות של מערכת החיסון, בעיקר תאי דלקת ועוד. תהליכים אלה גורמים להתפתחות הנגע הטרשתי, דבר המוביל לחסימת העורקים ולירידה בזרימת הדם לרקמות. התוצאה הינה ירידה באספקת דם וחמצן לאיברים שונים. חוסר באספקת דם, או "איסכמיה", פוגע באיזורים השונים של מערכת הזרימה ולמגוון ביטויים קליניים בהתאם לאזור הנפגע (תמונה 2). טרשת עורקים של העורקים הקורונריים גורמת לתסמונת תעוקתית (Anginal pectoris). הפגיעה במערכת העצבית המרכזית יכולה לגרום לארוע מוחי חולף (transient ischemic attack) TIA ופגיעה בעורקי הרגליים הגורמת לצליעה לסירוגין (Intermittent Claudication). הנגע שנוצר עלול להפוך לבלתי יציב, לפגוע בעורקים הכליליים ולגרום לחסימתם

תמונה 2. ביטויים עיקריים של טרשת עורקים





תמונה 4. התפתחות הרובד הטרשתי



טבלה 2. תרופות עיקריות בהורדת כולסטרול

תרופה	מנגנון פעולה ומינון	תופעות לוואי
Bile acids sequestrants קולסטרמין, קולסטיפול	מניעת ספיגת חומצות בילאיריות 4-32 גר' ליום, 5-40 גר' ליום	תפוחות הבטן, עצירות, עליה בטריגליצרידים
חומצה ניקוטינית	מניעת יצירת VLDL 100 מ"ג עד 3 גר' ליום	אודם וחום בפנים, הפרעות גסטרואינטסטינליות, עליית ערכי סוכר והפרעה בתפקודי כבד
HMG-CoA reductase inhibitors (ראה טבלה 3)	דיכוי בתהליך יצירת כולסטרול	מיאלגיה, עליית CPK, הפרעה באוזנימי כבד
אזטימיב (Ezetimibe)	מניעת ספיגת כולסטרול 10 מ"ג ליום	כאבי ראש, שלשולים, הפרעה בתפקודי כבד, מיאלגיה

(Pathway) מ-Acetyl-CoA דרך שלבים שונים. המעבר מ-HMG-CoA למבלונט נעשה בעזרת אנזים הנקרא HMG-CoA Reductase. פעילות אנזים זה מדוכאת על ידי הסטטינים (ראה תמונה 5). פעולת הסטטינים גורמת לעלייה בקולטנים ל-LDL-C בכבד וכתוצאה מכך לירידה בליפופרוטאין זה.

בנוסף להשפעתם בהורדת ערכי LDL-C, מקטינים הסטטינים בצורה מתונה את ערכי ה-TG ויכולים להעלות את ערכי ה-HDL-C ב-5-10 אחוז. תופעות הלוואי העיקריות קשורות לכאבי שרירים, הפרעות בעיכול, חולשה, עלייה ב-CPK והפרעה בתפקודי כבד. במקרים נדירים יכולות תרופות אלו לגרום למופתיה קשה ורבודומיליוזיס. דלקת קשה בכבד הינה נדירה ביותר. בסך הכל נחשבת התרופה לבטוחה, יחסית.

הסטטינים העיקריים שפותחו בשנים האחרונות ונמצאים בשימוש מפורטים בטבלה 3. השימוש בסטטינים קיים כבר למעלה מ-20 שנה. הסטטין הראשון שהיה בשימוש הוא לובסטטין ("לובליפ").

הפוטנטיות של הסטטינים שונה. הרוסובסטטין והאטורבסטטין הם הפוטנטים יותר ולאחריהם הסטטינים האחרים.

הקשר בין ערכי כולסטרול ו-LDL לבין טרשת עורקים מבוסס, בין היתר, על כשיחות יתר של המצאות הפס השומני בעורקים של אנשים צעירים עם ערכי כולסטרול גבוהים; חולים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית, מחלה גנטית שעוברת בתורשה באופן אוטוסומלי רסיסי גורמת למחלת לב קורונרית אצל גברים כבר בשנות ה-30 וה-40 לחייהם. חולים עם הצורה ההומוציגוטית של היפרכולסטרולמיה משפחתית חולים בטרשת עורקים מתקדמת כבר בזמן ההתבגרות ובדרך כלל לא שורדים מעבר לגיל 20. בניגוד לכך, ערכים נמוכים של LDL-cholesterol כמו במצב של חסר PCSK9, קשורים לירידה משמעותית בסיכון לטרשת עורקים ומחלת לב וכלי דם.

דרך נוספת, חדשה יותר, להורדת ערכי כולסטרול מבוססת על דיכוי האנזים MTP (Microsomal triglyceride transfer protein) האחראי של העברת טריגליצרידים בכבד ליצירת VLDL ומכאן LDL. דיכוי האנזים גורם לחוסר יצירת VLDL ו-LDL בכבד. התרופה נוסתה במחקר על מספר בודד של חולים ההומוציגוטים עם היפרכולסטרולמיה משפחתית וגרמה לירידה של כ-50 אחוז בערכי LDL אך השפעה חיובית זו לוותה בעלייה באנזימי כבד ובהצטברות שומן בכבד.<sup>5</sup>

טיפול להורדת כולסטרול ו-LDL גורם, כאמור,

**אזטימיב**  
תרופה זו מונעת ספיגה של כולסטרול. במינון של 10 מ"ג נמנעת ספיגה בשיעור של כ-60 אחוז. אזטימיב היא תרופה יחסית חלשה בהורדת כולסטרול והירידה ב-LDL-C היא בשיעור ממוצע של 18 אחוז. השימוש העיקרי הינו כתוספת לסטטינים. במקרה זה, ההשפעה של האזטימיב מתווספת להשפעה המתקבלת מהסטטין וכתוצאה מכך ניתן לתת מינונים יותר נמוכים של סטטין עם השפעה מוגברת. בנוסף, ניתן להשתמש בתרופה זו כאשר אין סבילות לסטטינים. תופעות הלוואי העיקריות הן כאבי ראש ושלושים, אך בשנים האחרונות דווח גם על הפרעה בתפקודי כבד ואפילו על דלקת כבד ולעיתים גם כאבי שרירים.

**סטטינים**  
הסטטינים פועלים למניעת ייצור כולסטרול. הכולסטרול נוצר במסלול המבלונט (Mevalonate)

בשנים האחרונות פורסמו עבודות רבות המשקפות את הניסיון להתגבר על תופעות הלוואי הקשות של התרופה. התוצאה הינה הופעת אגוניסטים עם השפעות שונות מבחינת פוטנטיות ותופעות לוואי. הפיתוח לאחרונה של ה-(GPR109A)-niacin G-protein-coupled receptor HM74A מסביר את ההבדל שבין המנגנונים בהם הניאצין מפעיל את השפעותיו הטיפוליות לבין אלה האחרים על התופעות הלא רצויות. כתוצאה מכך, התאפשר פיתוח של תרופות חדשות עם פוטנציאל מוגבר בטיפול בהיפרליפידמיה.<sup>3</sup>

לאחרונה פותח תכשיר חדש, ER niacin (Niaspan), אשר גורם להופעה מופחתת של סומק. בנוסף, פותחו גם תכשירים כמו Laropiprant שהינו אנטגוניסטים של הקולטן DP. הקולטן אחראי על הופעת הסומק, כתגובה להפרשת פרוסטגלנדין D2, לאחר מתן ניאצין. שילוב של ER niacin עם Laropiprant גורם לירידה ניכרת בהופעת סומק לאחר ניאצין.<sup>4</sup>

ועד לקבלת התוצאות הקליניות שתוארו קודם לכן יכול להיות קצר יחסית. בחולים שקבלו טיפול אינטנסיבי בסטטינים לאחר שחלו בתסמונת קורונית חדה, נצפתה ירידה בסיכון לאירועים קליניים לאחר 4-6 חודשים.<sup>2</sup>

ההשפעה שבטיפול בתרופות להורדת כולסטרול נשארת גם לאחר תקופה ממושכת. הדבר הוכח בעבודות שונות עם סטטינים כמו כ-WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)<sup>2</sup> שבה לאחר הפסקת פרבסטטין בתום 5 שנים מתן התרופה, נמשכת הירידה בסיכון למשך כ-10 שנים לאחר ההפסקה. בדומה לכך, בעבודה אחרת, ישנה יותר, שימוש בניאצין למשך 5 שנים גרם לירידה בתמותה כ-11 אחוז תשע שנים לאחר גמר המחקר.<sup>11</sup>

בעקבות עבודות אלו ורבות אחרות, פורסם בשנת 2001 ו-2002<sup>12</sup> הדו"ח השלישי של ה-NCEP עם ההנחיות החדשות לגילוי, הערכה וטיפול בערכי כולסטרול גבוהים במבוגרים. ההנחיות החדשות קובעות בהשוואה להנחיות הקודמות שפורסמו בשנת 1993, גישה יותר אגרסיבית בהורדת כולסטרול. מוכנסת לראשונה ההגדרה של "CHD equivalent" = "שווה ערך מחלת לב קורונית" לגבי סוכרת ולגבי חולים בעלי סיכון גבוה מאד למאורע קרדיאלי.

במקרים אלה ובמקרים של טרשת עורקים פעילה, הערך האופטימלי המומלץ של LDL-C הינו < 100 מ"ג/דל.

בשנים האחרונות נעשו גם עבודות שהראו שהטיפול בסטטינים מונע אירועים קרדיוסקולריים לא רק בחולים שבהם ישנה הוריה ברורה למתן סטטינים על פי ההנחיות העדכניות אלא גם באלה עם ערכי LDL נמוכים יותר, שלא מהווים התוויה לטיפול. ה-HPS (Heart Protection Study) שכלל 20,536 חולים עם מחלת לב קרדיוסקולרית או סוכרת וערכי כולסטרול מעל 135 מ"ג% הראה שטיפול בסטימבסטטין בחולים אלה למשך זמן ממוצע של 5 שנים, גרם לירידה באירועים קורונית וליירידה בתמותה בצורה משמעותית, גם בקבוצה גדולה של חולים שאצלם ה-LDL-C ההתחלתי היה מתחת ל-100 מ"ג%.<sup>14</sup>

ה-ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm) בחולים היפרטנסיביים ומספר גורמי סיכון<sup>2</sup> וה-CARDS (Atorvastatin Diabetes Study)<sup>15</sup> בחולים עם סוכרת מסוג 2 הראו תוצאות דומות תחת טיפול באטורבסטטין 10 מ"ג לעומת טיפול פלצבו. שני העבודות הסתיימו טרם זמן, עקב הירידה הכוללת באירועים קרדיוסקולריים אצל

כולסטרול ממוצעים ואפילו נמוכים יחסית, טופלו על ידי סטטינים במשך מספר שנים. הטיפול גרם לירידה משמעותית בתחלואה קורונית וליירידה בתמותה הכללית.

טיפול בסטטינים גורם לעיכוב ביצירת הפלאק הטרשתי ותורם ליציבותו. ניתן לבדוק את העובי של השכבה הפנימית-אמצעית של עורק התרומה (Carotid artery intima-media thickness-CIMT), בשיטות הדמיה שונות, כולל אולטרסאונד שבתוך כלי דם (Intravascular ultrasound - IVUS) או MRI. בעבודות שבהן נמדד בהדמיה באופן ישיר ה-CIMT, נראתה האטה ביצירת הפלאק והקטנת גודלו תחת הטיפול.<sup>2</sup> באחת העבודות הראשונות, מתן ניאצין + קולסטיפול במשך שנתיים גרם להקטנת ה-CIMT הנמדד באולטרסאונד.<sup>10</sup> בעבודות אחרות, שנעשו לאחרונה<sup>2</sup> על ידי שימוש באולטרסאונד או כ-IVUS, גרם טיפול בסטטינים למשך 18 עד 24 חודשים להאטה בהתקדמות הפלאק הטרשתי בקשר ישיר עם הערכים החדשים של LDL שהתקבלו. ירידה בנפח האטרומה של 0.4 אחוזים התקבלה כאשר ה-LDL cholesterol ירד לפחות מ-87.5 מ"ג% וה-HDL עלה מעל 7.5 אחוזים.

לגבי השפעה על מרכיבי האטרומה, מספר עבודות שנעשו לאחרונה הראו שטיפול בסטטינים משנה את המבנה התאי של הרובד הטרשתי. טיפול שגרם לירידת ה-LDL לערך ממוצע של 90 מ"ג/דל הוריד את אחוז המאקרופגים והלימפוציטים בפלאק ל-57 אחוז ו-67 אחוז בהתאמה ובמקביל הוריד את המרכיב השומני והעלה את הקולגן בתוך האטרומה בצורה משמעותית.<sup>2</sup> הזמן שצריך לחלוף מהתחלת הטיפול בסטטינים

ליירידה בהופעת מחלות קרדיוסקולריות. העבודות ההתחלתיות השתמשו בתרופות כגון ניאצין (niacin) או תרופות המרחיקות או מבדודות את חומצות הבילים (Bile acid sequestrants) או בפעילויות כירורגיות כמו כריתה חלקית של האילאום (Partial ileal bypass).

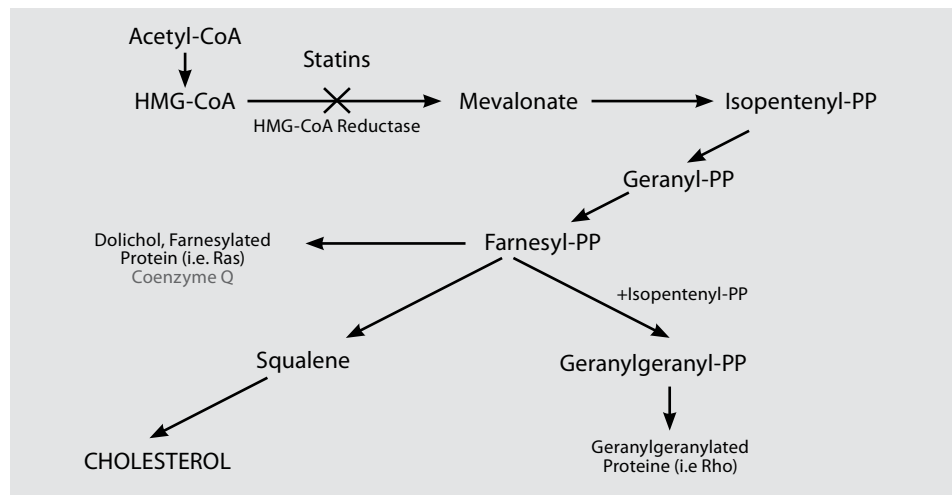
למרות שעבודות אלו הראו ירידה מתונה אבל משמעותית באירועים קרדיאליים, ההשפעה על ירידה בתמותה לא הייתה משכנעת - דבר שגרם לירידה בהתלהבות מטיפול אגרסיבי בהורדת כולסטרול.

גילוי תרופות יעילות יותר להורדת כולסטרול, דחינו הסטטינים, הוביל למחקרים שונים שהראו את התועלת שבהורדת כולסטרול. בשנים האחרונות נעשו מחקרים בחולים עם מחלת לב קורונית, כמו המחקר הנקרא 4S,<sup>6</sup> מחקר סקנדינבי שבדק השרדות בגברים עם היפרכולסטרולמיה תחת טיפול בסטטינים אשר הראה ירידה של 44 אחוז באירועים קורונית וירידה בתמותה כ-30 אחוז בחולים שקבלו סימבסטטין, לעומת אלה שקבלו תרופת דמה.

עבודות אחרות כמו ה-CARE<sup>7</sup> וה-LIPID<sup>8</sup> הראו ירידה באירועים קרדיאליים ומוות בגברים ונשים עם מחלת לב קורונית שקיבלו פרבסטטין. עבודות אחרות כמו ה-WOSCOPS<sup>2</sup> וה-AFCAPS/TexCAPS<sup>9</sup> שעקבו אחר חולים שקבלו פרובסטטין ולובסטטין, בהתאמה, הראו ירידה משמעותית באירועים קרדיוסקולריים גם באנשים ללא מחלת לב סימפטומטית קודמת.

בשנים האחרונות נעשו גם עבודות שבהן חולים עם סוכרת או מחלה לבבית איסכמית אך עם ערכי

תמונה 5. ייצור הכולסטרול במסלול המבולגט



שם גנרי	שם מסחרי
לובסטטין	לובליפ
סימבסטטין	סימוביל, סימבוקור
פרבסטטין	פרבסטטין
פלובסטטין	לסקול
אטורבסטטין	ליפיטור
רוסובסטטין	קרסטור

וגברים, ככל הנראה בריאים, קבלו בצורה אקראית רוטובסטטין או תרופת דמה. לאחר תקופה של 1.9 שנים, במוצע, הופסק המחקר בטרם הסתיים, עקב התוצאות שהתקבלו עד לאותו שלב. בזמן סיום המחקר חלה ירידה משמעות בערכי LDL ו-CRP אצל המטופלים שקבלו רוטובסטטין לעומת אלה שקבלו תרופת דמה. חשוב מכך, במטופלים שקבלו רוטובסטטין חלה ירידה ניכרת במטרות הראשוניות (Primary end) (points), ביניהן מוות, אוטם בשריר הלב ומאורע מוחי, לעומת המטופלים שקבלו תרופת דמה. עבודה זו מחזקת את המסקנות שהתקבלו בעבודות קודמות ומצדיקה שימוש רחב יותר בסטטינים. התשובה לשאלה "האם הכולסטרול הוא האחראי לתמותה וסיכוכים מטרשת עורקים או שבכסיס הבעיה קיים תהליך דלקתי", לא לגמרי ברורה בשלב זה. שאלות נוספות שעולות ממחקר זה הן האם יש צורך לברוק ערכי CRP באנשים בריאים והאם צריך לטפל באלה עם ערכי CRP מעל הנורמה. הדרך עוד ארוכה. למרות שהטיפול בהיפרכולסטרולמיה התפתח בצורה מעודדת ומעוררת ציפיות, השאלות רבות והתשובות עדיין לפנינו.

משמעותית באירועים קרדיוסקולריים בהשוואה לפרבסטטין. ה-LDL-C ירד ל-62 מ"ג% עם אטורבסטטין ול-95 מ"ג% בפרבסטטין. בהתבסס על כך, ההנחיות לטיפול בהיפרכולסטרולמיה ממליצות כיום על טיפול אפשרי להורדת LDL-C מתחת לערך של 70 מ"ג/דל אצל חולים עם סיכון גבוה מאד לטרשת עורקים<sup>18</sup>. המרכיב הדלקתי בטרשת עורקים ידוע היטב ושימש כמטרת המחקר בעבודות רבות. עבודות אלו הוכיחו שקיים קשר בין הסממן של דלקת CRP (C-Reactive Protein) לבין אירועים קרדיוסקולריים. בדומה לירידה ב-LDL, ירידה בערכי CRP קשורה באופן ישיר לירידה באירועים קרדיוסקולריים. עד כה, לא היה ידוע אם חולים עם CRP גבוה, ללבד (בנוכחות ערכי LDL תקינים) יכולים ליהנות מטיפול בסטטינים מבחינת הירידה באירועים קרדיוסקולריים. בשנת 2008 פורסמה עבודת ה-JUPITER<sup>19</sup> שבדקה שאלה זו: 17.802 נשים

החולים שקבלו טיפול באטורבסטטין. תוצאות מחקרים מהשנים האחרונות משנות עוד יותר את התפיסה שהייתה המקובלת עד לא מזמן, לגבי המצבים והערכים של LDL-C שבהם יש צורך במתן טיפול ומעלות את הסברה (המצריכה עדיין הוכחה סופית, לדעתנו), ש"כמה שיותר נמוך יותר טוב" ("The lower, the better"). לדוגמה ב-Treat to New Targets (TNT) trial<sup>16</sup>, חולים עם מחלת לב קורונית ו-LDL פחות מ-130 מ"ג% קבלו בצורה אקראית שני מינונים שונים של אטורבסטטין: 10 מ"ג או 80 מ"ג. בחולים שקבלו 80 מ"ג חלה ירידה משמעותית של מאורעות קרדיוסקולריים לעומת אלה שקבלו מינון נמוך יותר. בצורה דומה, בעבודה אחרת<sup>17</sup>, חולים עם תסמונת תעוקתית חדה וערכי LDL-C מתחת לנורמה המקובלת למתן טיפול, קיבלו בצורה אקראית אטורבסטטין 80 מ"ג או טיפול פחות אינטנסיבי בפרבסטטין 40 מ"ג ליממה. גם במקרה זה, הטיפול הנמרץ יותר באטורבסטטין גרם לירידה

ד"ר אריה מרקל, מנהל מחלקה פנימית א', בית חולים העמק, עפולה מקבוצת הכללית

.....(רשימה ביבליוגרפית)

- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA. 1999;281:727-735.
- Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med. 2009; 22: S3-S14.
- Vosper H. Niacin: a re-emerging pharmaceutical for the treatment of dyslipidaemia. Br J Pharmacol. Published Online: 20 Jul 2009.
- Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Niacin: an old drug rejuvenated. Curr Atheroscler Rep. 2009; 11:45-51.
- Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ikewaki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007;356:148-56.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). (No authors listed). Lancet. 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med. 1996;1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. (No authors listed). N Engl J Med. 1998 Nov 5;339(19):1349-57
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueger W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-1622.
- Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. Circulation. 1993;88:20-28
- Friedewald W. Fifteen year mortality in the Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986;8: 1245-1255.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001 May 16 285 2486-2497.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002;106: 3143-3421
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364: 685-96.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1495-1504.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004; 110: 227-39.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. 2008; 359: 2195-2207.



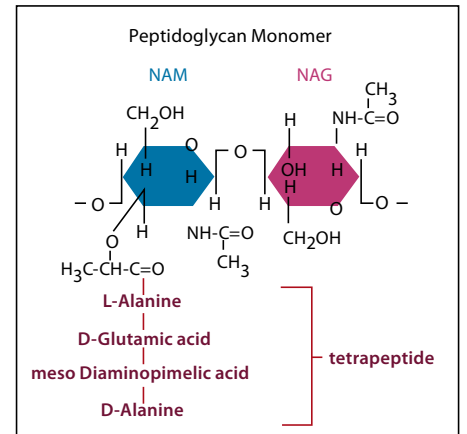
# העידן האנטיביוטי 1940-2025 חלק ב':

אנטיביוטים הפוגעים בבניית דופן התא החיידקי

## ד"ר דרור בר-ניר

**ב**המשך לכתבה הקודמת שפורסמה בגליון 9 וסקרה את ההיסטוריה של החומרים האנטיביוטיים, אפרט בכתבה זו חלק מהאנטיביוטים הנפוצים בשימוש, דרכי פעולתם ומנגוני העמידות בפניהם. אחת הדרכים לחלק את האנטיביוטים השונים היא בהתאם לאתר המטרה שלהם: הדופן החיידקית, הממברנה, ייצור RNA, ייצור DNA וסיתות החלבונים. בכתבה זו נכיר את האנטיביוטים הפועלים על הדופן החיידקית.

היחידה הבסיסית של הדופן התאי, כפי שהיא מופיעה בתוך הפפטידוגליקן. למונמר החופשי יש לרוב חומצה אלמינית חמישית, D-alanine

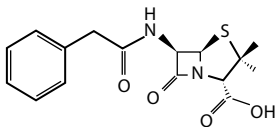


לחיידקים יש דופן חזקה, המקנה להם יציבות בתנאים היפוטוניים. בתנאים אלה יש חדירת מים אל תוך התא ואלמלא הדופן, היו החיידקים מתפוצצים. הדופן מורכבת מפפטידוגליקן, שהוא פולימר של שני סוכרים וחומצות אמיניות. המונומרים המרכיבים את הפולימר בנויים מדו-סוכר (N-acetylmuramic acid, NAM) הקשור בקשר גליקוזידי ל-N-acetylglucosamine (NAG) אליו קשור פפטיד בן חמש חומצות אמיניות. המונומרים מיוצרים בתוך התא החיידקי ומופרשים החוצה. דו-הסוכר מצורף לשרשרת הסוכרית על-ידי האנזים

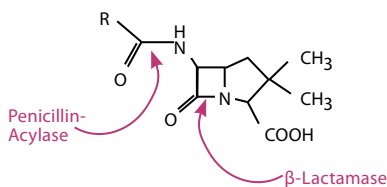
וסטרומינגר (Strominger) דיווחו על כך לראשונה, אך במהלך השנים התקבלו רמזים שזו אינה התמונה כולה.

ואכן, לפניציילינים יש פעילות נוספת, שפרטיה התגלו רק בשנים האחרונות. מסתבר, שהרכבה לפני שהדופן החיידקית נפגעת, מאבד התא החיידקי את יכולת ההתרבות שלו ושהאנזים החיידקי - murein hydrolase - הכרחי לתופעת הליוזיס. ואכן, במוטנטים של פנומיקוקים (*Streptococcus pneumoniae*) וסטפילוקוקים (*Staphylococcus aureus*) חסרי אנזים זה, לא גרם לפניציילין לליוזיס - אלא רק לאובדן החיוניות, תופעה בלתי הפיכה. מתברר, שהפניציילין מפעיל בתא החיידק מערכת של "השמדה עצמית". מערכת זו גורמת ליצירת נקבים בממברנה הגורמים לשויון ריכוזים בין יונים של מימן ויונים אחרים משני צידי הממברנה. מפל ריכוזים זה הכרחי לתהליכים רבים בתא והיעדרו גורם למות התא, הרבה לפני שהוא "מתפוצץ".

נסחת המבנה של הפניציילין המקורי - פניציילין G, המיוצר על ידי זנים שונים של *Penicillium*



המבנה הבסיסי של הפניציילינים - שתי טבעות (beta-lactam ring ו-thiazolidine ring), הקבוצה המסומנת R- משתנה בין הפניציילינים השונים. מוכרים שני סוגים של אמינים מפרקי פניציילין: beta-לקטמים, הפוגעים בטבעת beta-לקטמית והופכים את הפניציילין לחומצה פניצילואית, ואצילזים, הדירים יותר, המנתקים את הקבוצה המשתנה מהטבעות



transglycosylase, ולאחריו האנזים transpeptidase יוצר קשרי צילוב בין השייר הרביעי של מונומר אחד, לשייר השלישי של מונומר אחר תוך ניצול האנרגיה של הקשר בין שני האלנינים (הרביעי והחמישי). קשר הצילוב יכול להיות ישיר (בפרוטאובקטריה, למשל) או דרך גשר של גליצינים (למשל ב-Staphylococci, מהפירמיקוטים).

האתר הפעיל של האנזים transpeptidase מהווה בעצמו אתר מטרה למספר קבוצות של אנטיביוטים החוסמים את פעילותו: פניציילינים, צפלוספירינים, צפמיצינים, קרבפמים ומונובקטמיים. אנטיביוטים אחרים, כונקומיצין ואופרסין, נקשרים לאתר המטרה של האנזים, הקצה של הפנטפפטיד - הדי-פפטיד D-ala-D-ala, ובכך נחסמת הגישה של האנזים לאתר. כתוצאה מפעולת אנטיביוטים אלה נוצרת דופן פגומה - ללא קשרי צילוב. דופן זו לא עמידה בתנאים היפוטוניים ואז חודרים מים לתאי החיידקים והם מתנפחים ומתפוצצים. חשוב לציין שאנטיביוטים אלה פוגעים אך ורק בתאים גדלים ומתחלקים - אז מתקיימת סיתתה פעילה של דופן. תאים שאינם מתחלקים ולא מתרחשת בהם סיתתות דופן - אינם מושפעים מהאנטיביוטים. כמובן שחיידקים חסרי פפטידוגליקן, כ-Mycoplasma ו-Planctomyces, עמידים באופן טבעי בפניהם.

## האנטיביוטים ה-beta-לקטמים, החוסמים את פעילות הטרנספפטידיים

### פניציילינים

הפניציילינים השונים דומים במבנם הכללי לדי-הפפטיד D-ala-D-ala, שבקצה הפפטיד הקצר שבמונומר, שהוא אתר הפעולה של ה-transpeptidase. הפניציילינים מתחרים עם די-הפפטיד על האתר הפעיל של האנזים, חוסמים את פעילותו ואינם מאפשרים לו ליצור את הקשרים הצולבים בדופן הנבנית. כתוצאה מכך, כשחודרים, בסביבה היפוטונית, מים לתא החיידקי, הדופן הפגומה, ללא הקשרים הצולבים, אינה עומדת בעומס והחיידקים מתפוצצים (lyse). על פעילותם זו של הפניציילינים אנו יודעים כבר כמעט 45 שנה, מאז שטיפר (Tipper)



הגליקופפטיד ונקומיצין (שם מסחרי ראשון Vancocin), נחשב עד לפני כעשור, כאנטיביוט המנצח של המוצא האחרון (ומכאן גם שמו - vanquish = להביס, לנצח), לטיפול בזיהומים חמורים הנובעים בעיקר מ-*Staphylococcus aureus* עמיד לפניצילינים (MRSA). עקב גדלו ותכונותיו, הוא אינו חודר את הממברנה של הפרוטאובקטריה, ואינו חודר ממערכת העיכול לדם, השימוש בו היה בהזרקה ישירה לדם בלבד. ניתן להשתמש בנקומיצין דרך הפה בזיהומים חמורים במערכת העיכול, למשל על ידי *Clostridium difficile*, הגורם ל-Pseudomembranous colitis.

ונקומיצין התגלה לראשונה בשנת החמישים של המאה הקודמת על-ידי EC Kornfeld, עובד חברת Eli Lilly. החידק שממנו הופרש האנטיביוט, מקבוצת האקטינובקטריה, שהיום מכונה *Amycolatopsis orientalis*, בודד מדגימת אדמה שנשלחה לחברה מיערות בורניאו. הוונקומיצין, שאז כונה תרכובת 05865, אושר לשימוש על-ידי ה-FDA בשנת 1958. ושימש כבר אז לטיפול בסטפילוקוקים עמידים לפניצילין ולתרופות אנטיביוטיות נוספות.

ונקומיצין מסונתז במספר שלבים ממספר חומצות אמיניות בתא החיידקי. הוא מופק מהחיידקים.

לוונקומיצין פותחו מספר נגזרות, oritavancin ו-dalbavancin. לנגזרות אלה זמן מחצית חיים ארוך יותר המאפשר מרווח גדול בין ההזרקות. אנטיביוטים בעלי פעילות דומה לוונקומיצין הם teicoplanin (שם מסחרי - Targocid), שבודד בתחילת שנות ה-90 של המאה הקודמת מהחיידק *Actinoplanes teichomyceticus* ולו זמן מחצית חיים ארוך יותר וחדירות טובה יותר, ו-Ramoplanin שבודד מ-*Actinoplanes* ATCC 33076.

בסוף שנות ה-90 של המאה הקודמת החלו להופיע ברחבי העולם חיידקים עמידים לוונקומיצין. בניגוד למקרים קודמים, בהם עמידויות ראשונות כלפי חומרים אנטיביוטים הופיעו תחילה בבתי חולים, העמידות לוונקומיצין הופיעה בקהילה ובבדיקות מדוקדות יותר התברר שהעמידות התפתחה במגזר החקלאי באירופה ובמקומות אחרים, שם השתמשו, החל מ-1970, באנטיביוט אופרסין (Avoparcin), אנטיביוט דמוי ונקומיצין, שבודד מהחיידק *Streptomyces candidus*, כתוסף מזון. ב-1997 נאסר השימוש באופרסין, אבל כבר אז העמידות התפשטה ברחבי העולם.

בכתבה הבאה בסדרה נכיר אנטיביוטים נוספים, מרביתם פוגעים בפעילות הריבוזומים, ולכן משבשים את יצור החלבונים.

של הכלילה על-ידי האנזים dehydropeptidase-1 (DHP-1) ולכן שולב בתכשיר (Primaxin) מעכב של האנזים - cilastatin. הקרבפנים שטותו אחו-כך, מרופנס (meropenem, Merrem), ארטפנס (ertapenem) החדש יותר, דוריפנס (doripenem), (Doribax), עמידים בפני DHP-1. לארטפנס זמן מחצית חיים (ארבע שעות) ארוך יותר משלושת האחרים (שעה אחת). קרבפנים נוספים לא בשימוש מסיבות שונות או עדיין בבדיקות: פניפנס (panipenem), ביאפנס (biapenem), טומופנס (tomopenem) 1-601-PZ. חומר נוסף המכונה פארופנס (faropenem) שונה מהאחרים כי מבחינה כימית הוא פנם לא קרבפנס. עמידות בפני קרבפנים נובעת משינויים מבניים בטרוספפטידות החיידקיות המונעות את קישור הקרבפנים אליהם ללא פגיעה בתפקודם.

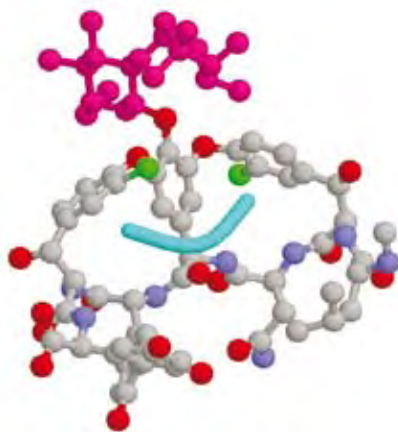
### גליקופפטידים

בניגוד לפניצילינים ול-β-לקטמים האחרים, הנקשרים לטרנספפטידים החיידקים ומעכבים את פעילותם, נקשרים הגליקופפטידים השונים, הפוגעים בייצור הפפטידוגליקן, לאתר המטרה של הטרנספפטידים - לדי-פפטיד D-ala-D-ala, שהוא חלק מהמונומר המרכיב את הפפטידוגליקן. כאן חשוב להזכיר, שהדיפפטיד עצמו אינו משתלב בפפטידוגליקן בשלמותו. רק ה-D-ala הפנימי (החומצה האמינית הרביעית בפפטיד) מהווה חלק מהפפטידוגליקן. ה-D-ala השני מפורק מהמונומר ואטרגית הקשר הפפטידי המשתחררת מנוצלת לקשר הצילוב שבין המונומרים.

העמידות של החיידקים נובעת מהחלפת ה-D-ala החיצוני, שאינו משתתף במבנה של הדופן, בסרין או בחומצת חלב. החלפה זו אינה פוגעת ביכולת הטרנספפטידים לבצע את קשרי הצילוב.

### ונקומיצין (Vancomycin)

ונקומיצין - הפס התכול מציין את הפפטיד החיידקי אליו נקשר האנטיביוט.



של חיידקי פרוטאובקטריה, כולל פסודומונס. לצפלוספורינים מהדור הרביעי, Cefepime, Cefluprenam, Cefozopran, Cefpirome ו-Cefquinome, החוזרה היכולת לפעול כנגד הפירמיקוטים (כמו לדור הראשון). בנוסף, חלק מהם יכולים לעבור את מחסום הדם-מוח. הדור החמישי כולל ביתיים רק את ה-Ceftobiprole, שאמורה להתגבר על MRSA ועל זנים עמידים של פסודומונס.

### צפמיצינים (Cephamycins)

הצפמיצינים הם קבוצה קטנה יחסית של אנטיביוטים: Flomoxef ו-Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole. הם דומים לצפלוספורינים ומבוססים על צפמיצינים C-1 B, A (בעיקר על האחרון), שבודדו במקור מהחיידקים *Streptomyces lactamdurans* ו-*Streptomyces griseus*. גם להם גרעין דו-טבעתי, cephem, כמו לצפלוספורינים, הכולל גם טבעת β-לקטמית.

### מונובקטמים (Monobactams)

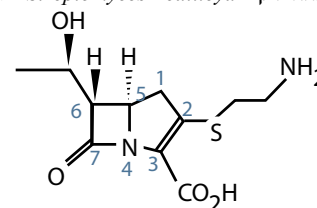
המונובקטמים מבוססים, כפי שמובן משמם, רק על טבעת אחת, טבעת β-לקטמית. המונובקטם העיקרי הנמצא בשימוש הוא ה-Aztreonam (Azactam) ומקורו בחיידק *Chromobacterium violaceum*, אם כי היום הוא מסונתז כימית. Aztreonam עמידה בפני β-לקטמוזים, ופועלת ביעילות, בעיקר כנגד פרוטאובקטריה.

מונובקטמים נוספים, Tigemonam ו-Carumonam (Amasulin), אינם נמצאים בשימוש קליני.

### קרבפנים (Carbapenems)

thienamycin - הקרבפנס המקורי

בשנות השמונים של המאה הקודמת התגלה שלחומר שבודד מהחיידק *Streptomyces cattleya* וכונה



thienamycin, יש פעילות אנטי בקטריאלית חזקה. המחקר העלה שהוא דומה מאד לפניצילין (טבעת β-לקטמית וטבעת נוספת - השונה בשני מקומות מהטבעת של הפניצילין) ואף פועל כמוהו, ושהוא עמיד בפני ה-β-לקטמוזים. תהליך הסינתזה של החומר נחקר ואף הצליחו לסנתזו בצורה מלאכותית במעבדה. היות החומר עצמו אינו יציב, אין אפשרות להשתמש בו. סנתזתו נגזרות יציבות יותר. אימפנס (imipenem) התרופה הראשונה מהקבוצה, פורקה במהירות בנפרונים

ד"ר דרור בר-ניר, ביולוג, מלמד מיקרוביולוגיה וביולוגיה של התא באוניברסיטה הפתוחה



# כאבי ראש ומיגרנה

סקירת כאבי הראש הראשוניים השונים ודרכי הטיפול בהם

## ד"ר אריה קוריזקי

**כ**אבי ראש הם מהתלונות השכיחות ביותר בפניה לרופא. כ-80 אחוז מהאוכלוסייה סובלים לפחות אחת לשנה מכאב ראש. ניתן לחלק את כאבי הראש לראשוניים ומשניים. כאבי הראש הראשוניים הם אותם כאבים בהם הגורם האטיולוגי אינו ברור ובהם כלולים כאבי ראש כמיגרנה, כאב ראש תעוקתי (Tension type headache), כאב ראש מקובץ (Cluster headache) וכאבי ראש נדירים יותר.

בקבוצה המשנית נכללים כאבי ראש שהגורם להם ידוע והטיפול היעיל בו מביא בעקבותיו להפסקת כאב הראש. בקבוצה זו נכללים בעיקר כאבי הראש הקשורים לסינוסים, כאבי ראש ממקור צווארי, כאבי ראש עקב פגיעה בפרק הטמפורו-מנדיבולרי, דימום או תהליך תוך מוחי וכאבי ראש הקשורים לסטרוקטורות שונות בפנים: עיניים, שיניים, שרירים ועצבי הגולגולת. סקירה זו תעסוק בכאבי הראש הראשוניים ובראשם המיגרנה.

## מיגרנה (Migraine)

מיגרנה היא מחלה עתיקה ומקור שמה מיוונית עתיקה - hemicrania בתרגום לאנגלית ולצרפתית migraine.

המיגרנה מתאפיינת בכאבי ראש אפיוזדיים, לרוב חד צדדיים הנמשכים בין 4-72 שעות ומלווים בחילה ו/או הקאה או אי סבילות לאור ולרעש. האבחנה עדיין קלינית ואין בידינו סמן ביולוגי אבחנתי.

מאז 1988 מאובחנת המיגרנה לפי הקריטריונים של החברה הבינלאומית לכאבי ראש (IHS) (ראו טבלה 1).

אנו מבחינים בשתי צורות עיקריות:

1. מיגרנה ללא aura.

2. מיגרנה עם aura.

ה-aura היא פרע נוירולוגי חולף המופיע באופן טיפוסי לפני שלב כאב הראש, נמשך 20-30 דקות, מערב לרוב את מערכת הראיה ומתבטא בסקוטומות,

ההתבגרות, ההיארעות בין בנים ובנות דומה ועומדת על 4 אחוזים. ההיארעות עולה בנשים במהירות גדולה יותר ומגיעה לשיא בגיל 40 לערך. ממוצע תדירות ההתקפים הוא 1.5 לחודש וכ-10 אחוזים סובלים מהתקפים אחת לשבוע. איכות החיים של החולה המיגרנטי הסובל מהתקפים תכופים היא קשה ומוגדרת ע"י ה-WHO כאחת המחלות המגבילות ביותר. המחלה פוגעת במארג הבריאותי של החולה עצמו, בקשרי המשפחתיים, בתפקודו הסוציאלי וביכולתו לעבוד וללמוד. איכות החיים נמצאה דומה לזו של דיכאון קשה וירודה מזו של חולים לאחר התקף לב, יתר לחץ דם או סוכרת.

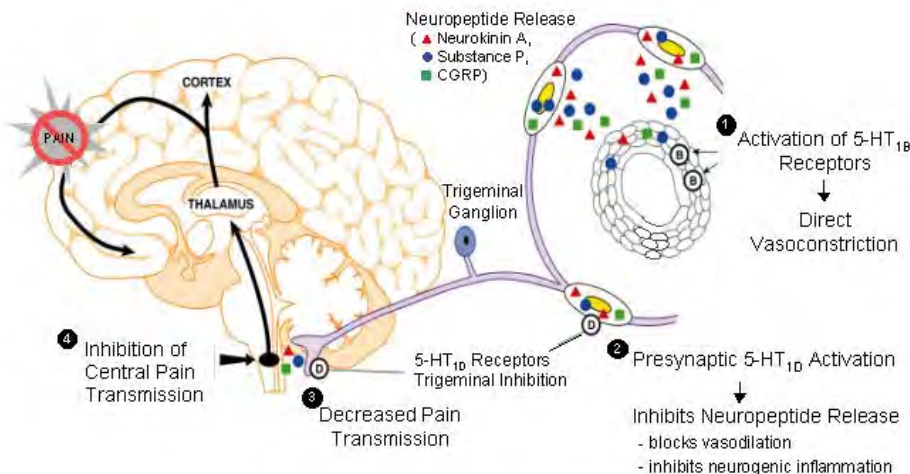
## גנטיקה

מיגרנה היא מחלה משפחתית תורשתית העונה להגדרה של תורשה אוטוזומלית דומיננטית עם חדירות חלקית. בצורה ספציפית ונדירה של מיגרנה הקרויה FHM (Familial hemiplegic migraine) בגן CACNA1A בגן P3 19.

## אפידמיולוגיה

בארץ ההיארעות היא כ-16 אחוז מהאוכלוסייה הכללית. בנשים ההיארעות גבוהה יותר ועומדת על 23 אחוז - 20 ובגברים 12-10 אחוז. מספרים דומים נמצאו בארצות אירופה ובארצ"ב. בילדים לפני גיל

תמונה 1. המערכת הטריגמינו-וסקולרית, יצירת הדלקת הניורונית ואתרי הפעולה של הטרפטנים



בגרעין הטריאמיגנילי בגזע המוח. הפעולה על קולטני B מונעת התרחבותם של כלי הדם הדורליים והפעלת קולטני D מונעת את הדלקת הניורוגיית האופיינית להתקף מיגרנה.

בארץ מצויין בשימוש 5 סוגי טריפטנים (ראו טבלה 2). הראשון שפותח הוא סומטריפטן (sumatriptan) כאשר אחריו בא דור חדש הכולל את (rizatriptan), (zolmitriptan) (zomig) ו-1 (eletriptan) (relert). כן קיים (naramig) (naratriptan). מנגנון הפעולה זהה. תופעות הלוואי כוללות בעיקר חולשה, תחושת לחץ ואי נוחות בחזה (chest symptoms) שאינם ממקור לבבי וחזרה של ההתקף תוך 24 שעות (30 אחוז בערך). קיימים הבדלים באשר למהירות הפעולה, כאשר תרופות הדור החדש חוצות טוב יותר את המחסום בין הדם למח (BBB). התגובה לתרופות אלו היא מאד אישית ולא ניתן לחזותה מראש לעיתים. על כן יש לנסות מספר תרופות עד שמגיעים לזו המראה פעילות טובה במינימום תופעות לוואי.

התרופות הן בטוחות ויעילות ולעיתים קרובות משנות לחלוטין את איכות החיים של החולים. התוית הנגר העיקרית היא מחלת העורקים הכליליים. ב- rizalt יש להוריד את המינון בעת נטילת propranolol. ניתן לתת את התרופות גם בשלב ה- aura שכן, הן אינן משנות את זרימת הדם למח.

לאחרונה התברר כי מתן מוקדם של טרופטנים מונע הפיכת אלודיניה פריפריית למרכזית ומביא לתגובה מהירה יותר של חופש מכאב ראש ולעיתים קרובות מוריד את ההיארעות של חזרת ההתקף.

**הטיפול המונע** נועד להפחית את התדירות, העוצמה ומשך ההתקף המיגרנוטי. בטיפול זה יש לנקוט כאשר מדובר על 3-4 התקפים לחודש לפחות, המגבילים באופן משמעותי את התפקוד היומיומי וכאשר הטיפול החרף נכשל או לווה בתופעות לוואי חמורות.

בתרופות המונעות נכללים חוסמי ביטא, תרופות נוגדות דיכאון, תרופות נוגדות כפיון, חוסמי תעלות

גורם מזוה, אם כי במקרים אלה יש לזהות באופן ברור מאכל מסוים כגורם לכאבי ראש ולא להסתמך על אינפורמציה כתובה או אחרת שאינה מוכחת בחולה עצמו. הגורמים הללו משתנים מעת לעת ועל כן מהווים תסכול, שכן, אינם עוזרים בצורה סדירה למניעת כאבי ראש.

**טיפול תרופתי:** הטיפול התרופתי נחלק ל-2 סוגים עיקריים:

- א. טיפול בהתקף החרף.
- ב. טיפול תרופתי מונע.

### הטיפול בהתקף החרף

ניתן לחלק את הטיפול בהתקף החרף לטיפול ספציפי (טריפטנים ולעיתים רחוקות ארגוטמינים) וטיפול כללי ספציפי (אנלגטיקה ואופיואידים). הטיפול הספציפי יעיל רק במיגרנה ואינו פועל בסוגי כאב אחרים, בעוד התרופות הלא ספציפיות מכוונות כנגד כאב באופן כללי.

קיימות שתי גישות עקרוניות לטיפול החרף:

1. **גישה מדורגת** (Step wise) שבה מתחילים באנלגטיקה פשוטה. באם הטיפול נכשל מוסיפים תרופה נוגדת דלקת (NSAID). במידה וגם טיפול זה אינו יעיל עוברים לטריפטן.

היתרון בשיטה הוא שלעיתים מספיקה תרופה אנלגטית פשוטה. החיסרון: תוך כדי הטיפול ההתקף מתקדם וקשה יותר לטפל בו.

2. **גישה מרובדת** (Stratified). בשיטה זו הטיפול נקבע בהתאם לצורכי החולה וזאת בהתאם לעצמת הכאב ומידת חוסר התפקוד. ככל שהחולה מוגבל יותר מתחילים מוקדם יותר בתרופה ספציפית.

הטריפטנים (triptans) הם קבוצת תרופות חדשה יחסית. אלה הם אגוניסטים ספציפיים של סרוטונין הפועלים על קולטנים מסוג B ו-1 D בתת קבוצה 1 של סרוטונין (5HT1 B/D). הקולטנים מסוג B נמצאים על כלי הדם המוחיים, בעיקר הדורליים ואלה מקבוצת D נמצאים על קצות האקסונים הטריגמינו - וסקולריים וכן ע"פ גופי הניורונים

טבלה 1. הקריטריונים לאבחנת מיגרנה לפי ה-HIS

1. לפחות 5 התקפים
2. משך כאב הראש בין 4 - 72 שעות (אם אינו מטופל או מטופל ללא הצלחה)
3. לפחות שניים מתוך 4 הקריטריונים הבאים:
  - א. כאב חד צדדי
  - ב. כאב הולם (פולטילי)
  - ג. עוצמת כאב בינונית עד קשה
  - ד. מוחמר ע"י מאמץ פיסי
4. לפחות אחד מתוך 2 הקריטריונים הבאים:
  - א. בחילה ו/או הקאה
  - ב. אי סבילות לאור ולרעש
5. נשללו גורמים אחרים לכאב הראש

המקודד לתת יחידה AI של תעלת הסידן תלוית וולטג'.

כן נמצא גן של כרומוזום מספר אחד- 21-23 Q.1 הקשור לתעלות שחלוף נתון ואשלגן. ממצאים אלה מצביעים לכיוון הפרעה תעלתית (Channelopathy) כאטיולוגיה אפשרית במיגרנה.

### תופיסיולוגיה

המיגרנה היא, ככל הנראה, מחלה מוחית ולא מחלה וסקולרית כפי שנתפשה עד לשנים האחרונות. ה-aura נרמית, ככל הנראה, בשל ירידה בתפקוד אזור מסוים בקליפת המוח אשר מתקדמת בקצב של 2-3 מ"מ בדקה ומתאימה למה שתואר בחיות ניסיון כ- Spreading depression של קליפת המוח. בתחילת הגל חלה עלייה באספקת הדם האזורית ועלייה בריכוזי האשלגן והגלוטמט ולאחריה ירידה ממושכת יותר בפעילות המוחית, הגורמת לירידה משנית תגובתית באספקת הדם, המתפשטת בעקבות הירידה המטבולית המוחית (Spreading oligemia).

כאב הראש מתחיל כבר בשלב הירידה באספקת הדם ועל כן אינו קשור להתרחבות כלי הדם ועלייה בפרפוזיה, כפי שחשבו קודם.

השינויים בקורטקס משפיעים, ככל הנראה, על גזע המוח - בעיקר על המערכת הטריגמינו - וסקולרית אשר מעצבת את כלי הדם המוחיים ובעיקר הדורליים ומכילה ניורונים וואקטיבים ובהם ניורונסמיטורים, כגון substance P, CGRP (Calcitonin gene related peptide) ו-neurokinin I A-1. גרוי הניורונים הללו גורם להתרחבות כלי הדם הדורליים, אקסטרבוציה של חלבוני הפלסמה, אקטיבציה של טסיות הדם ותאי MAST ויצירת תגובה דלקתית עצבית (Neurogenic inflammation). תגובה זו קשורה, ככל הנראה, באופן חלקי לכאב והיא גורמת לפעילות חוזרת אפרנטית על גזע המוח וגירוי מרכזים אוטונומיים האחראים לחלק מן התופעות האוטונומיות במיגרנה (תמונה 1). מעגל הזה מוגבר ע"י מעין "גנרטור" שנמצא במוח הביניים (midbrain).

### טיפול

ניתן לחלק את הטיפול לטיפולים תרופתיים ולא תרופתיים. הטיפול שאינו כרוך בתרופות מתרכז בעיקר בשינויים בסדרי החיים והימנעות מגורמים מזוהים. נראה, כי המוח של החולה המיגרנוטי מושפע ממצבים קיצוניים ויש על כן לדאוג לסדרי שינה ואכילה ולהימנע ממצבי מתח קיצוניים. כמו כן, יש להימנע ממאכלים שלעיתים עשויים להיות

טבלה מס' 2. Triptans

שם התרופה ומינון	תגובה לטיפול (2 שעות)	חופשי מכאב (2 שעות)
<b>Eletriptan (relert)</b>		
40mg	60%	27%
80mg	66%	33%
<b>Rizatriptan (rizalt)</b>		
5mg	62%	30%
10mg	69%	40%
10mg rpd	69%	40%
<b>Zolmitriptan (zomig)</b>		
2.5mg	64%	30%
5mg	66%	
5mg inhanazal	69%	
2.5mg pm		
<b>Naratriptan (naramig)</b>		
2.5mg	49%	22%
<b>Sumatriptan</b>		
50mg	63%	28%
100mg	59%	29%
20mg (inhanazal)	61%	27%-37%
6mg (s.c)	69%	49%

סידן, אנטגוניסטים לסרוטונין מקבוצה 2 ותרופות נוגדות דלקת.

מומלץ להתחיל במינון נמוך ולהעלות בהדרגה. כמו כן, יש להמתין 6-8 שבועות לפחות בכדי לקבוע יעילות הטיפול ולהמשיך בו לפחות כ-6 חודשים לפחות. לעיתים ניתן לשלב טיפול חריף כאשר מופיע התקף תוך נטילת הטיפול המונע. הבחירה בסוג הטיפול המונע תיעשה לפי מחלות נלוות, תופעות הלוואי והתוויות נגד. בנשים בגיל הפריור יש לדאוג למניעת הריון בעת הטיפול. התרופות שיעילותן הוכחה במחקרים מבוקרים במניעת מיגרנה הן חוסמי הביטא בהן propranolol, metoprolol, nadolol ואחרים. מקבוצה זו יש להימנע מטיפול בחולים הסובלים מאסתמה, סוכרת תלוית אינסולין ואי ספיקת לב. באנשים העוסקים בספורט תחרותי עלולות תרופות אלו להוריד את הכושר הגופני.

לאחרונה הוגבר השימוש בתרופות נוגדות כפיון כטיפול מונע במיגרנה כאשר שתי התרופות המובילות הן depalept (sodium valproate) ולאחרונה ה-topiramat (topamax). מידת יעילותן דומה לזו של חוסמי הביטא. תופעות הלוואי העיקריות ב-valproate הן השמנה, רעד ולעיתים רחוקות נשירת שיער ואילו ה-topiramat גורם ליירידה במשקל אך עלול לגרום לנמלול בקצות הגפיים וליירידה בריכוז.

בסך הכל, שתי התרופות נסבלות היטב והשימוש בהן רב. בהתאם למחלות או מצבים נלווים ניתן להוסיף תרופות נוגדות דיכאון, חוסמי סידן או תרופות נוגדות דלקת.

**תרופות בטיפול מונע**

**חוסמי ביטא (b-blockers):** התרופות השכיחות ביותר בשימוש למניעת מיגרנה. הן אפקטיביות כ-50 אחוז בהורדת תדירות ההתקפים ב-50 אחוז. מתוך קבוצה זו, התרופות הפעילות במיגרנה הן פרופרנולול, מטרופרולול, נדולול, טימולול. הבחירה ביניהן אינה מובנית ותלויה בתופעות הלוואי וסבילות החולים לתרופה. תופעות הלוואי הן בעיקר עייפות, הפרעות שינה, ביעותי לילה ודיכאון. יש להימנע מלתתן בדיכאוניים ובספורטאים עקב ירידה בכושר הגופני. תופעות לוואי פחות שכיחות הן אי-אונות וירידת לחץ דם אורטוסטטי. קיימת התוויה חיובית באנשים עם יתר לחץ דם ואנגינה. התוויות נגד יחסיות באי ספיקת לב, אסתמה, תופעת רנו וסוכרת תלוית אינסולין.

**תרופות אנטי דיכאוניות:** תרופות אלו פועלות במיגרנה ללא קשר ישיר לדיכאון. התרופות מונעות לרוב קליטה חוזרת של סרוטונין או נוראדרנלין ומעכבות את קולטני 5HT2.

amitriptyline (אלטרול) השייכת לקבוצת tricyclics היא היחידה שהראתה יעילות במחקרים מבוקרים. תופעות הלוואי שלה כוללות: תיאבון מוגבר, עלייה במשקל, יובש בפה ועייפות. לעיתים יש השפעה טוקסית על הלב.

לגבי ה-SSRI's היעילות במניעת מיגרנה פחות טובה בהשוואה לתרופות טריציקליות. ל-fluoxetine (פרוזק) מחקר חיובי אחד במיגרנה. תרופות נוגדות דיכאון שימושיות במיוחד בחולים הסובלים בנוסף מדיכאון או מחרדה.

**מעכבי תעלות סידן (Calcium channel blockers):** מנגנון הפעולה של תרופות אלו במיגרנה אינו ברור. התרופות הוכנסו כטיפול מונע במיגרנה במחשבה של מניעת היפוקסיה מוחית, מניעת התכווצות שריר חלק בכלי הדם, עיכוב אנזימים תלויי סידן במערכת הפרוסטגלנדינית. ייתכן כי היכולת של מעכבי תעלות הסידן למנוע שחרור סרוטונין פועלת על מניעת יצירת דלקת ניורוגנית או מתערבת במנגנון היווצרות ה-Spreading depression.

מבין כל מעכבי תעלות הסידן, היעילה ביותר היא ה-flunarizine שאינה משווקת בארץ (נפוצה במערב אירופה). verapamil נמצא יעיל בשניים מתוך שלושה מחקרים.

**תרופות נוגדות כפיון (Anticonvulsant medication):** זו הקבוצה המומלצת ביותר והיא כמעט רוב המחקרים המבוקרים כפולי הסמיות כנגד פלצבו שהוכיחו יעילות. בין התרופות הללו נכללות:

1. Sodium valproate (דפלפט) במינון של 500-1500 מ"ג בטבליות הרגילות וגם כמושהי שחרור. תופעות הלוואי העיקריות הן בחילה, רעד, נשירת שיער, עייפות, ישנוניות ועלייה במשקל. קיימת רעילות כבדית אולם היא נדירה במבוגרים ולמעשה לאחר בירור תפקודי כבד בסיסיים אין צורך במעקב. עקב סיכון גבוה למומים מולדים יש להימנע ממתן התרופה במקרים בהם הריון מהווה אפשרות סבירה.

2. Topiramate (טופמקס): תרופה נוגדת כפיון שפותחה למעשה במטרה לבלום יצירת גלוקוז (gluco-genesis) ע"י יצירת אנלוג ל-fructose-1,6-diphosphkinate.

מבחינת האפקטיביות, היא דומה ל-valproate אך ייחודית בכך שהיא גורמת לרוב ליירידה במשקל ולא לעלייה במשקל. המינון המועדף הוא 100 מ"ג ליום. תופעות הלוואי הן נימול שלרוב חולף ספונטנית ולעיתים קשוי ריכוז.

בתרופה זו נעשו כמה מחקרים מבוקרים. אחד מהם, כנגד דרלין ופלצבו, הראה יעילות דומה לזו של דרלין במניעת מיגרנה.

3. lamotrigin (למיקטל): נמצא יעיל במחקרים פתוחים במניעת מיגרנה עם aura. לעומת זאת במחקר מבוקר כפול סמיות לא נמצא יעיל במניעת מיגרנה ללא aura. מנגנון הפעולה מרכז כנראה בעיכוב תעלות הנתרן תלויות הוולטג' שגורמות לעיכוב שחרור הגלוטמט.

ה-valproate וה-topiramate שימושיות בחולים הסובלים בנוסף מאפילפסיה ודיכאון והן מאושרות ע"י ה-FDA לטיפול במיגרנה. בניגוד לחוסמי ביטא ניתן להשתמש בהן בחולים עם אסתמה, מחלת רנו וסוכרת.

**תרופות אנטי דלקתיות (nsaid's):** בתרופות אלו ניתן להשתמש לרוב כתוספת תרופתית לתרופה מונעת אחרת. יש לברר היסטוריה רפואית של כיב ולעיתים קרובות "לכסות" את הקיבה בתרופה מתאימה.

**נוגדי סרוטונין (serotonin antagonists):** תרופות מסוג זה אינן משווקות עתה בארץ. דוגמאות לקבוצה זו הן ה-metisergide שעלולה לגרום ל-retroperitoneal fibrosis או ה-pizotifen (sandomigran) ששיווקה בארץ הופסק לפני כמה שנים, ככל הנראה מסיבות כלכליות. אלו הן תרופות יעילות. ה-pizotifen גורם לתיאבון מוגבר ועליה במשקל וכן לעייפות.



שבועות לכמה חודשים, נעלמים ספונטנית על מנת לחזור בחלק גדול של המקרים לאחר שנה, לרוב באותה תקופה. לעיתים הכאב חוזר לאחר כמה חודשים ולעיתים אף לאחר כמה שנים. הצורה האפיוודית עשויה להפוך לכרונית במיקרים בהם הרמיסיות הספונטניות אינן מופיעות והחולה מוגדר אז כסובל מהצורה הכרונית של המחלה.

הטיפול היעיל ביותר בהתקף החריף הוא הזרקה תת עורית של sumatriptan (imitrex) עם שיפור מהיר (10 דקות) ברוב המקרים. ניתן ליטול טריפטנים בהולפה לנחיר או בכדור אולם אז האפקט כצפוי אינו כה מהיר. כמו כן, נשימת חמצן במסכה בקצב של 7-8 ליטר לדקה, עשויה ב-70 אחוז מן המקרים להפסיק את ההתקף תוך 10-15 דקות. הטיפול המונע יעיל ברוב המקרים וניתן לאורך "תקופת הקלסטר" הצפויה. תרופת הבחירה היא חוסמת תעלות הסידן verapamil. כמו כן ניתן להשתמש בסטרואידים, תכשירי ארגוט או בתרופות אנטי אפילפטיות כגון sodium valproate ו-topiramate. עקב הדמיון לדיכאון ביפולרי בעיקר בקשר לעונות השנה נוסה השימוש בליתיום, שמראה פעילות טובה בעיקר בצורה הכרונית.

קיימות צורות נוספות נדירות של כאבי ראש קצרי משך שמגיבות בחלקן ל-indomethacin ובחלקן לתרופות נוגדות כפיון.

### סיכום

בסקירה זו, ניתן להיווכח בחשיבות בהכרת הצורות הקליניות השונות של כאבי הראש הראשוניים שכן המגוון רחב מאד והטיפולים משתנים בהתאם לאבחנה הספציפית. באחרונה חלה התקדמות רבה בהבנת המנגנונים הפתופיזיולוגיים, דבר המרחיב את אפשרויות הטיפול בחלק הארי של כאבי הראש. ידע זה כבר מניב טיפולים ספציפיים חדשים כגון תרופות מעכבות פעילות CGRP או חומרים וזאקטיביים אחרים, המעורבים ביצירת ההתקף המיגרניטי.

ד"ר אריה קוריץקי, יו"ר האגודה הישראלית לכאבי ראש ופנים, מנהל היחידה לכאבי ראש, מרכז רפואי רבין (קמפוס בילינסון), פנתח תקווה

### כאב ראש כרוני יומיומי

לאחרונה מתרבות ההוכחות כי בחלק מן המקרים מיגרנה היא מחלה מתקדמת ועלולה על כן לעבור מצורה אפיוודית לצורה כרונית יומיומית. שינוי צורני זה (transformation) כרוך ברוב המקרים (70 אחוז) בשימוש יתר בתרופות אנלגטיות אולם לעיתים המעבר ספונטני ואינו מוכן די צורכו. לעיתים, מתחיל כאב הראש מיד בתדירות יומיומית (New daily - persistent headache) ולעיתים המעבר הוא מכאב ראש תעוקתי אפיוודי לכאב ראש יומיומי. המנגנון אינו ברור. ייתכן ונוצרים דפוסים חדשים במערכת העצבים המרכזית (Central sensitization), הסף הופך מינימלי ומערכת הכאב מופעלת מגירויים חיצוניים או פנימיים, שבמצב רגיל אינם גורמים לכאב או להתקף מיגרנה. מידע זה משנה את השיקולים להתערבות טיפולית מונעת. התערבות מוקדמת עשויה למנוע את התקדמות המחלה לצורה של כאב יומיומי, היווצרות שינויים בלתי הפיכים במח ועמידות משמעותית לטיפולים מכל סוג.

### כאבי ראש קצרי משך

קבוצה של כאבי ראש נכללים התקפים הנמשכים בין שניות לשעה-שעתיים, בחלקם מלווים תופעות אוטונומיות כגון דמעת, אודם בלחמית ונוזילה מן הנחירי בצד הכאב, האופיינית לכאב הראש המקובץ (Cluster headache) או כאב קצר ללא תופעות אוטונומיות כמו בניירלגיה של העצב הטריגמינלי (Trigeminal neurologia).

### כאב הראש המקובץ (Cluster headache)

כאב ראש זה מאופיין בכאבים התקפיים חוזרים, הנמשכים בין 30 דקות לשעה וחצי לערך. הכאב תמיד חד צדדי, לרוב טמפורלי, פרי-אורביטלי, בלסת העליונה או בזווית המנדיבולרית. הכאב מלווה בדמעת, אודם בלחמית ונוזילה או אטימה של הנחירי בצד הכאב. ב-20 אחוז תתקיים גם תסמונת horner באותו הצד. הכאב שכיח יותר בגברים (יחס 6:1) ומופיע 1-3 פעמים ביממה, לעיתים קרובות מעיד את החולה, 1-2 שעות אחרי שנרדם. הכאבים מופיעים בצברים לתקופות שנעות בין 6

תרופות אחרות: שתי תרופות להורדת לחץ דם. האחת, lisinopril (angiotensin converting enzyme inhibitor) והשנייה, candesartan (angiotensin ii receptor blocker) 16 מ"ג. שתיהן נמצאו יעילות במניעת מיגרנה, כל אחת במחקר אחד מבוקר כנגד פלצבו.

**מוצרים טבעיים:** מוצרים "טבעיים" משמשים כיום למטרות שונות. במיגרנה נבחנו feverfew שלגביו קיימים מחקרים סותרים.

ה - riboflavin (vitamin b2) נמצא יעיל במחקר אחד מבוקר כפול סמיות כנגד פלצבו.

לאחרונה, פורסם מחקר מבוקר כנגד פלצבו המראה יעילות של שורש Petcesities hybridus (butterbur) במנה של 75 מ"ג פעמיים ביום. כמו כן, נמצא מחקר חיובי אחד למנות גבוהות במיוחד של 10 q coenzyme.

**רעלן הבוטוליניום (Botulinium toxin):** מחקר מבוקר אחד כנגד פלצבו הראה יעילות של הזרקה הרעלן במיגרנה. משום מה, דווקא הקבוצה שקיבלה מינון קטן יותר (25V) הראתה יעילות גבוהה יותר מאשר הקבוצה שקיבלה מינון גבוה (75V). מחקרים נוספים עדיין אינם חד משמעיים אולם מסתמנת מגמה שלילית כאשר ליעילות הטיפול במיגרנה. הטיפול יקר, אולם, כמעט תמיד משולל תופעות לוואי כלליות ויש על כן לבחור בקפידה את המטופלים.

### כאב ראש תעוקתי - Tension type headache

הכאב השכיח ביותר בין כאבי הראש הראשוניים, כאשר ההידרעות השנתית שלו נעה בין 31-74 אחוז. הכאב כאן, בניגוד למיגרנה, הוא דו צדדי לא פוסטילי, כאשר עוצמתו היא קלה עד בינונית והוא אינו מוחמר ע"י פעילות פיזית. הכאב לרוב אינו מלווה בחילה, אם כי אי סבילות קלה לאור ולרעש אינם דוחים אבחנה.

אנו מכירים בשתי צורות עיקריות: האחת היא כאב ראש תעוקתי אפיוודי בו התדירות היא פחות מ-15 ימים בחודש וצורה כרונית בה הכאב מופיע ביותר מ-15 ימים בחודש. לעיתים קרובות הופך מצב זה לכאב יומיומי. הטיפול הוא מונע יום יומי וכולל בעיקר תרופות נוגדות דיכאון ומונעות דלקת בצירופים שונים.

(רשימה ביבליוגרפית)

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache classification committee of the international headache society. Cephalalgia 1988;7:1-96
2. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. NEJM 2002; 346: 257-270
3. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. Headache 2001;41:638-645
4. Steiner TJ, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. Epidemiology of migraine in England. Cephalalgia 1999;19:305-306.abstract
5. Lipton RB, Stewart WF, von Korff M. Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. Neurology 1997;48:Suppl 3:S4-S9

# אספירין ו-NSAID: תופעות לוואי

נזק לדרכי העיכול העליונות עקב שימוש באספירין ובתרופות נוגדות דלקת מקבוצת ה-NSAID

פרופ' ירון ניב

של טסיות הדם יכולה להגביר דמום מכיב או ארוזיות בקיבה ובתריסריון. מחקר ישראלי שבוצע בקרב 46 אנשים ללא תסמינים שטופלו במינון נמוך של אספירין למניעה ראשונית או משנית של מחלות קרדיווסקולאריות, הדגים כיבים או ארוזיות בגסטרוסקופיה בקרב כ-50 אחוז מהמטופלים<sup>1</sup>. כאשר הטיפול התרופתי כולל אספירין ואף במינון נמוך, יחד עם תרופה מקבוצת נוגדי הדלקת, קיים אפקט מתוסף שלילי על דרכי העיכול והסכנה לדימום היא פי 2.7 מאשר לכל תרופה לחדר<sup>2</sup>. על מנת למנוע סיכון זה, מומלץ לקחת תרופות אלו יחד עם תרופות מקבוצת מעכבי משאבת הפרוטונים (PPI), המעכבות באופן משמעותי את הפרשת החומצה בקיבה.

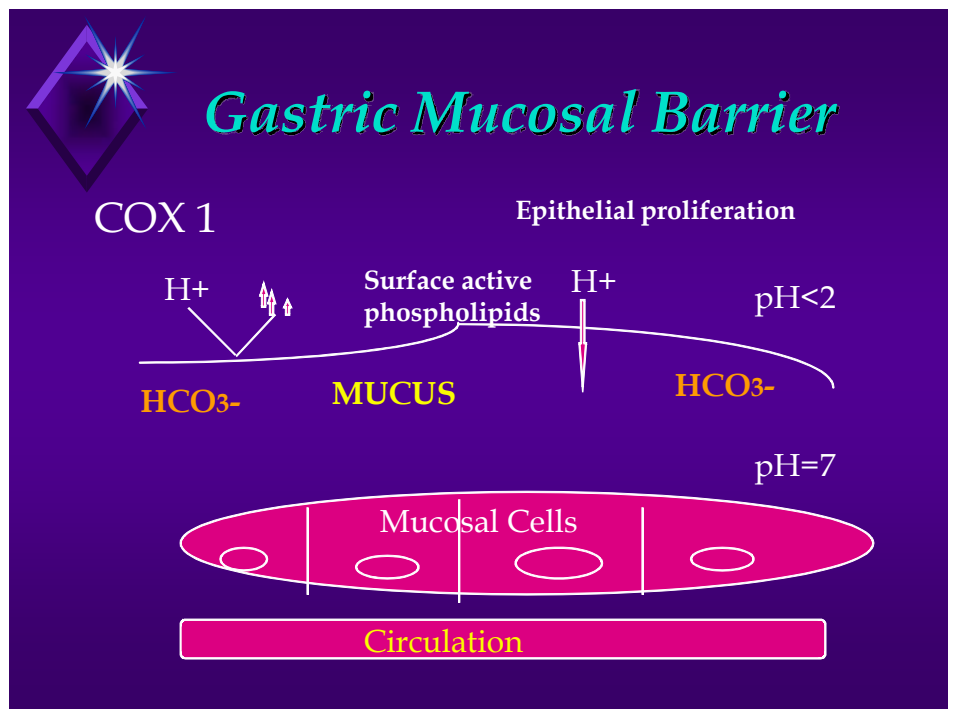
## מנגון גריחת הנזק

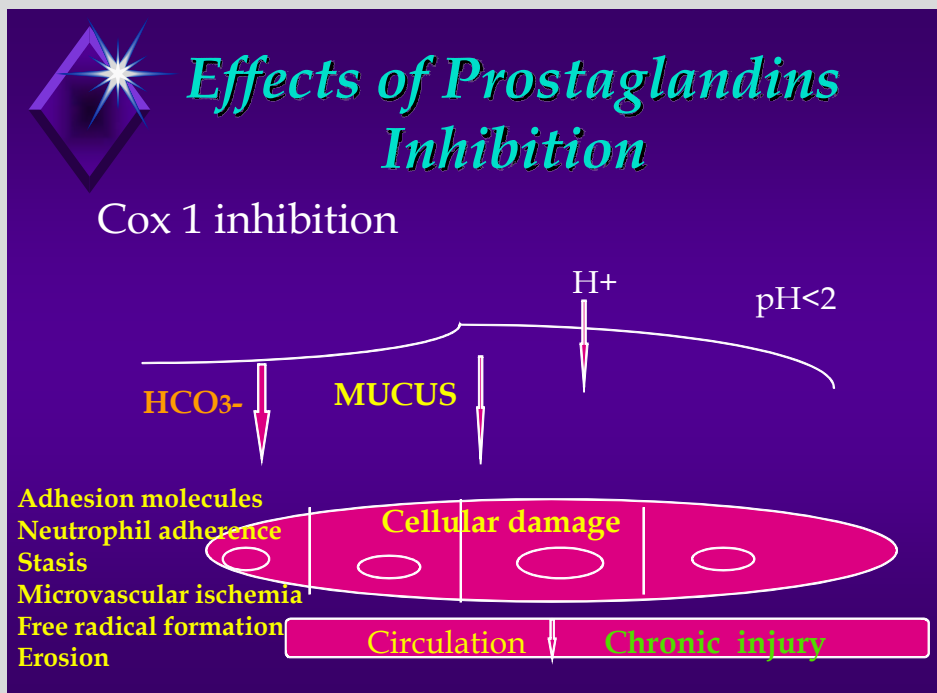
מנגון גרימת הנזק ע"י התרופות נוגדות הדלקת והאספירין מיוחס לפעילותן בחסימת האנזימים ציקלואוקסיגנאזה 1 ו-2. אנזימים אלה פועלים על חומצה ארכאידונית לייצור פרוסטגלנדינים והחשוב מביניהם לעניין זה הוא הפרוסטגלנדין E2. פרוסטגלנדין זה אחראי על הפרשת מוצין וביקרבונאט במערכת העיכול העליונה, היוצרים שכבת מגן בסמוך לריירית (מוקוזה) ומונעים את פעילותם הפפסית של חומצה ופפסין (תמונה 1, תמונה 2). עיכובו של ציקלואוקסיגנאז 1 מביא להתרחבות המרווחים בין תאי האפיתל, הצמודות תאי דם לבנים בנימי הדם שבתת הריירית והפרשה של רדיקלים חופשיים הגורמים לנזק רקמתי. בקשישים, המהווים חלק ניכר ממטופלי תרופות אלו, קיימת ממילא ירידה בהפרשת המוצין, הביקרבונאט והפרוסטגלנדינים, כמו גם הפרעה בהחלקות תאי האפיתל וריפוי ארוזיות וכיבים, תהליכים המגבירים את הנזק.

קיבה כ-15-30 אחוז וכיב תריסריון כ-5-8 אחוז מהם. הסכנה לסיכויי מחלת הכיב, דימום מדרכי העיכול העליונות, ניקוב דופן הקיבה או התריסריון וחסימת מוצא הקיבה היא כ-2-4 אחוז מהם לשנה. התמונה הקלינית של מחלת כיב על רקע שימוש בתרופות אלו שונה מזו של מחלת כיב פפטי בכך שהמחלה יכולה להסתמן לראשונה בסיכוייה, דימום או פרפורציה, ללא תסמונת כאב מקדימה. זאת, עקב האפקט האנלגטי של התרופות. כמו כן, פעילותן בעיכוב הצמודות

אספירין ותרופות נוגדות דלקת מקבוצת ה-NSAID (Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs) נצרכים באופן קבוע ע"י יותר מ-13 מיליון אמריקאים. למעלה מ-100,000 מהם סובלים מתופעות לוואי קשות בדרכי העיכול העליונות ו-16,500 מקרי תמותה מיוחסים ישירות לנזק מתרופות אלו. הוצאה כספית של כשני מיליארד דולר נגרמת לכלכלת הבריאות האמריקאית עקב בדיקות ואשפוזים על רקע זה. דיספפסיה מתפתחת ב-10-20 אחוז מהמטופלים, כיב

תמונה 1. ריירית הקיבה במצב תקין בהשפעת האנזים ציקלואוקסיגנאז 1





לכיבים ולדימומים מדרכי העיכול פי 5 מפלצבו<sup>9</sup>. כמו כן, חסימה ממושכת של ציקלואוקסיגנזה 2 יכולה לגרום לאירועים קרדיווסקולאריים כאשר תרופה זו נלקחת ללא אספירין, כיוון שאיננה מביאה למניעת הצמדות סטיות הדם כמו אספירין או חוסמי ציקלואוקסיגנזה 1 אחרים. לסיכום: לאספירין ולתרופות נוגדות דלקת מקבוצת ה-NSAID חשיבות רבה בטיפול בחולי אוסטיאוארטריטיס, ארטריטיס ראומטואידית, כנגד כאבים ולמניעה ראשונית ומשנית של מחלות קרדיווסקולאריות. אולם, יש לזכור כי לתרופות אלו עלולות להיות תופעות לוואי קשות במערכת העיכול, נגדן יש להתגונן באמצעות טיפול מתאים לקבוצת בעלות סיכון גבוה.

רירית מערכת העיכול הוכחה במספר עבודות, אשר הראו יחס ישר למינון ולזמן הטיפול<sup>5</sup>. קבוצת הקוקסיבים בטוחה יותר לרירית מערכת העיכול בהיות תרופות אלו מעכבות את האנזים ציקלואוקסיגנזה 2 בלבד. אנזים זה מופיע במצבי דלקת ובנוסף להיותו הגורם ליצירת פרוסטגלנדינים שונים הגורמים לחום וכאב, הוא גם מהווה גיבוי לציקלואוקסיגנזה 1 בייצור פרוסטגלנדין E<sub>2</sub>. תפקידו הדואלי מביא לכך שעיכובו מונע כאב כאפקט טיפולי רצוי, אך עיכובו יחד עם עיכוב הציקלואוקסיגנזה 1 יכול לגרום לכיבים. מתן קוקסיב עדיף על מתן NSAID החוסם את שני האנזימים וגורם לפחות סיבוכים משמעותיים בדרכי העיכול<sup>6,7</sup>. מטה-אנליזה של 10 מחקרים פרוספקטיביים, מבוקרים ורנדומלים הראתה נזק כפול בדרכי העיכול בנוטלי NSAIDs קלאסיים לעומת בנוטלי קוקסיבים<sup>8</sup>. יש לזכור כי הקוקסיב, על אף עדיפותו, איננו תמים לחלוטין וגורם

השילוב של אינפקציה בחיידק הליקובקטר פילורי וטיפול באספירין או בתרופות נוגדות דלקת מגביר את הסכנה לכיבים באופן משמעותי. היסולו של החיידק טרם התחלת הטיפול מספק הגנה יחסית<sup>3</sup>. מטה-אנליזה של 25 מחקרים הדגימה עלייה של פי 6 בשכיחות הדימום בנוטלי תרופות אלו, שהיו נשאים של הליקובקטר פילורי<sup>4</sup>. באנשים מעל גיל 70, מטופלים בהם היה בעבר סיכון בדרכי העיכול העליונות כתוצאה מטיפול זה, בסובלים ממחלת כיב פפטי על רקע אינפקציה בהליקובקטר פילורי, בכאלה המקבלים מינון גבוה של התרופה או שילוב של שתי תרופות מקבוצה זו, או שילוב עם טיפול במעכבי קרישת הדם או סטרואידים, יש מקום להגנה על רירית דרכי העיכול באמצעות תרופה מקבוצת ה-PPI. במצבים בהם יש מניעה מלתת PPI אפשר להוסיף מיסופרוסטול (פרוסטגלנדין E<sub>1</sub>) או מעכבי רצפטורים H<sub>2</sub>. האפקטיביות של הטיפול להגנת

פחפ' ירון ניב, המערך לגסטרואנטרולוגיה, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה ואוניברסיטת תל אביב

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Niv Y et al, Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. Dig Dis Sci 2005;50:78-80.
- Yachinski PS et al, Gastrointestinal bleeding in the elderly. Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol 2008; 5:80-93.
- Chan FK et al, Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. Lancet 2002;359:9-13.
- Huang JK et al, Role of Helicobacter pylori infection and NSAIDs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22.
- Abraham NS et al, Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. Am J Gastroenterol 2008;103:323-32.

- Hunt RH et al, Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclooxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. Alimentary Pharmacol Therapeutics 2003;17:201-10.
- Baraf HS et al, Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. J Rheumatol 2007; 34:408-20.
- Ramey DR et al, The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Curr Res Opin 2005;21:715-22.
- Lanas A et al, peptic ulcer and bleeding events associated with Rofecoxib in a 3-year colorectal adenoma chemoprevention trial. Gastroenterology 2007;132:490-7.



**שם התרופה:** ראסילז, Rasilez

**חברה משווקת:** Novartis Pharma Services AG

**פעילות התרופה:** טיפול ביתר לחץ דם ראשוני

התרופה ראסילז (Aliskiren, 150 מ"ג, 300 מ"ג) כוללה בסל שירותי הבריאות לשנת 2010.

ההתוויה היא "טיפול ביתר לחץ דם בחולים הסובלים מנפרופתיה סוכרתית עם רמות חלבון מעל 1 גרם ליממה בשתן, על אף טיפול משולב בחוסמי אנגיוטנסין II ומעכבי ACE".

ההנחיות הקליניות לשימוש בתרופה הן: "טיפול ביתר לחץ דם בחולים הסובלים מנפרופתיה סוכרתית עם רמות חלבון מעל 1 גרם ליממה בשתן, על אף מיצוי טיפול משולב בחוסמי אנגיוטנסין II ומעכבי ACE, אלא אם החולה אינו מסוגל לקבל הטיפול המשולב, או שקיימת אי סבילות או תופעות לוואי משמעותיות לטיפול".

ראסילז היא התרופה הראשונה בקבוצה תרופית חדשה, בעלת מנגנון פעולה ייחודי של עיכוב רנין ישיר (Direct Renin Inhibitor - DRI). ראסילז מעכבת את מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון בנקודת ההתחלה שלה, מפחיתה את פעילות הרנין בפלזמה (PRA - Plasma Renin Activity), מביאה לירידה ברמות אנגיוטנסין I ואנגיוטנסין II ובכך מורידה את לחץ הדם.

לראסילז יעילות ממושכת בהורדת לחץ הדם, מעבר ל-24 שעות, והיא נלקחת פעם ביום במינון של 150 מ"ג או 300 מ"ג. במחקרים קליניים בחולים הסובלים מיתר לחץ דם ונפרופתיה סוכרתית, ראסילז הוכיחה יעילות משמעותית בהפחתת הפרשת חלבון בשתן, הן כטיפול יחיד והן בשילוב עם תרופות אחרות.

במחקר ה-AVOID, בחולים אשר קיבלו טיפול מיטבי המקובל כיום, ותוספת של ראסילז הביאה להפחתה נוספת של 20 אחוז בהפרשת החלבון בשתן.

ראסילז היא תרופה בטוחה, שיעור תופעות הלוואי דומה לפלצבו וכיום, יותר מ-500 אלף מטופלים ברחבי העולם משתמשים בה.

**שם התרופה:** בייאטה, Byetta

**חברה משווקת:** Eli Lilly

**פעילות התרופה:** טיפול בחולי סוכרת מסוג 2

התרופה בייאטה (Byetta) כוללה בסל שירותי הבריאות לשנת 2010. ההתוויה היא טיפול בסוכרת בחולים עם HbA1c מעל 8 ו-BMI מעל 30, שמיצו טיפול בלפחות שתי תרופות פומיות. בייאטה היא התרופה הראשונה והיחידה המאושרת לשימוש על ידי ה-FDA מקבוצת תרופות בשם GLP-1 Agonist וברחבי העולם יש כבר יותר ממיליון מטופלים שהשתמשו בתרופה.

מנגנון הפעולה של בייאטה הוא רב מערכתי משולב: התרופה מעלה הפרשת אינסולין מהבלב. העלייה בהפרשת אינסולין מופיעה רק כאשר רמת הסוכר מוגברת ולכן בייאטה אינה כרוכה בעליה בשיעור אירועי היפוגליקמיה. בייאטה מקטינה הפרשת גלוקגון וכך מביאה לירידה בשחרור גלוקגון מהכבד. בייאטה אינה פוגעת בהפרשת גלוקגון בתגובה להיפוגליקמיה, היא מאיטה את התרוקנות הקיבה ומקטינה את ספיגת גלוקוז לאחר האוכל. בייאטה גורמת לדיכוי התיאבון, מעלה תחושת שובע ומביאה לירידה בכמות המזון הנאכלת ובעקבות זאת לירידה במשקל ובנוסף לבייאטה יכולת להביא לנאוגנזה ופרוליפרציה של תאי הבלב שהודגמה בעלי חיים.

בעבודות קליניות נמצא שטיפול בבאיטה, בחולים שנכשלו בטיפול פומי עם תרופות מקבוצת הסולפונילאוריאה ו/או מטפורמין, מביא לשיפור באיזון הסוכר, המלווה בירידה משמעותית במשקל בהשוואה לטיפול בפלצבו. איזון הסוכר נשמר במשך שלוש שנות טיפול והירידה במשקל

נמשכה 5.36 ק"ג בממוצע.

לבייאטה השפעה חיובית על גורמי סיכון קרדיוסקולריים - ירידה במשקל, ירידה בלחץ דם סיסטולי ודיאסטולי, שיפור בפרופיל הליפידים - עלייה של 24 אחוז בערכי HDL, ירידה בערכי TG, LDL, TC.

**שם תוסף התזונה:** זרוכול, Zerochol

**חברה משווקת:** Prima Ltd

**פעילות התזונה:** הורדת LDL-C

לאחרונה החלו לשווק בישראל תוסף תזונה חדש להורדת LDL-C בשם זרוכול (Zerochol). ההתוויה המאושרת לפיטוסטרולים המצויים בזרוכול על ידי שירות המזון הארצי היא: "להורדת כולסטרול LDL בדם".

זרוכול הוא תוסף תזונה המכיל פיטוסטרולים (phytosterols) חופשיים בכמות של 800 מ"ג בטבליה. פיטוסטרולים הם מרכיבים צמחיים הדומים לכולסטרול אך למעשה אינם נספגים לדם. פיטוסטרולים במינון הגבוה פי חמישה מהצרכה התזונתית המערבית הממוצעת מפחיתים את ספיגת הכולסטרול במעי ב-30-40 אחוז ותורמים לירידה ממוצעת של עשרה אחוזים ברמת ה-LDL-C בדם.

יעילותם של פיטוסטרולים בהפחתת LDL-C הוכחה במאות מחקרים קליניים. פיטוסטרולים במינון 2 גרם ביום מומלצים על ידי NCEP ATP III וארגון הלב האמריקאי AHA כאפשרות טיפולית המסייעת להפחתה נוספת של LDL-C, במסגרת השינוי באורח החיים (TLC). פיטוסטרולים נמצאים בשימוש כחלק ממזונות פונקציונליים כבר כ-15 שנה באיחופה ללא דיווח על תופעות לוואי. בנוסף, ה-FDA הסכים כי פיטוסטרולים הם GRAS (Generally Recognized As Safe).

זרוכול מתאים לקהלי היעד הבאים: אנשים ללא גורמי סיכון למחלת לב או בעלי גורם סיכון אחד ורמות גבוהות של LDL-C; אנשים עם שניים ויותר גורמי סיכון ורמות גבוהות של LDL-C, שאינם מעוניינים בטיפול תרופתי; אנשים המנועים מלקבל טיפול תרופתי להפחתת LDL-C עקב תופעות לוואי או מצבים נלווים; אנשים המטופלים בתרופות מקבוצת הסטטינים שעדיין לא הגיעו לערכי LDL-C רצויים.

**שם התרופה:** Lantus

**חברה משווקת:** סאנופי אוונטיס

**פעילות התרופה:** טיפול בחולי סוכרת מסוג 2

אינסולין לנטוס הוא אחד התכשירים המובילים של סאנופי אוונטיס. מדובר באינסולין הבזאלי במינון חד יומי המוביל בעולם לטיפול בסוכרת. לנטוס הוכיח באופן עקבי במחקרים רבים כי הוא האינסולין באזלי היחיד המחקה את מהלך הפרשה האינסולין הבסיסי בזריקה אחת ליום למשך 24 שעות. לנטוס מאושר לשימוש בסוכרת מסוג 1 ו-2 במבוגרים ובילדים מעל גיל 6. עם אינסולין לנטוס קל ונוח לייצב את ערכי הסוכר בדם. בנוסף, מספר מקרי נפילת הסוכר בדם עם אינסולין לנטוס נמוך באופן משמעותי לעומת אינסולינים אחרים.

השפעתו של לנטוס על משקל הגוף הינה ניטרלית. ניתן לשלבו עם אינסולין קצר טווח (בולוס) או עם טיפול פומי (כדורים) לפי אורח חיי המטופל. לנטוס פתח בפני חולי סוכרת לא מאוזנים עידן חדש של איכות חיים שכן המדובר באינסולין המאפשר גמישות ודרגת חופש גבוהה בארגון סדר היום למטופל בהתאם לסגנון חייו (מבחינת זמני הארוחות, פעילויות שונות וכו').

אינסולין לנטוס נלקח כיום באמצעות עט הסולו סטאר - עט חד פעמי חדש שהינו קל ללימוד, קל לשימוש וקל להזרקה. לנטוס, בדומה למרבית התרופות של סנופי אוונטיס, כלול בסל הבריאות ללא מגבלות לכל חולה סוכרת הזקוק לאינסולין.