

רבעון בנושא רפואת לב וכלי דם | מרץ - מאי 2007 | גליון מס' 3

לב וכלי דם

medicine

איזון סוכרת באשפוז-

תמונת מצב והנחיות קליניות

נאורופטיה סוכרתית
כואבת

הגישות השונות
בטיפול בהשמנת יתר

טעויות בניטור לחץ
דם של 24 שעות



מו"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' אהוד גרוסמן

עיצוב גרפי: רונן סאס

משתתפים: פרופ' מיכה רפופורט, ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל, ד"ר אהוד גרנדיך, ד"ר סידני בן שטרית, ד"ר דוד גויטיין, ד"ר חיים יוספי, פרופ' מיכאל בורשטין, ד"ר גיל רביב, ד"ר רונית שוחט-זברסקי, פרופ' בוריס שטרסברג, שירה נהיר אייזן, גיא כהן

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבגון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@f-media.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המדועות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל כתובת, לפקס:

03-6493667

טל.ח.

דבר העורך



קוראים יקרים,

גיליון זה של מגזין מדיסין לב וכלי דם שאתם קוראים כעת, הינו הגיליון השלישי במספר והוא שונה מקודמיו: עד כה, עסק המגזין בעיקר במחלות לב. מעתה, נעסוק גם במצבים הגורמים למחלות לב ובדרכים למניעתם.

בגיליון זה נתייחס, איפוא, לגורמי הסיכון השונים למחלות לב. בנושא ההשמנה, נלמד בכתבה מקיפה על אפשרויות הטיפול השונות. בנושא יתר לחץ דם נדון באספקטים שונים של איבחון ובירוק, נרחיב על טעויות שכיחות בפענוח מוניטור לחץ דם במשך 24 שעות ובצורך בבדיקות ובבירור שיש לערוך לחולה יתר לחץ דם. בנושא הסוכרת נדון בחשיבות איזון הסוכרת בזמן אשפוז, בהפרעות בתפקוד המיני בחולי סוכרת וכן בגישה לכאב נאורופטי בחולי סוכרת.

לצד כל אלה, אתם מוזמנים להתעדכן בכתבות המתארות תמונת מצב עדכנית בתחום קוצבי הלב ובתחום הסטנטיים.

לסיום, נציג בפניכם מכשיר ביתי להורדת לחץ דם באמצעות ויסות הנשימה, אשר פותח בחברת אינטרקויר.

מגזין זה מהווה אמצעי לשיתוף והעברת מידע בינינו, הרופאים העוסקים בתחומים אלה, ואני מקווה שתיהנו מקריאתו, ואף תפיקו ממנו תועלת.

במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה,

פרופ' אהוד גרוסמן

עורך מדעי

מנהל מחלקה פנימית ד' והמכון ליתר לחץ דם
המרכז הרפואי שיבא



תוכן עניינים

חדשות בעולם

גיא כהן

חדשות מקומיות

איזון סוכרת באשפוז

תמונת מצב והנחיות קליניות
פרופ' מיכה רפופרט

שני צעדים קדימה, צעד אחד אחורה

עדכונים בתחום הטיפול בתומכנים בעורקים הכליליים
ד"ר אהוד גרנדר

היפראלדוסטרניזם ראשוני

האם יש מקום לבצע בירור בכל חולה עם יתר לחץ דם עמיד?
ד"ר סידני בן שטרית

יש סוכרת, אין אונות

הפרעה בתפקוד המיני בחולי סוכרת
ד"ר גיל רביב

למנוע את ה-Sudden Death הבא

פיתוחים חדשים בתחום קוצבי הלב
ד"ר רונית שוחט-זברסקי, פרופ' בוריס שטרסברג

טעויות בניטור לחץ דם של 24 שעות

לניטור לחץ דם של 24 שעות יתרונות מרובים, אבל חשוב להימנע מבעיות טכניות וטעויות
פרופ' מיכאל בורשטין

האם יש מקום לבצע אקוקרדיוגרם לכל חולה עם יתר לחץ דם?

באילו מקרים צריך לבצע בירור הכולל אקוקרדיוגרם
ד"ר חיים יוספי

אם אתם בסביבה

קונגרסים רפואיים בתחום הקרדיולוגיה סביב הגלובוס

נאורופטיה סוכרתית כאבת

אבחון וטיפול בכאב העצבי, השכיח בקרב חולי סוכרת
ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

ריקוד כלי הדם

רספיריט של אינטרקטור, הוא מכשיר ביתי חדשני לטיפול בלחץ דם
שירה נהיר איזן

מהקל אל הכבד ומהכבד אל הקל

הטיפול התרופתי והניתוחי בהשמנת יתר
ד"ר דוד גויטיין

5

6

8

14

18

20

26

32

35

37

38

44

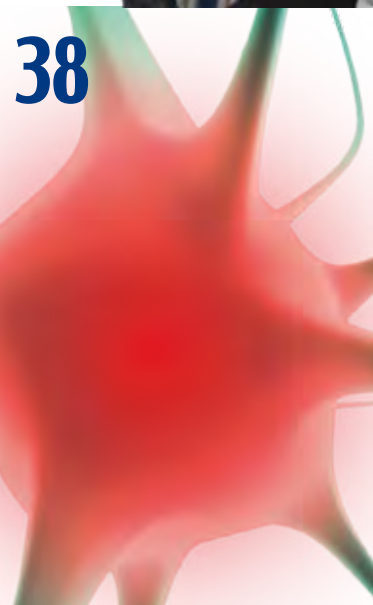
46



14



26



38

חלבון נגד רעב

מדענים אמריקאים טוענים כי גילו חלבון חריג הקשור להגדלת מסת הגוף אצל צאצאי האינדיאנים והמסקינים. פרופסור גרי נלססטון ועמיתיו מאוניברסיטת מינסוטה, גילו כי חלבון הדומה לחלבון דם נפוץ, אפוליפופרוטאין סי-1, קשור גם להשמנה ולסוכרת מסוג 2. המדענים טוענים שהחלבון מגביר את יעילות מערכות הגוף ואת אחסון השומן בהיעדר מזון. ייתכן וחלבון זה העניק יתרון הישרדותי לאינדיאנים בתקופות של רעב. נלססטון אומר שהגילוי עשוי לסייע באיתור בעלי סיכון ללקות בסוכרת ובקביעת דיאטה ואורח חיים למניעתה.

מעט טסטוסטרון- יותר סיכוי לסוכרת

רמה נמוכה של טסטוסטרון אצל גברים עלולה להוות גורם לסוכרת, ללא קשר לרמות גבוהות של שומן. "רמה נמוכה של טסטוסטרון שכיחה אצל גברים חולי סוכרת ויש עדויות מצטברות לכך שרמה נמוכה של טסטוסטרון עשויה להוות גורם סיכון להופעת המחלה", אומרת ד"ר אליזבת סלבי מביית הספר לבריאות הציבור ע"ש ג'ון הופקינס בלומברג בבולטימור. סלבי ועמיתה בדקו מידע שהגיע מ-1,413 גברים בני 20 ויותר, שהשתתפו בסקר הבריאות והתזונה השלישי של ארה"ב. 101 גברים אובחנו כחולי סוכרת. לאחר ניכוי השפעות הגיל, הגזע וההשמנה, גברים בעלי רמה נמוכה של טסטוסטרון היו בעלי סיכון גבוה פי 4 ללקות בסוכרת מגברים בעלי רמה גבוהה של טסטוסטרון. היחס הזה נשמר גם כשגברים חסרי טסטוסטרון הוצאו מהמחקר - דבר המעיד, לדעת החוקרים, על כך שחוסר היכולת לייצר טסטוסטרון אינו הגורם הבלעדי. "השמנה משפיעה על רמת הטסטוסטרון, שצנחת אצל גברים בעלי משקל עודף" אומרת סלבי, "אבל גם כשהבאנו בחשבון את רמות השומן, רמה נמוכה של טסטוסטרון עדיין נראית כגורם סיכון חשוב לסוכרת". לדעת החוקרים, מידע זה תומך בהשערה שההורמון הגברי משפיע על מערכות הסוכר וההתנגדות לאינסולין שמופיעה לפני הסוכרת.

קפה יפה ללב

שתיית משקאות המכילים קפה עשויה להגן על מבוגרים מפני מוות ממחלות לב. "ההגנה מפני מחלות לב אצל מבוגרים היא תוצאה של הגברת לחץ הדם שגורם הקפאין", אמר ד"ר ג'ון קסוטס, מ-SUNY. ההשפעה של הקפאין התגלתה רק אצל נבדקים בני 65 ויותר, בעלי לחץ דם גבוה. החוקרים מ-SUNY ואוניברסיטת ברוקלין השתמשו במידע מתוך סקר הבריאות והתזונה האמריקאי הראשון של ארה"ב. הם גילו שבני 65 ויותר שצרכו משקאות המכילים קפאין, היו בעלי סיכון נמוך יותר למחלות כלי דם בלב ותמותה ממחלות לב, מאשר משתתפים שצרכו כחות משקאות המכילים קפאין. צריכה מוגברת של קפאין מפחיתה גם את הסיכון ללקות בסוכרת מסוג 2, מגלה מחקר פיני. החוקרים בדקו את הקשר בין שתיית קפה לגורמים אחרים לסוכרת כמו פעילות גופנית נמוכה, השמנת יתר וצריכת אלכוהול. המחקר כלל 10,118 גברים ו-11,197 נשים בפינלנד, בגילאי 35 עד 74. איש מהנבדקים לא עבר התקף לב ולא סבל ממחלות לב או סוכרת. הנבדקים ענו על שאלון בנושאי צריכת קפה, תה, אלכוהול ושאר משקאות, פעילות גופנית והרגלים אחרים. כל משתתף עבר

בדיקות גופניות ובדיקות דם, נשקל, גובהו נמדד ומסת גופו חושבה. כל נבדק עבר מעקב במשך 13.4 שנים בממוצע.

המחקר גילה שככל שצריכת הקפאין היומית הייתה גבוהה יותר, כך פחת הסיכון לפתח סוכרת. נבדקים ששתו 3-6 כוסות קפה ביום היו בעלי סיכון נמוך ב-23% לפתח סוכרת מנבדקים ששתו שתי כוסות קפה או פחות ביום. נבדקים ששתו 7 כוסות קפה ויותר היו בעלי סיכון נמוך ב-34 אחוז לפתח סוכרת. הקשר הזה נשמר ללא קשר לרמת הפעילות הגופנית, מסת הגוף וצריכת האלכוהול.

האמריקאים אוכלים יותר מדי

אכילה מוגזמת היא הפרעת האכילה הנפוצה בארה"ב, יותר מאנורקסיה ובולימיה, כך טוען סקר שנערך באוניברסיטת הארוורד ופורסם בירחון הרפואי "פסיכיאטריה ביולוגית".

מהמחקר עולה כי 3.5% מהנשים ו-2% מהגברים סובלים מאכילה מוגזמת והתקפי אכילה מעבר לדרגת השובע, בתכיפות של לפחות פעמיים בשבוע. רק פחות מ-1% מהנשים ו-0.3% מהגברים נמצאו כסובלים מאנורקסיה, ו-1.5% מהנשים ו-0.5% מהגברים נמצאו סובלים מבולימיה.

ד"ר הריסון פופ, ממחברי המחקר, אמר שהלוקים באכילה מוגזמת חושפים את עצמם לסכנות הקשורות בהשמנה כמו סוכרת, מחלות לב, שבץ וסוגים שונים של סרטן. "התוצאות מצביעות על כך שאכילה מוגזמת נפוצה יותר מכל הפרעות האכילה וקשורה להתמכרות" אומר ד"ר ג'יימס הדסון, המחבר הראשי. "אכילה מוגזמת היא הפרעת אכילה ויש לטפל בה ככזו".

החוקרים ראינו 9,000 איש בין השנים 2001 ל-2003 ושאלו אותם על הרגלי האכילה שלהם ועל הרקע הפסיכולוגי. הדסון אומר ששכיר להניח שהנתונים של המחקר מביעים תת הערכה של המציאות מכיוון שאנשים מותבישים להודות בהרגלי אכילה חריגים. גברים ונשים בגילאי 18 עד 29 נמצאו כסובלים העיקריים מהפרעות אכילה לעומת בני 60 ויותר, שאצלם נתגלה אחוז ההפרעות הנמוך ביותר, כמו כן נמצא קשר בין הפרעות אכילה לדיכאון וחרדה.

פחות משקל, פחות מיגרנות

מחקר של ה. טופלאק מאוניברסיטת גראז, אוסטריה, ועמיתיו מגלה כי ניתן לשלב טופירמת, תרופה המשמשת בעיקר לטיפול במיגרנות ולהורדה במשקל, בטיפול בחולי סוכרת המקבלים תרופות נגד משקל עודף, כמו מטפורמין, ובכך לסייע לירידה במשקל.

החוקרים בדקו 646 נבדקים ב-68 מרכזים בקנדה, אירופה ודרום אפריקה. כל הנבדקים היו חולים בסוכרת מסוג 2, בעלי משקל עודף, בני 18 עד 75 וטופלו במטפורמין לפחות 4 חודשים. הנבדקים עברו בדיקה גופנית ובדיקות דם. קבוצה אחת קיבלה 96 מ"ג טופירמת ביום, קבוצה שנייה, 196 מ"ג וקבוצה שלישית, כדור סוכר. כל הנבדקים השתתפו בתוכנית לפעילות גופנית, הדרכה התנהגותית ודיאטה של 600 קלוריות ביום.

אחרי 24 שבועות, הנבדקים שנטלו טופירמת איבדו משקל והורידו את רמת הסוכר בדם יותר מאלו שנטלו כדור סוכר. אצל הנבדקים שקיבלו מנה כפולה, התוצאות היו טובות יותר, אולם משך המחקר היה קצר וקשה לקבוע אם לא עלולות להתעורר תופעות לוואי בשימוש ממושך יותר. המחקר פורסם ב-International Journal of Obesity.

חיישן זעיר המושתל בלב, מדווח על תפקודו

במערך הקרדיולוגי של המרכז הרפואי "וולפסון" בחולון, מבצע פרופ' יוסף רזנמן צנתור שבמהלכו מושתל בליבם של חולים עם אי ספיקת לב חיישן זעיר, העוקב ומדווח על תפקוד הלב. החיישן, אשר פותח בחברת "רימון טכנולוגיות רפואיות", הושתל בחמישה חולים, במסגרת מחקר בינלאומי, המתנהל במספר מרכזים רפואיים מובילים באירופה ובמרכז הרפואי וולפסון. החיישן מאפשר קבלת תמונה מדויקת של תפקוד הלב, בכל זמן ובכל מצב, גם בהיות החולה בביתו. בעזרת הנתונים המדויקים, יכול הקרדיולוג לשנות ולאזן את הטיפול התרופתי בצורה מדויקת.

שיקום לבבי ארוך טווח עדיף על פני שיקום קצר

שיקום לבבי ארוך טווח הוא בטוח, ומפחית באופן ניכר את התמותה – ולכן עדיף על השיקום הקצר הנהוג היום בחולי אי ספיקת לב קשה. כך עולה ממחקר חדש וראשון מסוגו, אשר נערך במכון לשיקום הלב במרכז הרפואי "שיבא".

את המחקר ערכו פרופ' אהוד שוומנטל, מנהל המכון לשיקום הלב, ד"ר דב פריימרק, מנהל המרכז לאי ספיקת לב, ד"ר אלכסנדר טננבאום, מנהל המחקר במכון לשיקום הלב ופרופ' יהודה אדלר, האחראי על תחום שיקום הלב בביה"ח ומזכ"ל החוג לשיקום הלב מטעם האיגוד הקרדיולוגי.

עורכי המחקר בדקו לראשונה את נתוני התמותה והיכולת התפקודית בחולים שעברו שיקום לב ארוך טווח (כשלוש שנים), בהשוואה לחולים שעברו שיקום של שנה וחצי.

במחקר השתתפו 42 חולים, הסובלים מאי ספיקת לב קשה (בדרגה תפקודית 3, המתקשים בהליכה יומיומית), שהופנו למכון לשיקום הלב והחלו בפעילות גופנית.

20 חולים (48%) הפסיקו את האימון הגופני לאחר כשנה וחצי (קבוצה א') ו-22 חולים (52%) המשיכו את האימון הגופני למשך שלוש שנים (קבוצה ב'). בשתי הקבוצות נבדקו מדדים תפקודיים (כגון מבחני הליכה ומאמץ), לפני תחילת תוכנית האימונים ולאחריה. בנוסף, נערך מעקב אחר שיעור התמותה.

תוצאות המחקר מעידות על שיפור ניכר ומתמשך בתפקודם של החולים שהמשיכו את הפעילות הגופנית למשך שלוש שנים, לעומת עצירת השיפור והמשך ההידרדרות במצבם של החולים שביצעו פעילות גופנית במשך שנה וחצי בלבד. בנוסף, בעוד שבקבוצה א' נפטרו ארבעה חולים מתוך 20 החולים (כולם לאחר הפסקת השיקום), הרי שבקבוצה ב', קבוצת השיקום הממושך, לא נפטרו כלל חולים במהלך שלוש השנים.

מעקב רציף אחר רמות הסוכר, משפר את איזון רמת הסוכר

ילדים המטופלים במכון לאנדוקרינולוגיה וסוכרת במרכז שניידר, השתתפו במחקר בינלאומי בקרב חולי סוכרת נעורים שנערך בשמונה מרכזים רפואיים בשש מדינות – צרפת, שוודיה, איטליה, אנגליה, סלובניה וישראל. במחקר השתתפו 162 חולים בסוכרת נעורים (סוג 1), 81 מהם מבוגרים ו-81 ילדים.

התגלה, כי סוכרתיים שבדקו את רמות הסוכר בעזרת מכשיר חדש המבוסס על טכנולוגיית מעקב רציף שפיתחה חברת מדטרניק מיינרד – הבדק ומציג באופן אוטומטי את רמת הסוכר המעודכנת אחת ל-5 דקות ומשמיע "התרעות

בטיחות" במקרה של חריגה מהטווח התקין – הצליחו להוריד את רמת ההמוגלובין המסוכרר (המוגלובין A1c).

המשתתפים במחקר בדקו את רמות הסוכר שלהם באמצעות מדי סוכר מסורתיים במשך 12 שבועות. הם חולקו לשלוש קבוצות מחקר – סוכרתיים שעקבו אחר רמות הסוכר ברציפות בעזרת הטכנולוגיה החדשה; סוכרתיים שעקבו ברציפות אחר רמות הסוכר במשך שלושה ימים, כל שבועיים, וקבוצת ביקורת אשר בדקה באופן עצמאי ואקראי את רמות הסוכר. החולים טופלו במשאבות אינסולין או בזריקות אינסולין.

בסיום המחקר נמצאה ירידה משמעותית של כאחוז אחד ברמת ההמוגלובין A1c אצל הסוכרתיים שבדקו את רמות הסוכר ברציפות, לעומת ירידה של 0.4% בלבד בקבוצת הביקורת שביצעה בדיקות ספורות ואקראיות. בקרב 26% מהסוכרתיים שבדקו את רמות הסוכר ברציפות חלה ירידה של 2% בערכי המוגלובין A1c לאחר 3 חודשים. מדובר בחולים שסבלו לפני כן מבעיות באיזון רמות הסוכר.

בעיות לב ולחץ דם מתחילות ברחם

לתינוקות שנולדים לאם אשר סבלה מרעלת הריון לפני הלידה, סיכוי גבוה לפתח בהתבגרותם מחלות לב ויתר לחץ דם – כך קובע מחקר שבוצע לאחרונה על ידי צוות האגף לבריאות האישה בבית החולים נהריה.

צוות החוקרים, בראשותה של מנהלת היחידה להריון בסיכון, ד"ר אלה אופיר, אשר כלל את ד"ר גרגורי דורלשטר, ד"ר יעל הירש וד"ר ליאונד גרמן, הוכיח כי לעוברים שנולדים לאם עם רעלת הריון עוד לפני הלידה, ישנה עליה ברמת שומני הדם (ביחוד הכלסטרול מסוג LDL), הומוציסטאין הפוגע בכלי הדם ופיברינוגן המגביר את הקרישיות בדם. ממצא זה, מצטרף לתיאוריה ההולכת ותופסת תאוצה בקרב בכירי המדענים באנגליה ובארצות הברית בשנים האחרונות, הגורסת כי התפתחות מחלות לב וכלי דם ויתר לחץ דם בגיל מבוגר, נגרמת במקרים רבים עקב חשיפה של העובר לתנאים לא אופטימליים בעודו ברחם אימו.

במהלך המחקר הושוו גורמי הסיכון הביוכימיים בדם עוברי מחבל הטבור אצל 36 יולדות עם רעלת הריון, ו-35 יולדות בריאות. פרופ' בורנשטיין, מנהל האגף לבריאות האישה בבית החולים, מציע לבדוק האם רצוי לעקוב אחרי ילודים לאמהות עם רעלת הריון לצורך איתור מוקדם של יתר לחץ דם, מחלות כלי דם ולב.

המחקר פורסם בהרחבה בכתב העת הגינקולוגי "אקטה אובסטרטריקה וגינקולוגיה".

השפעת חוסם תעלות סידן Lercanidipine על מדדי דלקת סיסטמית בלתי זיהומית בחולים הלוקים ביתר לחץ דם ראשוני

רויטל שורץ-סבירסקי, ד"ר שפרה סלע, גלינה שפיר ורגינה קלמפף (מעבדות המחקר ע"ש אלישר), ד"ר ריימונד פרח (מחלקה פנימית ו'), ד"ר תמרה סניטקובסקי (המעבדה הביוכימית הקלינית) ופרופ' בתיה קריסטל (המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם) מבית החולים לגליל המערבי נהריה, ניסו להעריך השפעות חדשות של טיפול ב-Lercanidipine על תהליכי דלקת כרונית הקשורה בניוטרופילים וסיסטמית ועל תנגודת לאינסולין בחולים הלוקים ביתר לחץ דם ראשוני.

חמישה עשר חולים בטווח גילאים 25-65 שנים, מתוכם 12 גברים ושלוש נשים,

לשיקום הלב במרכז הרפואי "שיבא". במחקרים אלה ניסו החוקרים לעמוד על הקשר בין הסתיידויות של מסתמי הלב לבין מספר ביטויים טרשתיים מוכרים. הממצאים הראו כי בקרב חולים עם הסתיידויות של המסתמים יש שכחות גבוהה יותר בצורה מובהקת של רבדים טרשתיים באבי העורקים, כפי שמודגם על ידי בדיקת אקוקרדיוגרפיה דרך הוושט. בנוסף, נמצא קשר ישיר בין עובי ההסתיידויות במסתמי הלב לבין גודל הרבדים באבי העורקים.

עוד נבדק הקשר בין הסתיידויות במסתמי הלב לבין הצריחות בעורקים הכליליים של הלב ונמצא, כי בחולים שעברו צנתור לב יש קשר ישיר בין נוכחות אותן הסתיידויות לבין נוכחות מחלה חסימתית בעורקים הכליליים של הלב. יתרה מכך, נמצא כי ככל שההסתיידויות של מסתמי הלב היו עבות יותר, מספר הכלים הפגועים המספקים דם לשריר הלב היו רבים יותר והחסימות של העורקים היו קשות יותר.

במחקרים נוספים, נמצא אותו קשר ישיר בין נוכחות ההסתיידויות וחומרתן לבין נוכחות המחלה הטרשתית בעורקים המספקים דם למוח. ממצא זה יכול להסביר את השכיחות הגבוהה של אירועים מוחיים בחולים עם הסתיידויות במסתמי הלב.

במחקר נוסף, שנערך בנושא בשיתוף עם מחלקת כלי הדם ב"בילינסון", נמצא אותו הקשר גם עם מחלות כלי-דם של הרגליים. כן נערכו מספר מחקרים אימונולוגיים ונמצאה התאמה בין נוכחות של נוגדים, הידועים כגורמים לטרשת עורקים, לנוכחות הסתיידויות של מסתמי הלב.

הממצאים נבדקו יחד עם פרופ' יוסף שמש מהמרכז הרפואי שיבא על-ידי שימוש במכשיר SPIRAL CT של הלב. התוצאות שהתקבלו, מחזקות את הנתונים שהתקבלו על-ידי מכשיר האקוקרדיוגרפיה של הלב.

ערכה ללימוד עצמי של קביעת מינון לתרופה קומדין

ערכה ייחודית המלמדת את המטופלים בתרופה לדילול דם קומדין כיצד לקבוע בעצמם את מינון התרופה, פותחה במרכז לאיכות ובטיחות קלינית במרכז הרפואי הדסה. הערכה ניתנת למטופלים עם שחרור מבית החולים, לאחר שעברו הדרכה על ידי אחות כיצד לעקוב אחר רמת דילול הדם שלהם, ובהתאם לכך לקבוע את המינון הנכון של התרופה שעליהם ליתול.

מחקרים וניסויים שנערכו במקומות שונים וגם בהדסה, הראו שהעלאת רמת הידע והמודעות של המטופלים, ומתן הדרכה מתאימה לשימוש בתרופה, תורמים רבות לשמירה על האיזון במערכת הקרישה, ולהקטנת הסיכויים העלולים לנבוע מנטילה לא מבוקרת של התרופה, עד כדי הכפלה של מספר המטופלים המאוזנים.

הערכה כוללת: חוברת על קומדין ב-4 שפות: עברית, ערבית, רוסית או אנגלית; סרגל מיוחד לסיוע במציאת המינון הנכון בהתאם לבדיקת הדם האחרונה; תוכנה פשוטה לסיוע בחישוב המינון האופטימלי של התרופה ומאמרים עבור רופא המשפחה בנושא ניטור עצמי של לקיחת תרופות לדילול הדם דרך הפה. הערכה פותחה כתזזה לקבלת תואר ד"ר ברפואה של ד"ר חנן גולדברג, בוגר ביה"ס לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, בהדרכתו של פרופ' מאיר ברזיס, מנהל המרכז לאיכות ובטיחות קלינית ויו"ר הועדה לאיכות קלינית ומניעת טעויות בהדסה.

הערכות נמסרות למטופלים עם שחרורם, לאחר שתודרכו ע"י אחות, רופא או רוקחת קלינית במחלקה ומילאו שאלון על רמת הבנתם את נושא הניטור.

הלוקים ביתר לחץ דם קל עד בינוני, טופלו ב-Lercanidipine. דלקת שלא על רקע זיהומי (low-grade inflammation) בוטאה במספרי PMNLs ואחוזי אפופטוזיס של PMNLs, על ידי רמות פיברינוגן בפלסמה, רמות C-reactive protein (CRP) ואלבומין בסרום. ערכי אינסולין בצום שיקפו את התנגדות לאינסולין בדמם של החולים. כל הערכים שנמדדו הושוו לקבוצה של תורמים בריאים תואמי גיל ומגדר.

תוצאות: נמצא מתאם חיובי בין מספרי ה-PMNLs, ערכי פיברינוגן בפלסמה וערכי אינסולין בסרום של כל המשתתפים במחקר - בריאים, חולים הלוקים ביתר לחץ דם לפני טיפול ואלו המטופלים במשך חודשיים - ובין ערכי לחץ הדם. טיפול של חודשיים ב-Lercanidipine, בנוסף להורדה משמעותית של ערכי לחץ דם, הוריד משמעותית את מספרי ה-PMNL, את אחוז האפופטוזיס של PMNLs, את רמות ה-CRP והאינסולין בסרום, בד בבד עם עליה משמעותית בערכי האלבומין שבסרום.

מכאן מניחים החוקרים, שלחוסם הסיידן Lercanidipine תכונות נוגדות דלקת ומורידות תנגודת לאינסולין, בנוסף לתכונותיו כמווריד לחץ דם. תכונה נלווית זו יכולה להיות בעלת חשיבות וערך מוסף בטיפול ממושך וכוונו בחולים עם יתר לחץ דם.

הגנה על שני עורקים במהלך צנתור

ד"ר מיכאל פליך, מנהל יחידת קרדיולוגיה התערבותית, וצוות יחידת הצנתורים במרכז הרפואי זיו בצפת, השיגו פריצת דרך, בפיתרון בעיה בצנתור כלי דם מתפצלים. הטכניקה הייחודית שפיתחו, מאפשרת לקרדיולוג להגן בו זמנית על שני עורקים, בעת פתיחת חסימה בעורקים כלייתיים מתפצלים, על ידי שימוש בשני protector device - שפיתחה חברת Johnson & Johnson. התהליך התקיים במהלך צנתור אחד רציף. ה- protector device הוא מעין מטריה שחופתה מחוררת ומטרתה לאפשר את זרימת הדם ובה בעת לסנן מהדם את חלקיקי הפלאק וחלקיקי קריש הדם שהתפזרו כתוצאה מפעולת ההרחבה.

בדרך כלל במקרים בהם קיימת התפצלות של כלי דם כלייתיים והיה צורך בהרחבת העורק על ידי צנתור, השתמשו ב- protector device אחד בלבד וכך, היה עורק אחד נשאר חשוף לשאריות הפלאק או קרישי הדם, דבר שעלול לגרום להתקדמות החלקיקים לכלי הדם הקטנים, היצרות עורקים קטנים ולאי ספיקת כליה והחמרה במצבו של המטופל. בטכניקה החדשה, שפותחה כדי להגן על שני העורקים בו זמנית, ניתן להתגבר על בעיה קשה זו במהלך צנתור.

קשר ישיר בין הסתיידויות של מסתמי הלב, ומחלה טרשתית

בשורת מחקרים שנערכו בשנים האחרונות, נמצא קשר בין הסתיידויות של מסתמי הלב לבין מחלות טרשתיות - ככל שההסתיידויות במסתמי הלב קשות יותר, כך גם המחלה הטרשתית קשה יותר. משמעות הדבר היא, שבמצעות בדיקה פשוטה של מסתמי הלב ניתן לגלות הימצאות או אי הימצאות סיכון לפתח מחלה טרשתית בכלי-הדם.

על מנת לבחון את התיאוריה, לפיה ההסתיידויות של מסתמי הלב הן אמנם תהליך טרשתי, ערך בשנים האחרונות פרופ' יהודה אדלר, אחראי שיקום הלב בשיבא, מזכ"ל החוג לשיקום הלב ורופא מחוז שפלה בקופת חולים לאומית, סדרה ארוכה של מחקרים קליניים, יחד עם פרופ' אליק שיגא, מנהל יחידת האקו במרכז הרפואי "בילינסון", ובהמשך עם פרופ' אהוד שוומנטל, מנהל המכון

איזון סוכרת באשפוז-

תמונת מצב והנחיות קליניות

פרופ' מיכה רפפורט

ההתמודדות עם מחלת הסוכרת קשה, ארוכה ומתסכלת. במישור הציבורי, שכיחות הסוכרת עולה בצורה מדאיגה – הן בארצות המפותחות בהן נהוג סגנון חיים מערבי, והן בארצות מתפתחות. במישור האיש, חלק ניכר מחולי הסוכרת ואולי אף רובם, אינם מגיעים ליעדים הטיפוליים הרצויים באיזון הסוכר ואיזון המחלות הנלוות לסוכרת, קרי השמנה, יתר לחץ דם ויתר שומני הדם. יתרה מכך, מעקב ארוך טווח מלמד כי רמות הסוכר נוטות לעלות עם השנים בחולי סוכרת ללא קשר לסוג הטיפול אותו הם מקבלים. המסקנה המתבקשת היא לא "הרמת ידיים" נוכח הקשיים אלא להיפך, שימוש מושכל ויעיל יותר באמצעים הטיפוליים הזמינים אשר בידון, כדי לשפר את הטיפול בחולי הסוכרת ולהפחית את התחלואה שלהם.

סקירה זו, מוקדשת, לכן, לשאלת איזון הסוכרת של החולה המאושפז. שאלה זו חשיבותה רבה, משום שחולי הסוכרת המאושפזים נחשבים כקבוצת החולים הקשה ביותר במחלקות האשפוז הכלליות והייחודיות ומאופיינים ע"י תחלואה ותמותה מוגברות בהשוואה למאושפזים ללא סוכרת. עד לאחרונה, לא היו בנמצא הסכמות באשר לצורך ומידת האיזון הרצוי של רמות הסוכר בזמן אשפוז. בשנים האחרונות הופיעו מספר מאמרים חשובים בעיתונות בין לאומית מובילה, שהראו כי איזון סוכרת בזמן אשפוז קצר טווח של ימים ספורים יכול, ואכן משפר בצורה משמעותית, את התחלואה והתמותה של חולים הנמצאים ביחידות לטיפול נמרץ. בעקבות תוצאות מעודדות אלו, הלכה והתבססה בשנים האחרונות גישה רפואית השונה מהמקובל עד כה, כולל ניירות עמדה חשובים בין לאומיים, המעודדת איזון הדוק של רמות סוכר באשפוז. יחד עם זאת חשוב להדגיש, כי הנתונים התומכים באיזון סוכר הדוק באשפוז, רובם ככולם ביחידות לטיפול נמרץ ואין כיום עדיין מידע מבוסס נתונים המוכיח כי גישה זו מיטיבה גם עם החולים המאושפזים במחלקות האשפוז הכלליות. שאלת ישימות ויעילות של איזון הסוכרת של החולים המאושפזים במחלקה הפנימית או הניתוחית הכללית נשארת עדיין פתוחה, ומחכה לתוצאות מחקרים נוספים.

רקע

חלק ניכר מהחולים המאושפזים בכל רגע נתון במחלקות הפנימיות והכירורגיות של בתי החולים, לוקים בסוכרת. האחוז המדויק של חולים עם סוכרת בקרב המאושפזים אינו ידוע ונע בין 10% ללמעלה מ-30%. קרוב לוודאי שהשכיחות האמיתית של סוכרת בקרב המאושפזים גבוהה אף יותר, בהתחשב בכך שחלק ניכר מהם אינם מאובחנים או מדווחים כחולי סוכרת בעת שחרורם. החולים הסוכרתיים המאושפזים, מהווים את קבוצת החולים הקשים והמורכבים במחלקות הפנימיות והכירורגיות, ומאכלסים את היחידות לטיפול נמרץ לבבי, נשימתי, יחידות דיאליזה ומחלקות לניתוחי לב, שם מספרם היחסי גבוה יותר בהשוואה לכל קבוצת חולים אחרת. במקרים רבים איזון הסוכרת של חולים אלו לקוי בבואם, בשהותם ובצאתם מאשפוז. חלק מהחולים מאובחנים לראשונה כחולי

בשנת 2004 חברו יחד פרופ' מיכה רפפורט מבית חולים אסף הרופא, ד"ר אילנה הרמן מבית חולים סורוקה ופרופ' איתמר רז מבית חולים הדסה ירושלים, שלושתם פנימאים העוסקים בסוכרת, כדי להפיק קווי הנחייה ונייר עמדה משותף לחברה הישראלית לרפואה פנימית ולאגודה הישראלית לסוכרת, בנושא שהופץ לכלל הרופאים הפנימאים בישראל. הסקירה הנוכחית מתבססת על נייר עמדה זה, ומעדכנת אותו



סוכרת רק בזמן אשפוזם וחלק אחר נחשף לראשונה לרפואת סוכרת עדכנית רק בזמן אשפוז.

עד לאחרונה לא היה בנמצא נייר עמדה מוסכם מטעם גוף מקצועי בר-סמך, הקובע מדיניות והנחיות באשר לצורך באיזון ומידת האיזון הרצוי של רמות הסוכר אצל חולי סוכרת באשפוז, בין אם מדובר בחולים ידועים ובין אם מדובר בחולים שמחלתם נתגלתה בזמן האשפוז. בשנים האחרונות ראו אור שני ניירות עמדה חשובים: האחד, שפורסם כבר בחודש דצמבר 2003 מטעם האיגוד האמריקאי של אנדוקרינולוגים קליניים (1) וזכה לעדכון נוסף בשנת 2006 והשני, סקירה מקיפה מטעם "הוועדה האמריקאית לסוכרת בבתי חולים" (2). ניירות עמדה אלו סוקרים בצורה מקיפה את הספרות העדכנית בנושא ומכילים לראשונה הנחיות ברורות בנושא חשוב זה.

סקירה זו, בנושא האיזון של חולה הסוכרת באשפוז היא פרי שיתוף פעולה בין האגודה הישראלית לסוכרת והחברה הישראלית לרפואה פנימית ומסתמכת על ניירות העמדה הבין לאומיים שהוזכרו, על ספרי רפואה כלליים וייחודים לסוכרת ועל ניסיון קליני רב שנים. עקב קוצר היריעה מתמקדת הסקירה באיזון סוכרת ע"י תרופות בחולים בוגרים ולא כוללת התייחסות לאיזון סוכרת בילדים או בנשים הרות. כמו כן, לא נכללת התייחסות לפן התזונתי או הסייעודי של ניהול חולה הסוכרת המאושפז.

כדי להציג את הנושא הסבוך הזה בצורה הבהירה ביותר נשאלו ונענו השאלות הבאות:

האם סוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה או בתמותה יתר באשפוז?

ספרות רפואית עשירה מראה באופן חוזר ונשנה שרמות סוכר גבוהות, בין אם בחולי סוכרת ידועים ובין אם בחולים שמחלתם אובחנה לראשונה בזמן אשפוז, כרוכה בעליה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה בזמן האשפוז. נתונים אלו נכונים במגוון של מחלות ומחלקות אשפוז. במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות התמותה עולה פי 2.7 בחולי סוכרת ידועים ומגיעה עד פי 18 בחולים עם סוכרת שלא אובחנה קודם לכן. מהלך האשפוז בחולי הסוכרת במחלקות הפנימיות והכירורגיות ארוך, מורכב ומצריך אשפוז ביחידות לטיפול נמרץ יותר מאשר חולים ללא סוכרת. תמונה דומה, קרי עליה משמעותית בתמותה ותחלואה, נצפתה במחלקות לטיפול נמרץ למיניהן, יחידות לטיפול באוטם בשריר הלב, מחלקות לניתוחי לב, ובחולים עם אירוע מוחי חריף, אוטם או דימום. נמצא קשר ישיר בין רמות הסוכר והעליה בתחלואה והתמותה המתחילה להופיע ברמות סוכר החורגות אך במעט מהסף האבחנתי העליון < 126 מ"מ/בצום.

עיקר העליה בתחלואה והתמותה בחולי הסוכרת המאושפזים נגרם עקב מחלות קרדיווסקולריות וזיהומיות, אם כי קיימת עליה במגוון מחלות חריפות אחרות כמו פגיעה עצבית ואי ספיקה כליתית חריפה. נתונים אלו מצביעים על כך שסוכרת בכלל, וסוכרת לא מאוזנת שנתגלתה לראשונה בזמן אשפוז עקב מחלה חריפה בפרט, כרוכות בתחלואה ותמותה מוגברות באשפוז. יחד עם זאת חשוב לציין, כי אין בתצפיות אלו כדי לקבוע קשר סיבתי בין רמות סוכר מוגברות וחומרת מחלתם של חולי הסוכרת המאושפזים.

כיצד היפרגליקמיה מחמירה תחלואה?

מחקרים מרובים, חלקם במודלים ניסויים בחיות ותבריות רקמה וחלקם תצפיות בבני אדם בריאים וחולי סוכרת, מראים כי רמות סוכר מוגברות יכולות בפרק זמן קצר, הנמדד בשעות וימים, לגרום לעליה בתחלואה ובתמותה במספר מנגנונים. היפרגליקמיה בנוכחות חוסר מלא או יחסי באינסולין גורמת למעבר ממטבוליזם גליקוליטי לפרוק שומן וכתוצאה מכך לעליה ברמות חומצה לקטית, קטונים וחשוב מכל חומצות שומן חופשיות (FFA). העקה החימצונית מתגברת עקב עליה בכמות הרדיקלים החופשיים יחד עם עליה בגורמי שעתוק ומתווכי צמיחה למיניהם ונזק מתגבר לתאי האנדוטל ותאי שריר הלב. בסופו של תהליך מופיעה עליה בנזק רקמתי בין אם איסכמי או דלקתי, עליה במוות תאי מתוכנן (אפופטוזיס) וקושי בהחלמת הרקמה הפגועה. במקביל לפגיעה בשריר ודופן כלי הדם, ניזוקה המערכת החיסונית עקב פגיעה תפקודית בתאי הדם הלבנים נאוטרופילים ולימפוציטים, הבאה לידי ביטוי בפגוציטוזיס וכמוטקסיס מופחתות וירידה בפעילות נוגדנים ומערכת המשלים, הגורמים להחמרה בסיבוכים זיהומיים. חשוב לציין, שמתן אינסולין יכול למתן ואף למנוע נזקים אלו. השפעתו המיטיבה של אינסולין מתווכת בחלקה ע"י הפחת ברמות סוכר ובחלקה קרוב לודאי ע"י מנגנון שאינו תלוי סוכר.

האם איזון סוכרת טוב יותר משפר תחלואה/תמותה באשפוז?

שאלה זו, ללא ספק, היא השאלה המרכזית הנשאלת באשר לאיזון סוכרת בחולים המאושפזים. מספר עבודות שפורסמו בשנים האחרונות בעיתונות רפואית יוקרתית, מראות כי איזון טוב יותר של רמות סוכר בחולה המאושפז גורם לירידה משמעותית ביותר בתחלואה ותמותה תוך אשפוז, ואף משפר את מהלך מחלתם של חולים אלו לאחר שחרורם. עבודות אלו, רובן ככולן נעשו ביחידות לטיפול נמרץ כירורגי או

לבבי, או לאחר ניתוח לב פתוח. מחקר שפורסם בשנת 2001 בעיתון *New England Journal of Medicine* (3) הראה כי איזון סוכר אינטנסיבי ע"י מתן אינסולין תוך ורידי לחולים היפרגליקמים שאושפזו ביחידה לטיפול נמרץ כירורגי, הביא לשיפור משמעותי של 40% עד 30% בתמותה בזמן שהותם ביחידה לטיפול נמרץ ובבית החולים בהתאמה, בהשוואה לחולים שאיזון הסוכר שלהם היה פחות מיטבי. ערך הסוכר הממוצע של החולים שאוזנו היטב היה 103 מ"מ/ג, בהשוואה ל- 153 מ"מ/ג בחולים שלא אוזנו בצורה מיטבית. מחקר נוסף שהראה תוצאות דומות הוא מחקר ה-DIGAMI (4). מחקר זה, שנערך בחולי סוכרת עם אוטם חריף בשריר הלב, הראה שאיזון סוכר מיטבי ע"י מתן תוך ורידי של אינסולין באשפוז ומתן אינסולין תת עורי במשך שלושה חודשים לאחר מכן, הביא לירידה יחסית של כ- 30% בתמותה באשפוז ובמשך למעלה משלוש שנים לאחר מכן. ערך הסוכר הממוצע בקבוצת החולים שאוזנה בצורה מיטבית היה 170 מ"מ/ג, בהשוואה לערך של 210 מ"מ/ג בקבוצת הטיפול המקובל והתוצאות הטובות ביותר נצפו באותם חולים שלא טופלו באינסולין קודם לאשפוזם. סדרת מחקרים נוספת (5) שבוצעה החל משנת 1999 במחלקות ניתוחי לב פתוח, הראתה כי מתן אינסולין תת עורי או בעירוי תוך ורידי לחולים לאחר ניתוח מעקפים, הפחית בצורה משמעותית את זיהומי הפצע הניתוחי ואת התמותה שלאחר ניתוח. רמת הסוכר המיטבית בחולים אלו הייתה נמוכה מ- 150 מ"מ/ג. המחקר היוקרתי העדכני ביותר העוסק בנושא, פורסם אף הוא בתחילת שנת 2006 בעיתון *New England Journal of Medicine* (6) על ידי אותה קבוצה בלגית שפרסמה את מאמרה הראשון בשנת 2001. עבודה זו הראתה יתרון לאיזון סוכר הדוק בתחלואה ובתמותה גם אצל קבוצת חולים אשר שהתה בטיפול נמרץ כללי. מחקרים אלו ואחרים, מדגישים את הצורך להגיע לאיזון מיטבי של רמות סוכר בחולה הסוכרת המאושפז. יחד עם זאת, חשוב להדגיש כי מחקרים אלו, חשובים ככל שיהיו, כללו מספר מועט יחסית של חולים, בוצעו בתת קבוצות ייחודיות של מאושפזים, בדרך כלל בטיפול נמרץ, ולא זכו עדיין לאישוש על ידי מחקרים חוזרים. יתרה מכך, לא קיימים מחקרים דומים שבוצעו במחלקות הפנימיות והכירורגיות הכלליות.

לסיכום: מצד אחד, לא ניתן להתעלם מהנתונים התומכים באיזון סוכרת מיטבי באשפוז ומצד שני, נתונים אלו אינם בהכרח גורפים או ישימים לכלל חולי הסוכרת המאושפזים במחלקות הפנימיות והכירורגיות. במחלקה הפנימית והכירורגית הכללית קיים קושי יחסי לניטור הדוק של רמות הסוכר

בהשוואה ליחידות לטיפול נמרץ. יתרה מכך, איזון סוכרת הדוק על אחת כמה וכמה בחולה הסוכרתי המורכב המאושפז, אינו נטול סיכונים ובמיוחד תת סוכר הדם. המסקנה המתבקשת היא שיש לאזן את החולה הסוכרתי המאושפז בצורה מיטבית ככל הניתן ליישום בהתאם לתנאי האשפוז והניטור, תוך הקפדה מרבית על מניעת תת סוכר הדם.

מהם ערכי הסוכר המומלצים ואצל מי מהחולים?

ההמלצה המקובלת המתבססת על ערכי המטרה של סוכר המדוזחים בספרות הרפואית, היא לנסות לשמור את ערכי הסוכר הממוצעים של חולה הסוכרתי המאושפז בטווח שבין 110 מג% בצום ועד ערך מקסימלי של 180 מג% לאחר ארוחת. חשוב להדגיש, כי איזון הסוכר של החולה במחלקות האשפוז הכלליות מהווה פשרה בין הרצוי למצוי. ברור שאין ערך סוכר אחד המתאים או הניתן ליישום לגבי כלל החולים. ערך הסוכר המומלץ, מן הראוי שיהיה בתחום האסימפטומטי, קרי ללא שיגורם הסתמנות הנובעת מתת או יתר סוכר הדם, בר יישום בתנאי האשפוז של אותו חולה, מותאם למאפייני המחלה האישיים של כל חולה ונמוך ככל האפשר בהתחשב במגבלות האמורות.

מהי שיטת האיזון המומלצת?

חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים, מטופלים על ידי תרופות היפוגליקמיות פומיות. אין בספרות מחקרים משמעותיים שבדקו את הקשר בין איזון סוכרת באשפוז על ידי תרופות אלו ותוצאות האשפוז במונחים של תחלואה ותמותה. חשוב לזכור, כי חלק ניכר מהחולים המגיעים לאשפוז ומטופלים על ידי טיפול פומי, אינם מאוזנים כראוי עוד קודם לאשפוזם עקב סיבות רבות, ביניהן אי התאמה של תרופות אלו למצבם. יתרה מכך, השימוש בתרופות הגורמות לשחרור אינסולין לא מבוקר מהלבלב כמו סולפונילאוריאה או מטיגלינידים בזמן אשפוז עם מחלה חריפה, אינו מומלץ עקב מספר מאפיינים המגבילים את השימוש בהם וחושפים את החולה המטופל לסכנת תת סוכר הדם, כגון: זמן תגובה איטי, משך פעולה ארוך ותזונה לקויה או לא סדירה. השימוש בתרופות אחרות כמו מטפורמין או גליטזונים, מוגבל עקב הוראות נגד יחסיות או מוחלטות כמו אי ספיקת לב או אי ספיקת כליות, השכיחות בחולה הסוכרתי המאושפז. הכלי הטיפולי היחיד המאפשר גמישות, עוצמה ומהירות הנחוצים לאיזון חולה הסוכרתי באשפוז, הוא אינסולין. חשוב להדגיש, שכל העבודות שהראו כי איזון מיטבי של סוכרת באשפוז משפר את התחלואה והתמותה של חולי סוכרת עשו שימוש

באינסולין בצורות מתן שונות. בהקשר זה חשוב לציין עבודה שבוצעה לאחרונה ועדיין לא פורסמה ע"י ד"ר אנדראס בוקס, ממחלקה פנימית ג' בבית החולים אסף הרופא. בעבודה זו אוזנו בצורה הדוקה כ-80 חולים במחלקה פנימית במשך אשפוז ממוצע של 4 ימים, על ידי טיפול רב זריקות באינסולין, ללא שנגרמו אצלם אירועים חריגים של היפוגליקמיה. מסקנת העבודה היא שאיזון הדוק של רמות סוכר במחלקה הפנימית הוא ישים וגם יעיל. סקירה זו אינה יכולה, מטבע הדברים, להכיל הנחיות פרטיות לגבי אופן ושיטת האיזון על ידי אינסולין באשפוז והקרא מופנה לסקירות רחבות היקף בנושא (2). הטיפול באינסולין מומלץ במיוחד אצל החולה המורכב, הדינמי והקשה, בין אם הוא נמצא במחלקה לטיפול נמרץ או במחלקת אשפוז כללית, בחולה התלוי באינסולין, החולה שאינו מאוזן, החולה המאופיין על ידי תנודות קיצוניות ברמות סוכר, החולה לקראת ואחרי ניתוח והחולה המטופל בלוקוקורטיקוסטואידים. היבטים מעשים כללים של איזון ע"י אינסולין באשפוז, כוללים:

1. הימנעות משימוש בסרגל איזון קשיח (Sliding Scale) – שיטה, שתדומתה לאיזון לא הוכחה ועשויה להיות מסוכנת לחולה.
2. הקפדה על משמעת תזונתית וטיפולית – סדר יום קבוע
3. הימנעות ככל הניתן מאיזון סוכר לילי, הגורם לתת סוכר הדם.
4. הקפדה על מתן טיפול, גם אם ערך הסוכר הנמדד לפני המתן תקין או נמוך בהיעדר הסתמנות קלינית של תת סוכר הדם.
5. מתן טיפול על סמך זיהוי דפוס של ערכי סוכר במשך היממה ולא בדיקות מזדמנות.
6. הימנעות מתת מינון תוך ניטור צמוד.
7. חשוב מכל – התאמה אישית של תוכנית הטיפול למאפיינים של כל חולה.

הנחיות טיפוליות לאחר השחרור – האם הן מוצדקות?

סוכרת היא מחלה כרונית רבת שנים וניהולה נעשה מחוץ לבית החולים, על ידי רופאים ראשוניים ועל ידי מרפאות סוכרת רב תחומיות ייחודיות. איזון הסוכרת נוטה להשתבש בחלק ניכר מהחולים בזמן האשפוז עקב מחלתם החריפה, השינוי בתזונה והפעילות הגופנית וסדר היום השונה. יחד עם זאת, חלק ניכר מחולי הסוכרת אינם מאוזנים בבואם ובצאתם מאשפוז, אינם מאובחנים כחולי סוכרת בקהילה, אינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאת סוכרת או מטופלים בטיפול מוטעה או לא מספק. השהות במחלקת אשפוז היא עבור חלקם המפגש הראשון עם רפואת סוכרת עדכנית. מכאן נובע, שלמחלקה הפנימית יש

תפקיד חשוב ביותר באבחנה, קביעת טיפול ראשוני והנחיות באותם חולי סוכרת, שאינם נמצאים במעקב מסודר של מרפאות סוכרת בקהילה.

מה הגישה המומלצת לגבי החולה הפרה-סוכרתי?

חולים רבים עם קדם סוכרת מאושפזים בעיקר במחלקות הפנימיות. חולים אלו מאופיינים על ידי רמות סוכר בצום הגבוהות מ-100 מג% או רמות לאחר העמסת סוכר בטווח שבין 140-200 מג%. חולים הלוקים ביתר שומני הדם, משקל עודף ובעיקר השמנה מרכזית, יתר לחץ דם או מחלות קרדיו-וסקולריות כמו תסמונת תעוקתית או אירוע מוחי, או בעלי רקע משפחתי של סוכרת מוגדרים גם הם כקדם-סוכרתי. קבוצת חולים זו, הגדולה לאין ערוך מחולי הסוכרת המאובחנים, נמצאת בסיכון יתר משמעותי לתחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית. טיפול מנע בגורמי הסיכון אצל חולים אלו, בין אם על ידי שינוי בהרגלי חיים ובין אם על ידי תרופות, מכחיית במידה משמעותית את התחלואה והתמותה ואת הופעת הסוכרת אצלם. מכיוון שבדומה לחולי סוכרת, החולה עם קדם סוכרת אינו מאובחן פעמים רבות בהיותו בקהילה, תפקיד המחלקות הפנימיות הוא לאבחן ולהנחות טיפול בחולים אלו.

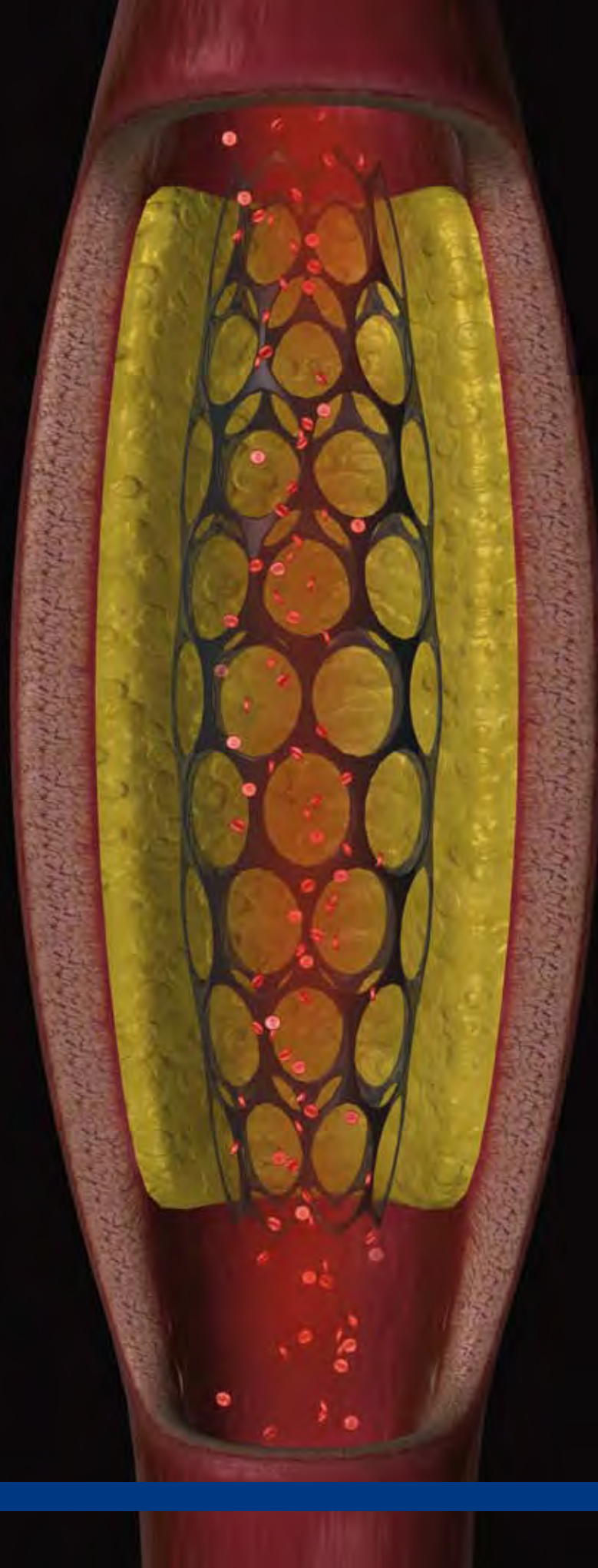
סיכום ומסקנות

- חלק ניכר מחולי הסוכרת המאושפזים אינו מאוזן.
- קיימות עדויות משמעותיות לכך שסוכרת לא מאוזנת כרוכה בתחלואה ובתמותה מוגברות בזמן אשפוז, ואיזון סוכרת טוב יותר בחלק מהחולים יכול לשפר תחלואה ותמותה.
- אין נתונים גורפים, חד משמעיים או ישימים לכלל החולים המאושפזים.
- יש צורך במחקרים נוספים לבדיקת הקשר בין איזון סוכרת לתחלואה/תמותה בחולה הסוכרתי המאושפז.
- עד ביצוע מחקרים נוספים, איזון מיטבי של רמות הסוכר מומלץ במידת האפשר בכל חולי הסוכרת באשפוז, בהתחשב במאפיינים האישיים של כל חולה.
- אינסולין הוא הטיפול המועדף באיזון סוכר באשפוז.
- למחלקה הפנימית יש תפקיד חשוב ביותר בחינוך רפואי של חולים וצוות רפואי, כדי לשפר את איזון הסוכרת בחולה המאושפז והחולה בקהילה.

פרופ' מיכה רפופרט, מנהל מחלקה פנימית ג',
השרות לסוכרת, יו"ר החטיבה הפנימית, מרכז
רפואי אסף הרופא
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

שני צעדים קדימה, צעד אחד אחורה

עדכונים בתחום הטיפול
בתומכנים בעורקים הכליליים



הטיפול היעיל בטרשת העורקים הכליליים על ידי תומכנים (Stents) שהוחל בשלהי שנות ה-80, כבש מאז חלק חשוב ונכבד ב- Non Operative Revascularisation של העורקים הנ"ל ונמצא כעת בנקודת מפנה. אפשר להגדיר את מצבו הנוכחי כהתקדמות ברורה של שני צעדים קדימה וצעד אחד לאחור

ד"ר אהוד גרנדר

תומכנים היונם למעשה מבנה רשתי - סלילי העשוי לרוב מתכת. מבנה זה משמש כשלד תומך לעורק הכלילי המוצר והחולה והוא מושתל בעורק זה לאחר הרחבתו המלעורית. השתלת התומכן נועדה למנוע את קריסתו של העורק לאחר הטיפול. התומכנים שהוכנסו לשימוש בקרדיולוגיה ההתערבותית נתנו אמנם תשובה מיידית טובה לסיבוכים הקשים והמיידים אולם די מהר התברר כי טיפול זה אינו אמצעי טיפולי מספיק יעיל למניעת הסיבוכים המאוחר והעקשני הקרוי Restenosis, שביטוי העיקרי הוא היצרות מחדש של חלל העורק. סיבוכ זה נגרם בעיקר על ידי נדידתם של סיבי השריר החלק משכבת ה-Media של העורק והתרבותם הבלתי מבוקרת במעין תהליך גידולי, לתוך חלל העורק, הגורם, בסופו של דבר, להיצרות מחדש או לחסימה מוחלטת של חלל העורק הכלילי שנפתח זה מכבר. ניסיונות מרובים להפחית, להאיט או למנוע תופעה זו על ידי שינויים במבנה התומכן הכלילי עצמו, כגון הפחתת עובי מבנה שלד התומכן או ציפוי השלד בחומרים שונים ותרופות מונעי קרישה או דלקת, נמצאו עד כה בעלי יעילות חלקית בלבד. לפני מספר שנים, נראה היה כי הושגה פריצת הדרך המיוחלת למניעת ה-Restenosis העקשני על ידי הכנסתם לשימוש של תומכנים חדשים מצופי תרופות הטבועות לרוב בפולימר אשר עוטף את פיגומי שלד המתכת של התומכן. תרופות אלה, בבואן במגע עם דופן העורק יופרשו לתוכו ויעכבו את תהליך שגשוג תאי השריר הבלתי מבוקר הגורם להיצרות חלל העורק הטרשת החולה. לבד מחריקות צורות בתחילת הדרך, ניתן היה להיווכח כי קיים למעשה אמצעי חדש ומשופר הקרוי התומכן התרופתי - D.E.S (Drug Eluted Stent), אשר מפחית בצורה משמעותית ביותר את שיעור ה-Restenosis מ-20%-30% ויותר, ל-10% וכחות. הטיפול בתומכן מצופה התרופות (D.E.S) פרץ את הדרך, הוריד את הסיבוכים המוקדמים והמאוחרים

וכמו כן הוריד בצורה משמעותית ביותר את אחוז ניתוחי המעקפים. השתלת תומכן מצופה תרופות הפכה להיות הפרוצדורה המועדפת בין משתילי התומכנים ושיעור השתלת תומכנים אלו הגיע בארצות מסוימות, כמו ארה"ב, לנתח שוק של-90% ויותר מכלל אחוז השתלות התומכנים.

התומכנים מצופי התרופות (D.E.S)

בקבוצה זו נכללים כיום מספר מוגבל של תומכנים מצופי תרופות. קיימים כיום הבדלים בין הסוגים השונים המוצעים לטיפול וההבדלים יהיו בולטים יותר בעתיד. הבדלים אלו משמעותיים ונשפיעים על בחירת התומכן. התומכן הראשון שהוכנס לשימוש קליני היה ה-Cypher, תומכן זה היה מבוסס על התרופה האנטימיטוטית הצטוטקסית החלשה רפמציין, הטבועה בפולימר היעיל שלו. השלד הבסיסי שלו הוא התומכן המתכתי (Velocity), תומכן, שהינו בעל עבירות (Trackability) ביונית עם גודל תא תומכני קטן יחסית. הוא הוכנס לשימוש לאחר מחקר אינטנסיבי מוצלח בקבוצות חולים גדולות לאורך זמן. לאחרונה, צופה תומכן זה בחומר סיכוכי, חומרי המוריד את רמת החיכוך שלו עם הדופן הפנימי של העורק, וזאת על מנת לקבל רמת עבירות מוגברת. הפיתוח החדש נקרא Cypher Select⁺.

התומכן נושא התרופות השני, לפי הסדר הכרונולוגי שהוכנס לשימוש קליני נרחב, היה ה-Taxus, גם הוא אושר לשימוש בעקבות עבודות רב מרכזיות מוצלחות במספר חולים רב. ה-Taxus מצופה בפקליטקסול, שהינה בעלת אפקט אגרסיבי יותר הבא לידי ביטוי, אולי ניכר מיד, במיוחד באזורים בהם התומכנים חופפים אחד את השני. בהשוואה לתומכן ה-Cypher רמת העבירות של ה-Taxus גבוהה והוא נחשב לאחד התומכנים העבירים ביותר. יעילותו בחולי סוכרת גבוהה ביותר אך בהשוואה ליתר התומכנים האחרים נושאי התרופות. גודל התא התומכני שלו גדול ולכן הוא מתאים להשתלה גם ובמיוחד באזורי הפיצול בעורק הכלילי החולה (Bifurcation lesion).

אחד המושגים החשובים להערכת יעילות התומכנים הוא ה-Late loss. ה-Late loss היונו פרמטר, המבטא את רמת פתיחת העורק בדיקת IVUS לאחר מספר חודשים, ונחשב כאחד הפרמטרים המדעיים הטובים להערכת יעילות התומכן בהורדת רמת ה-Restenosis ואולי גם בהערכת רמת הסיכון ל-Late Stent Thrombosis.

ה-Late Loss של ה-Taxus פחות מה-Cypher אולם לא קיים לכך כל ביטוי קליני משמעותי. התומכן השלישי בקבוצה המוכרת הנ"ל, היונו ה-Endeavor. הפולימר העוטף אותו שבו טבועה התרופה Zotarolimus אמין וטוב וידוע זמן רב. פולימר זה נחשב בעבר כאפקטיבי במניעת היווצרות קרישי דם - עובדה, אשר לא הוכחה לאחר מכן מבחינה קלינית. רמת עבירותו של תומכן זה גבוהה. ה-Late Loss שלו גבוה משני הקודמים ולכן שיעור ה-Restenosis המעבדתית גבוה יותר אך ללא ביטוי קליני משמעותי. רמת בטיחותו וזמן ארוך היא הגבוהה ביותר (אולי עקב ה-Late loss הגבוה). גם הוא נמצא בשימוש קליני נרחב בארץ ובעולם וזאת לאחר שנבדק במחקרים מרובים רב מרכזיים בארץ ובעולם.

לאחרונה, הוכנס לארץ לשימוש קליני נרחב גם תומכן ה-Conor (Costar). תומכן זה היונו בעל מבנה מתכתי ייחודי, כאשר הפולימר נושא התרופות פקליטקסול או רפמיצין או שניהם טבוע באזורים מיוחדים בתוך מיכלים קטנים הנמצאים בגוף התומכן. מיכלים אלו באים במגע ישיר עם דופן העורק החולה לשם התרופה מופרשת. יתרונו בכך, שהפולימר בו מוטבעת התרופה מתכלה במהירות ונעלם למעשה לאחר מספר שבועות, כאשר התרופה כבר מוטבעת בדופן העורק המטופל. תומכן זה יכול לשאת תרופה אחת או יותר. רמת עבירותו טובה והוא ניתן לאיתור וזיהוי קל יותר בשיקוף, לאחר השתלתו בעורק. מגרעתו האפשרית היא הופעה אפשרית של דיסקזיה דיסטלית לאחר ההשתלה. תומכן משחרר תרופה נוסף שהוכנס לאחרונה

לשימוש בחו"ל לאחר שורת מחקרים קליניים, ועתיד להיכנס בקרוב לשימוש בארץ, הוא ה- Xience. יעילותו ועבירותו טובים, ה-Late Loss נמוך, ואולי נמוך מדי, אולם האינפורמציה לגבי מוגבלת יחסית וזאת בהשוואה לתומכנים הקודמים.

סוג אחר של תומכני תרופות הם אלו ללא הציפוי הפולימרי. תומכנים אלו נמצאים במחקר ובשימוש קליני בחו"ל. טבילתם של תומכנים אלו בתמיסה המכילה תרופה, גורמת לספיחתה בצורה ישירה על גבי המתכת. יש לצפות שתומכנים אלו יהיו בעלי בטיחות גבוהה מאלה המצויים כעת בשימוש.

תומכנים אלה עדיין אינם בשימוש בארץ, הם עתידים כנראה להיכנס בקרוב לשימוש טיפולי גם כאן.

קיימים גם תומכנים נוספים עם תרופות נוספות, המשלבות טיפול בתרופות נוגדי טסיות כגון טרפידיל הנמצאים בשלבים מתקדמים של ניסויים קליניים בעולם. טיפול זה, נוסף לאפקט האנטיפרוליפריטיבי שלו, מיועד גם להורדת זמן השימוש בתרופות נוגדי הטסיות החיצוניות (Aspirin + Plavix). דבר, שהוא בעל חשיבות ניכרת בהורדה פוטנציאלית של אחד הסיבוכים המאוחרים הקשים כ- Late Stent Thrombosis.

קיימים גם תומכנים נוספים המצופים ברפמיצין או בפקליטקסול או בנגזרות שלהם. מקורם במזרח הרחוק לרוב, הידע לגביהם הוא טוב, אך מספר הנבדקים מוגבל, והתוצאות הטובות עדיין זקוקות לאישור נוסף בעולם המערבי.

המגבלה הניכרת של כל קבוצת ה-D.E.S היא, שהם משעבדים למעשה את החולים לתרופות חיצוניות מנטרלות טסיות מקבוצת (Tienopiridines) כגון Plavix- Clopidogrel. החולים נדרשים לקחת את התרופות הללו לפרק זמן ארוך ולא מוגבל, פרק זמן המתאר למעשה עם כל קבלת מידע נוסף. אם לפני מספר שנים היתה מקובלת תקופה של חודשים, הרי שהיום ידוע שרצוי לקחתם לפרק זמן של כשנה-שנתיים ואף לעיתים יותר. היום ידוע גם שהפסקה מוקדמת של לקחת תרופות אלו בקבוצת חולי ה-D.E.S לאחר מספר חודשים, יכולה לגרום לסיבוכים מסוכנים כהופעת קריש דם חוסם בתומכן הגורם לאוטם חד ב- 30%-35% מהחולים. תופעה זו, הנקראת L.S.T (Late Stent Thrombosis), יכולה לגרום ב- 50% מהמטופלים למוות פתאומי ללא התראה מוקדמת.

חשוב לציין ולהדגיש שבדיקות חוזרות שביצע ה-FDA לגבי התופעה של Late Stent Thrombosis לאחר פרק זמן ארוך לא הצביעו על הבדלים ניכרים

בתופעה קשה זו בין קבוצת התומכנים המתכתיים הרגילים (BMS) וקבוצת תומכני התרופות (D.E.S), אולם הרושם הקליני המתקבל בקרב העוסקים בכך הוא שונה.

אחוזי LST מוגברים בקבוצה זו של D.E.S נצפים גם בתת הקבוצות שנבדקו, כגון: בחולים סוכרתיים, באלו עם אי ספיקת כליות משמעותית, ובחולים בהם יש הצרויות באזורי פיצול בעורק החולה.

תופעה זו, של Late Stent Thrombosis, המופיעה בשיעור של 0.2%-2.5% ויותר בעבודות שונות בחולים בהם הושלת ה-D.E.S, גרמה לאחרונה לירידה ניכרת בשימוש בתומכנים אלו בקרב החולים בהם הושלתו תומכנים. רמת השימוש ב-D.E.S בארה"ב ירדה לאחרונה בצורה משמעותית, מ- 90% ויותר ל- 70%-75%. במאמר שהופיע לאחרונה גם ב-New York Times, הובעה גם השאלה האם אין טעם בהגדלת אחוז ניתוחי מעקפים בחולים אלה. ניתוח, אשר שכחותו ירדה בצורה משמעותית ביותר לאחרונה מאז כניסת התומכנים מקבוצת ה-D.E.S לשימוש.

בתקופה האחרונה הופיעו גם עבודות מעקב של מספר שנים בקבוצות גדולות של חולים שהתפרסמו בעיתונים מכובדים כגון: New England Journal Of Medicine וה-Lancet, עבודות שהשוו רטוראקטיבית את אחוז התמותה בחולים בהם היה השימוש ב-D.E.S לעומת החולים בהם הושלת התומכן המתכתי הרגיל (BMS). אחוזי התמותה לאורך זמן היו נמוכים יותר בחולים בהם הושלת התומכן המתכתי (BMS) בהשוואה לתרופתי (D.E.S), דבר שהוביל את העוסקים בדבר למחשבה שנייה באשר להשתלת תומכנים נושאי תרופה.

תופעה זו של תלות החולה בו הושלת ה-D.E.S בתרופות נוגדות טסיות חיצוניות ובהופעה מאוחרת אפשרית של L.S.T, מקשה על הקרדילוג והתערבותי להחליט איזה תומכן להשתיל וזאת מעבר לשיקול הכלכלי שעליו לקחת בחשבון.

Bio-Active Stents

בשיקול הדעת שיש לקחת בחינת התומכן המתאים, הרופא נמצא בדילמה בין השיעור הגבוה של ה-Restenosis בהשתלת תומכן מתכתי (BMS) ובין היעילות הברורה לטווח קצר אך השנויה במחלוקת לטווח ארוך של תומכני התרופה D.E.S. בדילמה זו נכנסת הקבוצה המקוטלגת כביו אקטיב. הנציג הבולט והיחיד שלה הוא התומכן המצופה ב-Nitric (Titan Oxid-No2). הוא מצופה טיטניום ונקרא Stent. תומכן זה הינו בעל יעילות גבוהה בהורדת

אחוז ה-Restenosis ויתרונו בכך שהוא אינו גורם תלות בתרופות מנטרלי טסיות כי אינו D.E.S. אחוזי ההיצרות: Restenosis או TLR בקבוצות החולים בהם הושלת התומכן, דומים לאלו של החולים בהם הושלתו התומכנים התרופתיים וה-Late Loss שלו אף פחות מתומכן ה-Endeavor. בקבוצת חולים גדולה שנבדקה לאחרונה בפיילנד, הוכחה פעם נוספת יעילותו של תומכן זה, גם בהשוואה ל-stent Taxus עימו עמד במבחן.

גם בקבוצת החולים המרובות שנבדקו לאחר השתלת תומכני BMS, DES, ו-Bio Active בעורקים הכליליים הקטנים עם קוטר תומכן של 2.0-2.5cm, נראתה יעילות דומה של ה-Bio Active stent בהשוואה לכל הקבוצות בהן הושלתו תומכני התרופה (D.E.S) ויתרון ברור לגבי הקבוצות בהן הושלת התומכן המתכתי הרגיל (BMS).

קבוצת BMS

קבוצה זו הוכנסה ראשונה לשימוש ולכן קיים בה מגוון רב של תומכנים מסוג זה (BMS) שהינם בעלי אופי, גמישות ועבירות שונה.

גם לקבוצה זו, קבוצת ה-BMS, יש עדיין מקום לשימוש נרחב בקרדילוגיה התערבותית, כמו למשל בטיפול בעורק כלילי גדול בעל קוטר של 3.0-3.5cm ויותר, בעורק עם היצרות קצרה, בחולה לא סוכרתי, בחולה המיועד לסדרת ניתוחים עתידיים ובחולה הרגיש ל-Plavix או אספירין. בחולים אלו יש עדיין מקום נרחב להשתלת BMS. כמו כן, ניתן להשתלים בחולים עם מחלה בעורקים כליליים שהינם בעלי חשיבות פחותה. יש לקחת כאן בחשבון את האפשרות של תלות תרופתית קצרה ככל האפשר וסיבוכים מוקדמים ומאוחרים פחותים.

לאור כל הכתוב לעיל, והואיל ורמת הסיכונים לטווח הארוך איננה קבועה וברורה ולמרות היעילות המושגת בדיכוי ה-Restenosis נראה, כי אנו נמצאים בשלב זה על פרשת דרכים, בטיפול המורכב של העורקים הכליליים בתומכנים השונים, במיוחד התרופתיים, ובמצב של שיווי משקל דינמי עדין הנתון להפירה מתמדת, עם כל מידע שיתקבל.

השיקול הרפואי המורכב הנתון בידי הרופא המבצע עקרוני וחשוב אם כי הוא נעשה מורכב ומסובך יותר ויותר, וזאת מבלי להכליל את השיקול הכלכלי בעניין.

ד"ר אהוד גרנדי, מצננת בכיר במרכז רפואי הרצליה, אסותא מרכזים רפואיים ת"א ומרכז רפואי רמב"ם חיפה

היפראלדוסטרוניזם ראשוני:

האם יש מקום לבצע בירור בכל חולה עם יתר לחץ דם עמיד?

השכיחות של היפראלדוסטרוניזם ראשוני (PAL) בקרב אוכלוסיית חולי יתר לחץ דם הולכת וגוברת ולכן יש לבצע בירור לאבחון של PAL בחולים הסובלים מיתר לחץ דם עמיד

ד"ר סידי בן שטרית

הגדרת יתר לחץ דם עמיד

יתר לחץ דם (יל"ד) עמיד מוגדר כלחץ דם של לפחות 140/90 מילימטר כספית, למרות טיפול בלפחות שלוש תרופות להורדת לחץ דם במינונים מלאים, הכוללות משתן מסוג טיאזיד. שכיחות התופעה אינה ידועה בוודאות, אך ידוע שבכ-30% מהחולים הסובלים מיתר לחץ דם ומטופלים תרופתית, ערכי לחץ הדם לא מאוזנים.

הסיבות ליתר לחץ דם עמיד

יתר לחץ דם עמיד מעלה את הסיכון לפגיעה באברי המטרה ולתחלואה קרדיווסקולרית ארוכת טווח, כגון אי ספיקת לב ואוטם שריר הלב, שבץ מוחי ואי ספיקת כליות. הסיבות השכיחות ליל"ד עמיד הן מינון תת אופטימלי של תרופות (43%), אי סבילות לתרופות (22%), היענות נמוכה לטיפול (10%) וסיבות משניות ליל"ד (11%). הסיבות המשניות ליל"ד הן מחלות כרוניות של פרינימית הכליה ומחלות בעורקי כליה, שימוש בתרופות או חומרים המעלים לחץ דם, תסמונת דום נשימה בשינה, מחלות אנדוקריניות כמו פאורומוציטומה, היפרקורטיזוליזם (Cushing) והיפראלדוסטרוניזם.

שכיחות ההיפראלדוסטרוניזם ראשוני עלתה בצורה דרמטית בשנים האחרונות בעקבות שימוש ביחס אלדוסטרון/נין בדם (ARR ratio) לאבחון. יש הטוענים ש-PAL הפך להיות הסיבה השכיחה

ביותר של יל"ד משני. בעבר, נטו לחפש PAL רק בחולים עם היפוקלמיה ולכן בחלק ניכר מהחולים לא נעשתה האבחנה. כיום ידוע שבחולים עם PAL רמת האשלגן יכולה להיות תקינה ולכן יש לברר אפשרות של PAL בכל חולה עם יתר לחץ דם עמיד.

הגדרת היפראלדוסטרוניזם ראשוני (PAL)

PAL מוגדר בתור תפוקת אלדוסטרון עצמאי בחלק מאזור פקעית האדרנל (Zona Glomerulosa). שאת יוצרת אלדוסטרון (APA) ויתר פעילות דו צדדית דיפוזית או נודולרית של בלוטות אדרנל (BAH), מהווים את רוב המקרים. יתר פעילות חד צדדית (UAH), קרצינומה של בלוטת אדרנל ואלדוסטרוניזם הניתן לריפוי על-ידי גלוקוקורטיקואיד (GRA), הם סיבות נדירות יותר של PAL.

הסיבות לעודף אלדוסטרון שמקורו באדרנל

מקור אדרנל

- שאת יוצרת אלדוסטרון (APA)
- היפרפלזיה דו צדדית (BAH)
- היפרפלזיה חד צדדית (UAH)
- אלדוסטרוניזם הניתן לריפוי על-ידי גלוקוקורטיקואיד (GRA)
- קרצינומה של אדרנל

גילוי מוקדם של היפראלדוסטרוניזם ראשוני

מאז השימוש ביחס אלדוסטרון/רנין (ARR) בתחילת שנות ה-80, נצפתה עליה משמעותית בשכיחות מקרי PAL. היחס ARR נחשב כתקין עד 30 כשהיחידות של אלדוסטרון הן בנאוגרם לדציליטר ופעילות רנין בנאוגרם למיליליטר לשעה. כדי להגביר את רגישות היחס, יש לבצע את הבדיקה תחת השפעת תרופות אנטיהיפרטנסיביות, השייכות למשפחת חוסמי סידן ו/או חוסמי אלפא. קיים וויכוח האם היחס מבטא ייצור מוגבר של אלדוסטרון או פעילות נמוכה של רנין, ולכן יש הדורשים גם רמת אלדוסטרון בדם גבוהה מ-16 נאוגרם לדציליטר. סדרות שונות ב-20 השנים האחרונות דיווחו על שכיחות שונה בין 8.5% ל-32%. לאחרונה התפרסמה עבודה שבדקה שכיחות של PAL בקרב 1,125 חולים חדשים עם יל"ד. בחולים עם יחס אלדוסטרון/רנין מעל 40, בוצעה השלמת בירור על ידי בדיקות הדמיה, מיפוי בלוטות אדרנל או צנתור ווריד אדרנל. ב-6.4% מהנבדקים נמצא יתר פעילות דו צדדית של בלוטות אדרנל וב-4.8% אדנומה. יש לציין, ששיעור גבוה יותר של אדנומות (62.5%) נמצא במרכזים שביצעו צנתור ורידי אדרנל לעומת אלו שלא ביצעו (37.5%). המסקנה המתבקשת היא, שביצוע צנתור ורידי אדרנל מעלה את סף הרגישות לגילוי אדנומה.

אישור האבחנה של PAL

לאישור ייצור עצמאי של אלדוסטרון יש לבצע מבחן העמסת מלח. שלושה מבחני העמסת מלח מקובלים לאבחון PAL. המבחן הראשון – מבוסס על בדיקת רמת אלדוסטרון בדם לאחר מתן 2 ליטר נתון כלורי תוך ורידי במשך 4 שעות (Saline test). רמת אלדוסטרון בדם מתחת ל-5 נאוגרם לדציליטר, שוללת נוכחות של PAL. המבחן השני מתבסס על מדידת הפרשת אלדוסטרון בשתן במשך 24 שעות לאחר העמסת מלח פומי במשך 5 ימים. ערך העולה על 12 מיקרוגרם ליממה בנוכחות 200 מילימול נתרן בשתן, מאשר קיום PAL. המבחן השלישי מתבצע במסגרת אשפוז ומתבסס על מדידת רמת אלדוסטרון לאחר מתן פלודורקורטיזון אצטט במינון של 0.6 מיליגרם 6 שעות, ותוספת נתרן כלורי 30 מילימול 3 פעמים ביום במשך 4 ימים. בנבדקים בריאים רמת האלדוסטרון ביום החמישי צריכה להיות מזדקאת ולכן רמת אלדוסטרון בדם מעל 6 נאוגרם לדציליטר, ביום החמישי, מאשרת קיום PAL. מסיבות של נוחות ולוגיסטיקה, שני המבחנים הראשונים נפוצים יותר.

הגדרת סוג ה-PAL

לאחר אישור האבחנה של PAL, יש להגדיר את התהליך ולכן יש לבצע סריקת CT של בלוטות

אדרנל עם חתכים דקים של 2-3 מילימטר. הסיכוי הסטטיסטי לגלות גוש באדרנל שווה ל-6% בערך, כי רוב האדנומות באדרנל הן מיקרואדנומות שלא ניתנות לגילוי בסריקת CT. בנוסף, כ-10% מהגידולים באדרנל הם אדנומות בלתי מתפקדות, היכולות להתקיים לצד אדנומה פעילה או היפרפלזיה דיפיזית. במידה והחולה מעוניין בהמשך בירור היכול להוביל לניתוח, ניתן לבצע מיפוי בלוטות אדרנל בעזרת (יוד-131) 6-בטה-יודומטיל-19 נורקולסטרול. רגישות הבדיקה תלויה בגודל האדנומה עם קליטה נמוכה בגושים מתחת ל-15 מילימטר. לקראת הבדיקה יש להקפיד על מספר תנאים: 1. מתן דקסמטאזון במינון של 1 מיליגרם כל 6 שעות למשך 7 ימים. 2. ביצוע צילומים כ-4 ימים לאחר הזרקת החומר, והמשך הצילומים עד 10 ימים.

במקרים שיש בהם קליטה ברורה באדרנל באותו צד שנראה ב-CT, ניתן לסכם שמדובר בסבירות גבוהה באדנומה ולהציע ניתוח כריתת אדרנל חד צדדי.

עקב הקושי הלוגיסטי בביצוע מיפוי בלוטות אדרנל ברוב המרכזים בעולם, ובגלל הרגישות הנמוכה של סריקת CT, מסתמנת הערכה שצנתור ורידי אדרנל הוא הבדיקה המכריעה באבחנה מבדלת בין אדנומה להיפרפלזיה דו צדדית. בדיקה זו צריכה להתבצע לאחר הפסקת טיפול באלדוסטרון לפחות לתקופה של 6 שבועות לפני הצנתור ואיזון יל"ד על ידי חוסמי סידן או/חוסמי אלפא. הבדיקה מתבצעת על ידי צנתור ורידי בלוטות אדרנל ודגימת דם ורידי לבדיקת אלדוסטרון וקורטיזול בכל צד ובווריד החלול התחתון (IVC). כדי לוודא שהצנתר היה בווריד האדרנל יש לוודא שהיחס קורטיזול/אדרנל/קורטיזול $IVC \leq 1.1$. לטרליציה מתקיימת במקרים שבהם היחס [אלדוסטרון/קורטיזול] ≤ 2.0 . יש לציין, שבמקרים נדירים יותר קיימת לטרליציה בנוכחות היפרפלזיה דיפיזית או נודולרית חד צדדית.

במקרים של לחץ דם עמיד באוכלוסייה צעירה עם רקע משפחתי של PAL, יש לשלול אפשרות של GRA. GRA הוא צורה נדירה תורשתית דומיננטית אוטוזומלית של PAL שבו אלדוסטרון מיוצר בהשפעת ACTH וניתן לדיכוי על ידי גלוקוקורטיקואיד (דקסמטאזון). איבחון גנטי נעשה בבדיקת DNA בדם בשיטות SOUTHERN BLOT או PCR.

גישה טיפולית

ראוי לציין לפני הדיון על טיפול בהיפראלדוסטרוניזם ראשוני מוכח, שבשנים האחרונות מסתמנת גישה התומכת בחסימת השפעת אלדוסטרון בנוכחות רמות גבוהות או תקינות שלו בדם, במקרים של יתר לחץ דם עמיד בהיעדר הוכחה של ייצור עצמאי של אלדוסטרון. גישה זו נתמכת בעבודות שהוכיחו את

יעילות הטיפול בנוגדי אלדוסטרון (Spironolactone) במינונים נמוכים יחסית ביל"ד עמיד. לאחר קביעת האבחנה של PAL קיימות 3 גישות אפשריות:

1. במקרה של אדנומה – כריתה חד צדדית של אדרנל בשיטה לפארסקופית. במחקר שפורסם ב-2003, ל"ד היה מאוזן ללא תרופות ב-58% מהחולים, ובשאר החולים ניתן היה לאזן את החולים בכוחות תרופות.

2. במקרה של היפרפלזיה דו צדדית דיפיזית או נודולרית, מומלץ טיפול תרופתי בנוגדי אלדוסטרון. ניתן להשיג הפחתת תופעות לוואי על ידי שימוש במינונים נמוכים של ספירונולקטון בתחילת הטיפול, בין 12.5 ל-25 מיליגרם ליום, עד הגעה ל-50-100 מיליגרם ליום. תופעות הלוואי השכיחות הן גינקומסטיה, אין אונות אצל גברים, אמנוריה אצל נשים, כאבי בטן, בחילות או הקאות. במקרים אלו ניתן להשתמש באפּלֶרֶנֶן (Eplerenone) פומי, כנוגד ספציפי לאלדוסטרון, המציג סבילות טובה יותר ונטול תופעות אנטי אנדרוגניות. שימוש באמילוריד מהווה אופציה נוספת.

3. התלבטות בגישה טיפולית קיימת במקרים של יתר לחץ דם עמיד, שאובחנו כסובלים מ-PAL ובהיעדר ממצאים במבחני הדמיה. מתן נוגדי אלדוסטרון הוא לגיטימי בשלב זה, אך קיימת גם אופציה להוכיח לטרליציה של ייצור אלדוסטרון בצנתור ורידי אדרנל, עם אפשרות ניתוחית במקרים החיוביים.

לסיכום: לאור השכיחות הגוברת של היפראלדוסטרוניזם ראשוני בקרב אוכלוסייה של חולים הסובלים מיתר לחץ דם עמיד, לגיטימי בעיניי לבצע גילוי מוקדם (Screening) של PAL באוכלוסייה, על ידי ביצוע יחס אלדוסטרון/רנין. יחס מעל 30 מחייב שלילת PAL על ידי מבחני אישור הפעלת שיקול דעת והגיון רפואי בריא לפי רמזים קליניים או מעבדתיים, נותרו סוד ההצלחה בטיפול בחולה.

Glossary:

PAL: Primary Aldosteronism

ARR: Aldosterone Renin Ratio

APA: Aldosterone Producing Adenoma

BAH: Bilateral Adrenal Hyperplasia

UAH: Unilateral Adrenal Hyperplasia

GRA: Glucocorticoid Remediable Aldosteronism

ד"ר סידי בן שטרית, מחלקה נפרולוגית ויתר לחץ דם, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת ת"א



אין אונות היא תופעה השכיחה בחולי סוכרת ולמרות זאת, רובם אינם נשאלים על כך בידי הרופא המטפל. הכלי היעיל ביותר לשם אבחנה, הינו אנמנזה רפואית ובדיקה גופנית – ולאחר מכן, מופנה החולה לטיפול – תחילה תרופתי, ולאחר מכן, בעת הצורך – לטיפול כירורגי. ובעתיד? כנראה שגם לטיפול גנטי

ד"ר גיל רביב

אין אונות, או ההגדרה השגורה בקהילה "אימופטוציה", מוגדרת כחוסר יכולת קבועה או חוזרת להשיג ולשמור זקפה, המאפשרת קיום יחסי מין לשביעות רצונם של בני הזוג.

הפרעה בתפקוד מיני אצל הגבר נמצאה לראשונה בכתובים בכתבי הפפירוס המצריים. במסמכים עתיקים אלו נמצאו שני סוגי הפרעות:

א. "אין אונות טבעית" – כאשר הגבר אינו מסוגל לקיים מגע מיני.

ב. "אין אונות על טבעית" – כאשר הסיבה להפרעה היא קסם שגורם לאובדן גבריותו בפגישה עם בת הזוג.

במשך השנים נמצאו כתבי יד של היפוקרטס, אריסטולי ולאונרדו דה וינצ'י, שתיארו את הבעיה וניסו להבין מהו מנגנון הפגיעה.

החל מהמאה ה-16, נערכו עבודות רבות בתחום האנטומיה, כדי להבין מה גורם להפרעה שכיחה זו. פריצת הדרך הגדולה נעשתה ע"י ויראג, בשנת 1992, כאשר התגלתה ההשפעה של פפברין (papaverine) בהזרקה, שגרם להרחבת כלי דם באיבר המין ולזקפה.

מאז, חלה התקדמות גדולה בהבנה של האנטומיה, בהבנת התהליכים הפיסיולוגיים, הביוכימיים והמורדינמיים, ובהשפעת התרופות עליהם. כל אלו הביאו לשיפור ניכר באבחנה ובטיפול באין אונות.

שכיחות התופעה

הפרעה בתפקוד מיני אצל הגבר שכיחה יותר מעל 50. שכיחות זו עולה מעל ל-60% בגברים מעל גיל 70. יש לזכור, שהפרעה זו מדווחת ב-10%-15% מהגברים מתחת לגיל 40.

בארה"ב, ההיארעות המדווחת היא של למעלה מ-30 מיליון מקרים חדשים בדרגות שונות של הפרעה בתפקוד מיני, וההערכה היא שבשנת 2025 ההיארעות תהיה של 332 מיליון מקרים.

ההערכה כיום בישראל היא שבכל שנה מתגלים למעלה מ-70,000 מקרים חדשים של גברים עם הפרעה בתפקוד מיני.

קיימים מספר מיתוסים המקשרים הפרעה בתפקוד מיני עם גיל מתבגר:

- א. ככל שאנו מתבגרים, הסקס נעשה פחות חשוב.
- ב. אם לא מקיימים חדירה מלאה, זה לא סקס!
- ג. לא מכובד לאנשים מבוגרים לחשוך ו/או לעשות סקס!

יש לזכור שגיל כרונולוגי, ללא גורמי סיכון, אינו גורם להפרעה בתפקוד מיני ולכן מיתוסים אלה אינם נכונים. הגורם להפרעה בתפקוד מיני הוא מחלות הרקע בלבד. מאידך, בגברים בני למעלה מ-40, הפרעה בתפקוד המיני יכולה להיות הסימן ראשון להפרעה ווסקולארית. אין זה אומר שכל גבר עם הפרעה זקוק לבירור, אך אם התסמינים ממשיכים ללא גורם ברור, וקיים סיפור משפחתי מתאים, מומלץ להתייעץ עם רופא המשפחה בנושא זה.

סוכרת והפרעה בתפקוד מיני – אפידמיולוגיה

- א. ההיארעות המדווחת היא 35%-75%.
- ב. ב-50% מהגברים, ההפרעה בתפקוד מיני תופיע תוך 10 שנים מהאבחנה של מחלת הסוכרת.
- ג. הופעה בגיל צעיר יותר זהה לשכיחות ההפרעה בגברים בגיל 70 ללא מחלות רקע, הגורמות להפרעה

**יש
סוכרת**



בתפקוד מיני.

ד. רוב המטופלים מדווחים שהרופא המטפל לא שואל אותם על ההפרעה. מספר עבודות הראו בחולי סוכרת שגם גורמים פסיכוגניים, גורמים להפרעה בתפקוד המיני:

- א. שכיחות גבוהה יותר של תסמיני דיכאון.
- ב. חוסר שביעות רצון מהחיים ובתוך כך ירידה באיכות יחסי המין.
- ג. בחולי סוכרת עם הפרעה בתפקוד מיני נמצאה שכיחות גבוהה יותר של חוסר איזון מטבולי בשל מרכיבים פסיכוגניים.

פתופיסיולוגיה של אין אונות בחולי סוכרת

חוסר היכולת להשיג זקפה בחולה סוכרתי לרוב אינו הפיך, גם כאשר ישנה שליטה טובה על ערכי הסוכר או הטיפול תרופתי.

הסיבות האפשריות לירידה בעוצמת הזקפה הן כדלקמן:

- א. מחלה טרשתית מואצת בכלי הדם הגדולים ובמיקרוצירקולציה, הגורמת לירידה בזרימת הדם העורקי לגופים המחילתיים.
 - ב. הפרעה במבנה הביוכימי או פגיעה רצפטורית בשריר החלק בגוף המחילתי.
 - ג. פגיעה עצבית ובכך הפרעה בתפקוד הנאורטרנסמיטורי.
- נראה, ששילוב של פקטורים אלו הוא הגורם להפרעה בתפקוד מיני. בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות המצביעות על כך ששחרור הנאורטרנסמיטורים הוא ה"מאיץ"

לשרשרת אירועים שתגרום לזקפה. נגזר מכך, שהפגיעה בנאורטרנסמיטורים בחולים סוכרתיים תגרם להפרעה במנגנון הרלקסציה/קונטראקציה של השריר החלק ובכך תהיה פגיעה בזקפה. הפגיעה במנגנון הרלקסציה של השריר החלק יכולה להופיע במספר דרכים:

1. פגיעה בנאורון.
 2. ירידה בסינתזה של הנאורטרנסמיטורים.
 3. הפרעה ב"שחרור" הנאורטרנסמיטורים.
 4. פגיעה במנגנון ה-FEEDBACK של הרצפטורים הפריגאנגליונים.
- תיאוריה נוספת הינה שישנה פגיעה במרקם הרקמה העוטפת את השריר החלק ובכך נפגע המעבר של הנאורטרנסמיטורים מהנאורון לתא המטרה.

ביור

אנמזה רפואית ובדיקה גופנית הינם הכלי האבחנתי היעיל ביותר לאין אונות בחולה סוכרת. לדוגמא: אם מדובר בגבר הסובל 25 שנה מסוכרת תלויה באינסולין, עם עדות לפגיעה נאורולוגית פריפריית, אין זה מפתיע שישנה סיבה טובה מאד לירידה ביכולת הזקפה. במקרה זה אין צורך בביור רפואי נוסף. מאידך, אם מדובר בבחור צעיר עם הופעה חדשה של סוכרת עם מאורע ראשון או שני של ירידה במנגנון הזקפה, הביור הנוסף הינו הכרחי. יש לזכור שבגברים אלו, בשל מחלתם ובשל הידיעה שיכולה להיות הפרעה בתפקוד מיני, עלולה להופיע הפרעה פסיכוגנית. הביור המומלץ הוא: א. בדיקת זקפות לילה (NPT).

אין אונות:

הפרעה בתפקוד המיני בחולי סוכרת

ב. בדיקה נאורולוגית- ביוטנסומטריה.

ג. פרופיל הורמונלי.

לבדיקות אלו יהיה ערך מוסף גם אם תהייה תקינות מאחר ובצורה זו, יקבל המטופל תמיכה לכך שמנגנון הזקפה שלו תקין.

טיפול

כיום, בעידן הטיפול התרופתי, מירב הגברים אינם זקוקים לבירור נוסף של הפרעתם.

כניסת ה"ויאגרה" לשוק בשנת 1998 היוותה פריצת דרך ענקית בנושא הטיפול בהפרעות בתפקוד מיני ושיוותה את מודעות הציבור לנושא המיני. עצם העובדה שקיים טיפול פשוט ויעיל, כמעט ללא תופעות לוואי, אפשר לרבים לטפל בבעייתם. כיום, תשע שנים לאחר מכן, טופלו בתרופה זו מיליוני מטופלים בעולם, ובהצלחה רבה. ישראל מדורגת כצרכן מס' 1 באפריקה ובמזרח התיכון.

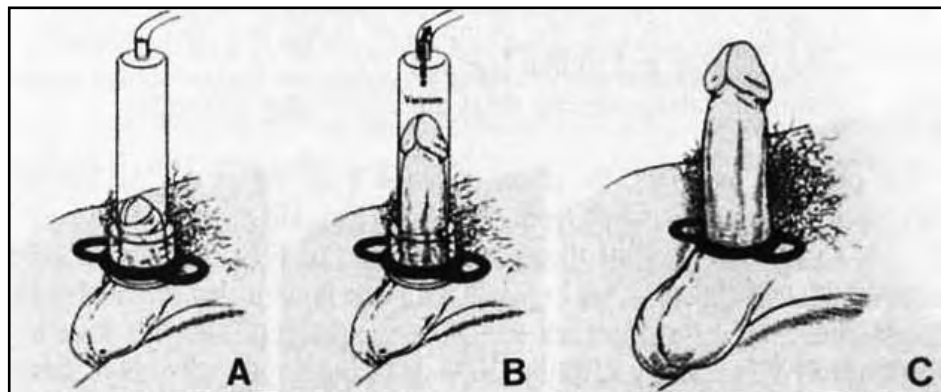
ממצאים אלו ממחישים את גודל הבעיה וחשיבותה. עם השנים יצאו לשוק שתי תרופות נוספות, הניתנות דרך הפה: "סיאליס" של חברת אלי לילי ו"לויטרה" של חברת באיי. כל התרופות עובדות במנגנון כימי זהה של חסימה אנזימטית של פרוק החומר הפעיל, האחראי על הרפיית השריר החלק בגופים המחילתיים (NO), ובכך נוצרת זקפה טובה וארוכה יותר. לכל אחת מן התרופות מבנה כימי מעט שונה, אך כולן פועלות באותו מנגנון. התרופות השונות נמדדות על-פי זמן תחילת הופעת הזקפה, אורך זמן פעילותן ותופעות הלוואי האפשריות. קשה לקבוע בבירור איזו תרופה עדיפה לכל מטופל. על-פי מספר מחקרים, התגובה ללויטרה היא מעט יותר מהירה, בעוד שסיאליס פעילה לזמן ארוך יותר. הבדל נוסף נעוץ בעובדה שעל-פי דיווחי החברות, אין מניעה מאכילת ארוחה גדולה טרם לקיחת לויטרה וסיאליס.

במחקרי העדפה, נמצא כי מי שיקבע איזו תרופה טובה ויעילה יותר, הינו המטופל עצמו.

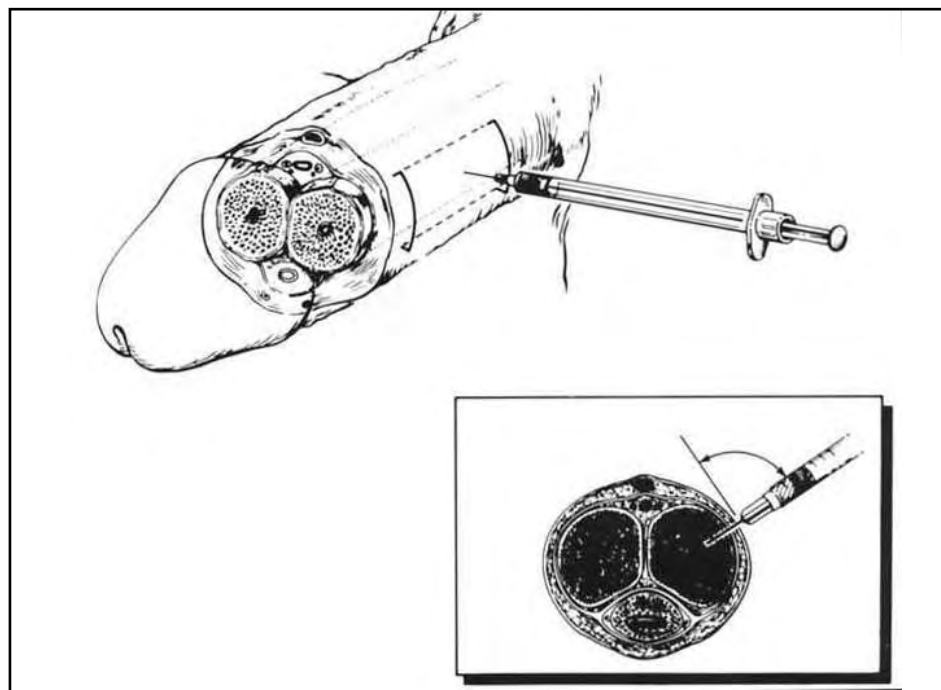
יש לזכור שלמרות יעילות התרופות, חלק מן המטופלים מפסיקים, עם הזמן, להגיב להן. לא ברור אם "הגוף" התרגל לתרופה, או שהמחלה, אשר גרמה להפרעה, ממשיכה לתת את סימניה. סביר להניח, שהגורם המרכזי הוא המחלה עצמה. מאידך, שמירה על ערכי גלוקוז, כולסטרול וטריגליצרידים תקינים, תמנע פגיעה נוספת בכלי הדם הקטנים באיבר המין, ובכך תמנע פגיעה נוספת במנגנון הזקפה.

נתינת מרשם לתרופות היא כיום נחלתם של כל רופאי הקהילה. אך האם כשלון של טיפול תרופתי מהווה את "סוף הדרך"? התשובה לכך שלילית.

בשלב זה, מומלץ להפנות את הגבר עם ההפרעה במנגנון הזקפה למרפאות המתמחות בנושא. הרופא הממייין יבדוק מהן הסיבות לכישלון הטיפול, ואם ישתכנע שמצבה כל הטיפול התרופתי האפשרי, יודרך המטופל בטיפול אחר.

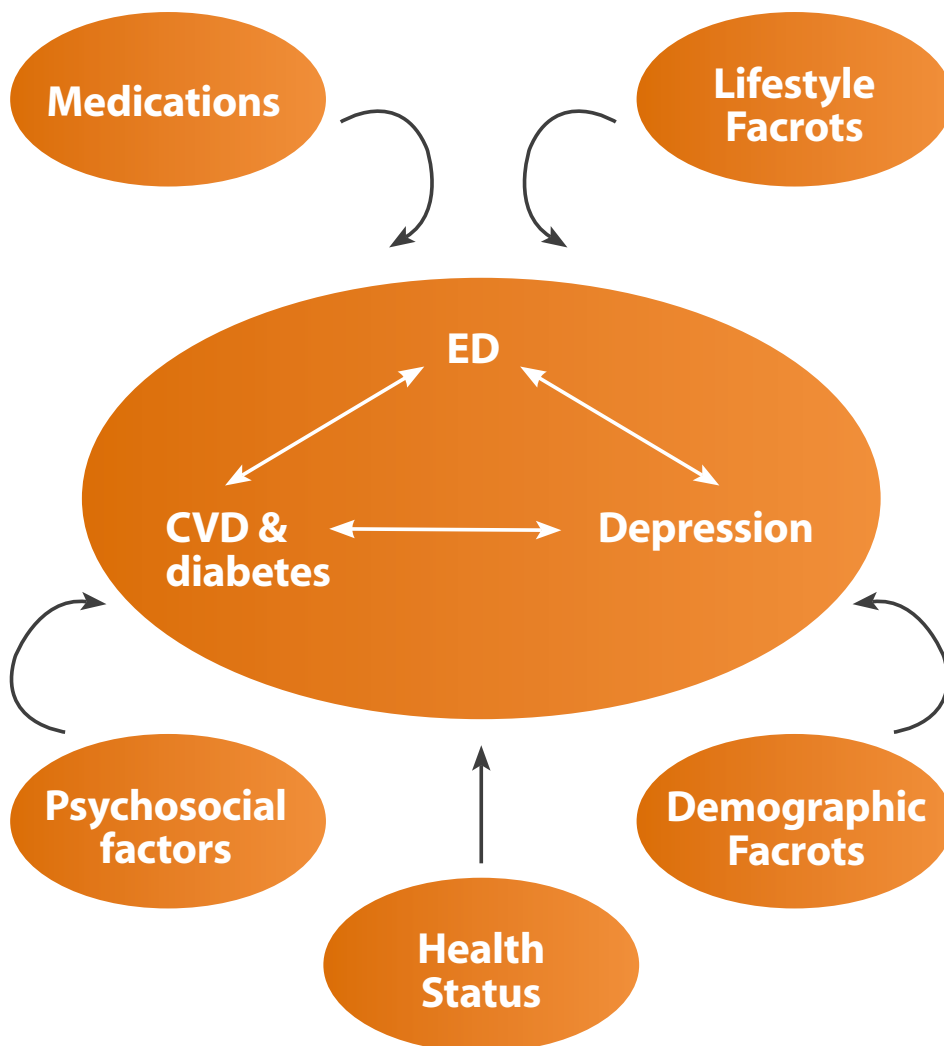


מכשיר ריק (ואקום) - משאבת ריק פועלת על-ידי יצירת ואקום בגליל המולבש על איבר המין, הגורם למשיכת איבר המין והגברת של זרימת הדם לתוכו. לאחר השגת הזקפה מורדת טבעת גומי על בסיס הפין. מושך החסימה לא יעלה על 30 דקות



הזרקה תוך מחילתית - הזרקה של חומרים שונים לטופים המחילתיים גורמת להרפיית השריר החלק, ולהרחבת כלי הדם ויצירת זקפה כפי שמתרחש באופן פיסיולוגי. ישנם תרופות בודדות ושילובים שונים של סוגי תרופות להזרקה, בעיקר לשם הגדלת היעילות והקטנת שיעור תופעות הלוואי

ED, CVD, diabetes and depression- a mutually reinforcing circle



Adapted from Goldstein I. Am J. Cardiol. 2000;86:41F-45F

ירידה הדרגתית בשימוש עם הזמן בגלל גורמים שונים: אובדן ספונטאניות, כאבים בהזרקה, קושי בהשגת התרופות, וחוסר יעילות.

כשלוך כל הטיפולים השמרניים משאיר את האופציה הכירורגית. בעבר, הייתה הכנסת תותב הטיפול הכמעט בלעדי לאין אונות. כיום, ההתוויות לניתוח הן מעטות, אך אין לזנוח אותן.

קיימת עדיין אוכלוסיה שלא תגיב לכל הטיפולים וחובה להציע לה טיפול זה. קיימים שני סוגי תותבים:

- א. קבוע - קשיח
- ב. מתנפח

לכל אחד מסוגי התותבים יתרונות וחסרונות, הן מבחינת עלות התותב והן מבחינת השימוש בו. המטופל חייב לדעת לפני הניתוח את כל היתרונות והחסרונות של כל שיטה, ובעיקר את העובדה שלאחר הכנסת התותב, "אין דרך חזרה".

לסיכום, המלצות לשמירה על תפקוד מיני תקין:

ללמוד יותר על השינויים הקורים עם העליה בגיל. גברים בגרים זקוקים ליותר זמן ולגירוי ממושך יותר. שינויים אלה אין משמעם לא לעשות - אלא לעשות לאט!

להימנע ממרווחי זמן גדולים בין המגעים המיניים. עישון הוא התאבדות מינית, במיוחד לגברים! לשמור על משקל הגוף. השמנה הינה גורם סיכון לסוכרת ולמחלות לב.

לשמור על ערכי כולסטרול תקינים. להתיעץ עם הרופא על תופעות לוואי אפשריות של הטיפול התרופתי. מערכת יחסים בין זוגית טובה - כלל ראשון בשמירה על חיי מין טובים.

מה בעתיד?

המחקרים הרבים שבוצעו בשנים האחרונות, שיפרו את ההבנה של הגורמים להפרעה בתפקוד מיני, והטיפול בהם.

ההתפתחות המהירה של הטכנולוגיה הקשורה לביולוגיה מולקולרית, זרזה חוקרים רבים לנסות להשתמש בטכניקה זו לשם אבחנה וטיפול אפשרי.

כיום, אין עדות בעד או נגד כי להפרעה בתפקוד מיני יש קשר גנטי.

ידעה זו לא בהכרח מונעת את האפשרות שימצא בעתיד טיפול גנטי לאין אונות, זאת מאחר ולהפרעה האורגנית יש מכנה זהה למחלות קארדיווסקולריות.

ד"ר גיל רביב, אורולוג בכיר, מנהל המרכז לרפואה מינית בבי"ח שיבא, תל השומר

שנוצרת במרב המקרים, מאפשרת חדירה. יש לזכור להוריד את הטבעת לאחר המגע, ולא מומלץ להשאירה מעל 30 דקות. דיווחים רבים מראים על שביעות רצון ממכשיר הוואקום, בעיקר באוכלוסיה המבוגרת. טיפול תרופתי יעיל ביותר, שהיה נפוץ ביותר לפני עידן הוויאגרה, היה הזרקות של חומרים מרחיבי כלי

דם ישירות לאיבר המין. יש לזכור, שקיימת תרופה אחת בלבד המאושרת ע"י ה-FDA לטיפול זה, והיא Caverject. שאר סוגי השילובים התרופתיים לא מאושרים, אך אם התרכובות נעשות בבתי מרקחת מורשים ועל-פי חוקי משרד הבריאות, אין סכנה בשימושם. תוצאות הטיפול בהזרקות טובות מאד, אך קיימת



למנוע את ה- **Sudden Death** הבא

פיתוחים חדשים
בתחום קוצבי הלב

ההתקדמות הטכנולוגית, בעיקר בעשור האחרון, לא פסחה גם על שטח קוצבי הלב. התמקדות מיוחדת של המחקר נרשמה בטיפול בחולים עם אי ספיקת הלב, ומספר מחקרים גדולים שהסתיימו בשנים האחרונות, התרכזו בשימוש בקוצבי לב ודפיברילטורים לצורך שיפור איכות החיים והורדת שיעור התמותה בקרב חולים אלו

ד"ר רונית שוחט-זברסקי, פרופ' בוריס שטרסברג

למרות המאמצים למניעת מצב של אי ספיקת לב על ידי טיפול נאות במחלת לב איסכמית, בבעיות במסתמי הלב, קרדיומיופטיות ויתר לחץ דם, ולמרות השיפור בטיפול התרופתי בחולים שהגיעו למצב זה של אי ספיקת המשאבה, כולל הקפדה על מתן חוסמי בטא, מעכבי האנזים המהפך (ACE)/נוגדי ARB, משתנים וכו', עדיין רבים הם הסובלים מתסמיני המחלה ורבה היא התמותה, ששיעורה מוערך בכ- 50% ל- 5 שנים וכמחציתה מיוחסת להפרעות קצב.

לאחר המצאת הדפיברילטור (Implantable Cardioverter Defibrillator [ICD]) והתחלת השימוש בו לפני כ- 20 שנה, הסתבר שמדובר בכלי שיכול לשמש בטיפול בחולים שחוו אירוע דום לב ויכול להתחרות בטיפול התרופתי, דהיינו, תרופות אנטיאריטמיות, שהיו נהוגות אז.

מדובר במכשיר שמושגל (כיום) לרוב מתחת לעור ומחובר לאלקטרודות הנמצאות בתוך הלב. המכשיר מנטר את הפעילות החשמלית של הלב ומסוגל לטפל באמצעות קיצוב מהיר, ובמידת הצורך על ידי מתן מכות חשמל, בהפרעות קצב העלולות להיות קטלניות (Ventricular Tachycardia [VT]) או קטלניות (Ventricular Fibrillation [VF]).

מניעה שניונית

מספר מחקרים בדקו את היעילות של ה- ICD במניעת מוות פתאומי אצל חולים שעברו אירוע אריתמי מסכן חיים ושרדו.

מחקר ה- AVID (Antiarrhythmics versus

במחקר ה- CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg) שנערך בשנים 1986-1997 וכלל 288 חולים ששרדו דום לב מהפרעות קצב חדריות מתועדות. במעקב של 4.7 שנים נמצאה ירידה לא משמעותית סטטיסטית של כ- 23% בתמותה הכללית בקבוצה שקיבלה ICD מול הקבוצה שקיבלה אמיודורן או מטופרולול. במטה-אנליזה של שלושת המחקרים, נמצא שהשתלת ICD הורידה בכ- 30% את הסיכון לתמותה כללית לעומת הטיפול באמיודורן. כמו כן נמצא כי החולים שנהנו בצורה המקסימאלית מיתרונות השתלת ה- ICD היו אלו עם LVEF עד 35%.

מניעה ראשונית

הסטטיסטיקה מדווחת שרק 2%-30% מהחולים דום לב – שורדים. לאחר שהקהילה הקרדיולוגית השתכנעה ביתרון הטיפול ב- ICD על פני טיפול שמרני/תרופתי למניעה שניונית של מוות פתאומי (כלומר לחולים שעברו החיאה מוצלחת ושרדו את דום הלב), פנתה לחקור את היעילות הפוטנציאלית של ה- ICD אצל האנשים הנמצאים בסיכון למוות פתאומי, אך עדיין לא חוו אירוע ראשון (כלומר מניעה ראשונית).

מחקר ה- Multicenter Automatic MADIT (Defibrillator Implantation Trial) שפורסם ב- NEJM ב- 1996 היה הסנונית הראשונה. במחקר זה נכללו 196 חולים עם מחלת לב איסכמית בגילאי 25-80 שנה, שהיו לכחות 3 שבועות לאחר אוטם שריר הלב, עם תיעוד של non sustained VT, תפקוד לב מופחת עם מקטע פליטה (EF) עד 35% ו- NYHA class I-III. חולים אלו עברו בדיקה אלקטרופיזיולוגית עם השריית VF/VT שלא הושפעה ממתן פרוקאנימיד. החולים הופנו אקראית לטיפול ב- ICD (95 חולים) או לטיפול תרופתי קונבנציונלי (רובם באמיודון). במעקב ממוצע של כשנתיים ורבע נפטרו 15 חולים בקבוצת ה- ICD (מתוכם 11 מסיבה קרדיאלית) ו- 39 חולים בקבוצת הטיפול התרופתי (מתוכם 27 מסיבה קרדיאלית). כלומר ירידה משמעותית בשיעור הסיכון לתמותה הכללית בחולים שקיבלו ICD ($p<0.009$).

ב- 1999 פורסם מחקר ה- MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) שבחן 704 חולים (בגיל עד 80 שנה) עם מחלה קורונרית, EF עד 40%, non-sustained VT אשר הושרה אצלם VT ב- EPS. מחציתם קיבלו טיפול תרופתי קונבנציונלי, ללא טיפול אנטיאריטמי והמחצית השנייה קיבלה טיפול מונחה על פי תגובה ב- EPS – לתרופה אנטיאריטמית או ICD. במעקב ל- 5 שנים נפטרו 48% בקבוצה ללא טיפול אנטיאריטמי לעומת 42% בקבוצה המטופלת, כאשר שיעור המוות מסיבה אריתמית או דום לב היו 32% ו- 25%, בהתאמה (הורדת הסיכון ב- 27%, $p=0.04$) ועיקר הורדת הסיכון היתה בחולים שקיבלו ICD ($p<0.001$).

לעומת שני המחקרים הנ"ל, פורסם ב- 1997 מחקר ה- CABG-Patch שבדק את השפעת השתלת ICD פרופילקטית בזמן ניתוח מעקפים (אלקטרודות אפיקרדיאליות) בקבוצה של 900 חולים עד גיל 80 עם EF פחות מ- 36%. לא נמצא הבדל משמעותי סטטיסטי בשיעור תמותה כללית (כ- 21%) ושיעור תמותה מסיבה קרדיאלית במעקב עד 4 שנים. בתת

לאחר המצאת הדפברילטור (Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) השימוש בו לפני כ- 20 שנה, הסתבר שמדובר בכלי שיכול לשמש בטיפול בחולים שחוו אירוע דום לב ויכול להתחרות בטיפול התרופתי, דהיינו, תרופות אנטיאריטמיות, שהיו נהוגות אז. מדובר במכשיר שמושתל (כיום) לרוב מתחת לעור ומחובר לאלקטרודות הנמצאות בתוך הלב. המכשיר מנטר את הפעילות החשמלית של הלב ומסוגל לטפל באמצעות קיצוב מהיר, ובמידת הצורך על ידי מתן מכות חשמל, בהפרעות קצב העלולות להיות קטלניות

המחקר שפורסם ב- 1999 נמצא שה- ICD הוריד ב- 45% את שיעור המוות האריתמי (מ- 6.9% ל- 4%). ההנחיות האמריקאיות והאירופאיות מ- 2002 התבססו על מחקרי ה- MADIT וה- MUSTT בהמלצתם על השתלת ICD אצל חולים לאחר אוטם שריר הלב עם EF עד 40%, אירועי nonsustained VT, כלומר לא ממושך או סימפטומטי, והשריית VT ממושך ב- EPS.

ב- 2002 פורסם מחקר ה- MADIT II אשר עורר הדים רבים בקרב הקרדיולוגים ונתן תקווה לחולי הלב. במחקר זה, השתתפו 1,232 חולים שהיו לכחות חודש לאחר אוטם שריר הלב והיה להם LVEF עד 30% ודרגה תפקודית III. בידיעה שחולים אלו כבר מעצם אי ספיקת הלב שלהם נמצאים בסיכון מוגבר למוות קרדיאלי פתאומי, לא נדרשה הוכחה כלשהי של הפרעות קצב לצורך הכללה במחקר.

הגיל הממוצע של החולים היה 65 שנים, 85% מהם גברים. ה- LVEF הממוצע היה 23%. במעקב ממוצע של 20 חודשים נצפתה ירידה משמעותית של כ- 31% בסיכון לתמותה כללית בחולים שקיבלו ICD פרופילקטי לעומת טיפול תרופתי קונבנציונלי (14.2% לעומת 19.8%).

ה- DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic

Cardiomyopathy Treatment Evaluation) שפורסם ב- 2004, עסק (כפי שמרמז שמו) בחולים עם קרדיומיופטיה שלא מסיבה איסכמית. הוא כלל 458 חולים עם LVEF עד 35% ועם פעימות חדריות מוקדמות מרובות או Non Sustained VT. מעקב של 29 חודשים אחר 2 קבוצות המחקר (טיפול תרופתי בלבד מול טיפול תרופתי והשתלת ICD) שה- EF הממוצע שלהם היה כ- 21% וש- 85% מהם קיבלו טיפול בחוסמי בטא ובמעכבי ACE, רשם 28 מקרי מוות בקבוצת ה- ICD לעומת 40 בקבוצת הטיפול השמרני, כלומר 7.9% לעומת 14.1% לשנתיים ($p=0.08$). מאריטמיה נפטרו פי 5 חולים יותר בקבוצת הטיפול השמרני בהשוואה לקבוצת ה- ICD ($p=0.006$).

ב- DINAMIT (Prophylactic Use of an ICD After Acute Myocardial Infarction) נבדק נושא השתלת ה- ICD מוקדם ככל האפשר (6-40 יום) לאחר אוטם שריר הלב אצל 674 חולים עם EF עד 35% ועם דרגה תפקודית I-III. לא נמצא הבדל בתמותה הכוללת אם כי נמצאה ירידה משמעותית בתמותה מהפרעות קצב (ועליה משמעותית בתמותה מסיבות אחרות) בקבוצת ה- ICD.

ב- 2005 פורסם ה- SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) שכלל 2,521 חולים עם אי ספיקת לב (כמחציתם על רקע מחלת לב איסכמית) בדרגה תפקודית II (70%) או III עם LVEF עד 35%. הנבדקים חולקו ל- 3 קבוצות: טיפול תרופתי מקובל, תוספת אמיודון או השתלת ICD. במעקב של כ- 5 שנים, נצפתה הפחתה של 23% בתמותה בקבוצת ה- ICD (22%) לעומת שתי הקבוצות האחרות (28/29%) ($p=0.007$), ללא הבדל בתוצאות בין החולים עם מחלת לב איסכמית ובין אלו עם קרדיומיופטיה מורחבת לא איסכמית. אמיודון לא שיפר הישרדות לעומת קבוצת הפלצבו (ואף הוריד אותה משמעותית בתת הקבוצות שבדרגה תפקודית III). בחולים בדרגה II היה ל- ICD יתרון מובהק והוא הוריד את התמותה ב- 46%.

בהנחיות של האיגודים הקרדיולוגיים מ- 2006, כבר עודכנו ההמלצות והוספו אינדיקציות למניעה ראשונית על סמך העדויות שהצטברו מהמחקרים לעיל.

בתקופה האחרונה פרצה לתחום הקוצבים טכניקה נוספת שבאה לעזרת החולים עם אי ספיקת הלב: ההנחה העומדת מאחורי שיטת הקיצוב Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) או Biventricular Pacing היא שחוסר התיאום בהתכווצות איזורי הלב

השונים עקב הפרעה חשמלית בהולכה פוגמת גם בפעילות המכנית שלו ומוסיפה חטא על פשע אצל החולים, שגם כך תפקוד הלב שלהם ירוד עקב, למשל, אוטמים בשריר הלב. המכשיר המיוחד שחדר לשוק הקוצבים בעשור הנוכחי הוא למעשה קוצב לב, המושתל מתחת לעור ומחובר לאלקטרודות, שאחת מהן (אנדוקרדיאלית) נמצאת בחדר הימני (כמו בקוצב קונבנציונלי) ואילו השניה מוחדרת דרך הסינוס הקורונרי (המנקז את ורידי הלב לפרוזדור הימני) והקצה שלה ממוקם באחד הוורידים הנ"ל, כך שהיא מקצבת את החדר השמאלי מכיוון אפיקרדיאלי. בחולים מתאימים מוחדרת גם אלקטרודה שלישית לפרוזדור הימני.

ה-CR מקצב בו זמנית את החדר הימני ואת החדר השמאלי ומנטרל בצורת קיצוב זו את חוסר התיאום ביניהם.

האם פעולה זו מתורגמת בסופו של דבר לשיפור בתפקוד הלב ובהורדת הסימפטומים מאי ספיקת הלב?

מספר מחקרים מוקדמים, שפורסמו מ-2002, חזרו והוכיחו כי CRT גורם שיפור סימפטומטי, משפר איכות חיים ומשפר גם יכולת תפקודית בחולים עם תפקוד ירוד של חדר שמאל (EF עד 35%) שנשארו סימפטומטיים (NYHA class III-IV) למרות טיפול תרופתי אופטימלי. אך מעבר לשיפור הקליני נבדק גם השיפור בתמותה. במטה-אנליזה של 5 מחקרים כנ"ל, שפורסמה ב-2006 ב-European Heart Journal וכללה 2,371 חולים, הסתבר ש-CRT הוריד בצורה משמעותית את התמותה הכללית ב-29% ואת התמותה מהתקדמות של אי ספיקת הלב ב-38%. לא נמצאה השפעה על מוות קרדיאלי פתאומי.

מחקר ה-Comparison of Medical COMPANION (Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) שפורסם ב-2004 כלל 1,520 חולים עם אי ספיקת לב בדרגה תפקודית III-IV תחת טיפול תרופתי אופטימלי ועם LVEF עד 35%. כמו כן נדרש QRS >120 מילישניות. החולים חולקו ל-3 קבוצות ביחס של 1:2:2 לטיפול תרופתי, לטיפול תרופתי עם השתלת CRT ולטיפול תרופתי עם השתלת CRT-D (כלומר CRT עם דפיברילטור במכשיר אחד). לאחר מעקב של כ-16 חודשים, נצפתה ירידה של 34% (p=0.002) ו-40% (p<0.001) ב-end point המשותף של תמותה כוללת ואישפוז עקב אי ספיקת לב

בתקופה האחרונה פרצה לתחום הקוצבים טכניקה נוספת שבאה לעזרת החולים עם אי ספיקת הלב: ההנחה העומדת מאחורי שיטת הקיצוב Cardiac Resynchronization Therapy (CRT) או Biventricular Pacing היא שחוסר התיאום בהתכווצות איזורי הלב השונים עקב הפרעה חשמלית בהולכה פוגמת גם בפעילות המכנית שלו ומוסיפה חטא על פשע אצל החולים, שגם כך תפקוד הלב שלהם ירוד עקב, למשל, אוטמים בשריר הלב

בקבוצת ה-CRT וה-CRT-D בהתאמה, לעומת קבוצת הביקורת. את התמותה לבדה הוריד ה-CRT ב-24% (לא משמעותי סטטיסטית) ואילו ה-CRT-D הוריד ב-36% (p=0.003).

מחקר זה הדגים למעשה את הערך המוסף בהשתלת CRT עם דפיברילטור להורדת התמותה הכוללת בחולים אלו.

במחקר ה-CARE-HF (Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure) שפורסם ב-2005 נכללו 813 חולים עם LVEF עד 35% (חציוני 25%), בדרגה תפקודית III (94% מהנבדקים) או IV למרות הטיפול התרופתי ועם עדות לדיסריתמיה קרדיאלית על פי רוחב QRS מעל 150 מילישניות/אקו.לב.

במעקב ממוצע של קרוב לשנתיים וחצי, נפטרו 20% בקבוצת הקיצוב הדו חדרי ו-30% בקבוצת הביקורת שקיבלה טיפול תרופתי בלבד (p<0.002), נמצא שיפור משמעותי בתפקוד הלב, בדרגה התפקודית, ובאיכות החיים.

ב-CARE-HF trial extension phase שפורסם ב-2006 - האריכו החוקרים את תקופת המעקב אחר אותן שתי הקבוצות ליותר מ-3 שנים (37.4 חודשים) ומצאו הגדלה של הפער בין שתי הקבוצות, אשר התבטא בהבדל משמעותי בתמותה כללית של 38.1% בקבוצת הביקורת לעומת 24.7% בקבוצת הקיצוב (p<0.0001), הן על חשבון התמותה מאי ספיקת לב 5.1% מול 3% לשנה לטובת ה-CRT (p<0.003) והן על חשבון שיעור תמותה קרדיאלית פתאומית של 4.3% לעומת

2.5% לשנה (p<0.005).

המחקרים הנ"ל תומכים בטיפול ב-CRT לשיפור קליני ולהורדת התמותה בקבוצת חולים ספציפית זו שמצתה את הטיפול התרופתי, ומעידים על הערך הנוסף שיש למכשיר משולב של CRT עם דפיברילטור. בזמן האחרון, נערכים מחקרים נוספים שבודקים את הרחבת הטיפול ב-CRT גם לאינדיקציות נוספות (למשל חולי אי ספיקת לב עם QRS צר אך עם עדות לדיסריתמיה בהתכווצות הלב באקו או חולי אי ספיקת לב עם פרפור פרודורים).

לא הרחבנו בסקירה זו לגבי חולים עם מחלות גנטיות המעמידות אותם בסיכון למוות קרדיאלי פתאומי (כקרדיומיופטיה היפרטרופית, Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia, תסמונת Brugada, תסמונות long QT ו-short QT ועוד). במחקרים למניעה שניונית נכלל אחוז קטן של חולים עם תסמונות אלו. בעניין המניעה הראשונית (בחולים ובני משפחתם) עדיין אנו נמצאים בתחום אפור רחב לגבי יעילות השתלת ICD מניעתית מול הסיכונים שבהשתלה כאי נוחות, זיהומים, מכות חשמל לא תואמות (inappropriate shocks) ועלות המכשיר לשירותי הבריאות.

העולם הקרדיולוגי (רופאים וחולים) ממתינ מחד גיסא לשיפור טכנולוגי במכשירים (למשל בזיהוי נכון של הפרעות הקצב על ידי הדפיברילטור, כדי להוריד את שיעור ה-inappropriate shocks וליירידת העלות שלהם) (השיקול הכלכלי חייב להיכנס למערכת ההחלטות כדי לחלק בצורה הגיונית והוגנת את עוגת התקציב לבריאות, ומאידך גיסא ל"מיצוי" יעיל יותר של האנשים הנמצאים בסיכון מוגבר למוות קרדיאלי והעשויים ליהנות מ-ICD ו-CRT מכלל חולי הלב וה"נשאים" (כלומר בעלי גורמי הסיכון), למשל בעזרת בדיקות לא פולשניות כאלו דופלר ריקמתי (TDI) או T Wave Alternance (TWA) או בדיקות פוטנציאלים מאוחרים (LP) כדי למנוע, במידת האפשר, את ה-Sudden Death הבא.

ד"ר רונית שוחט-זברסקי, יחידת קוצבי לב, בי"ח בילינסון וקופ"ח מכבי
פרופ' בוריס שטרסברג, סגן מנהל ומ"מ המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין, מנהל היחידה לאלקטרופיזיולוגיה וקוצבי לב, בי"ח בילינסון

לניטור לחץ דם של 24 שעות, יתרונות מרובים על פני בדיקת לחץ דם במרפאה. עם זאת, אי הקפדה על בעיות טכניות וטעויות בעת המדידה, עלולות לעוות את תוצאות הניטור

כרפ' מיכאל בורשטיין

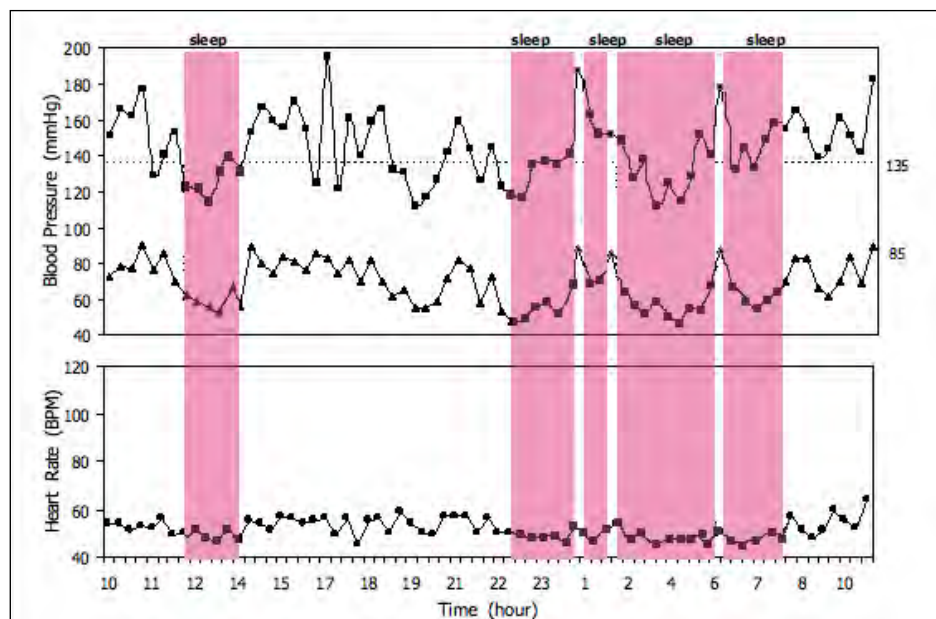
טעויות אפשריות

לבצע את הרישום באופן שמאפשר הוצאת מסקנות. תוצאות ייחודיות לניטור הן אלה שבהן המכשיר לא נבדק במחבר T ולכן לא ידוע אם המכשיר מודד ערכים דומים לאלה שנמצאים במדידה הידנית הבו-זמנית. על מנת שנוכל להיות משוכנעים בתוצאות הניטור הן חייבות להיות דומות לפחות בעת ההתקנה ואם אפשר, עדיף גם בעת הסרת מכשיר הניטור. כדי להימנע מתגובות של הנבדק לידיעת לחץ הדם שלו – דבר, אשר קורה במיוחד אצל נבדקים החוששים מלחץ דם מוגבר ואשר מציאת ערכים כאלה אצלם מאששת את חרדותיהם ותורמת בכך למציאת ערכים מוגברים – יש לבטל את אפשרות קריאת לחץ הדם בצג המכשיר.

סדרה של בעיות טכניות עלולה לעוות את תוצאות הניטור. למען האמת, חיונית הקפדה על כל ההיבטים הטכניים של הניטור, כפי שמופיעים בטבלה (7-8). טעויות הקשורות בטכניקה של המדידה, דומות בחלקן לאלו של המדידה הרגילה (הצורך בשרוול רחב בחלק מהנבדקים, בוודאי בעידן זה בו ההשמנה כה נפוצה, וכיצא בזה). ביצוע הניטור בתכיפות מדידות של פחות משתיים בשעה הוא אולי נוח יותר לנבדקים, אך עלול להביא לאיבוד תופעות שקרו בין המדידות התכופות. מכיוון שרוב אי הנוחות נגרם בעצם ענידת המכשיר, מוטב

ניטור לחץ דם של 24 שעות מבוצעים לעתים קרובות יותר ויותר ויש בהם, כידוע, יתרונות מרובים על פני הבדיקה השגרתית במרפאה (1). בניטור לחץ הדם של 24 שעות נמצא קשר הדוק יותר מאשר ללחץ הדם במרפאה, למידת הפגיעה באברי המטרה אצל הנבדקים: דרגת הרטינופיתיה ההיפרטנסיבית, עיבוי דפנות עורקי הצוואר, מציאות היפרטרופיה של חדר שמאל, דרגת המיקרואלבומיוריה והפרשת החלבון בבעלי יתר לחץ דם, התקדמות למיקרואלבומיוריה בחולי סוכרת צעירים, קצב הידרדרות תפקודי הכליה ועוד. בנוסף נמצא, כי רמות לחץ הדם כפי שהן נקבעות בניטור מנבאות טוב יותר מלחץ הדם במרפאה הופעת סיבוכים קרדיוואסקולריים במהלך החיים ואף תמותה כוללת (2-5). חשובים במיוחד היכולת לזהות תבניות של תגובת לחץ הדם לעצם המדידה (WHITE COAT EFFECT), לחץ דם שהינו גבוה במדידת הרופא אך תקין בניטור, לחץ דם "ממוסך" כלומר לחץ דם שהינו תקין במדידה אצל הרופא אך מוגבר בניטור, העדר ירידה מספקת של לחץ הדם בשינה (NON DIPPING) ויתר לחץ דם בשינה. שני האחרונים ניתנים לזיהוי אך ורק על ידי ניטור אמבולטורי של 24 שעות.

מתוך כך עולה, שלעתים על הרופא להתעלם ממדידותיו כפי שהן מתבצעות במרפאה, ולהסתמך בהחלטותיו הטיפוליות רק על תוצאות הניטור. למרות הקשיים הטבעיים שהחלטה שכזו גורמת לנו, הרופאים, הדבר אפשרי. על מנת שנוכל להיות מסוגלים "לוותר" על משמעות מדידתנו במרפאה באותם המקרים בהם לחץ הדם בניטור שונה מזה שנמדד במרפאה, עלינו להיות משוכנעים כי ניטור לחץ הדם מתבצע במהימנות שכן תוצאות הניטור עשויות להיות, בחלק מן החולים, משענתנו העיקרית, אם לא היחידה, להחלטות טיפוליות. דבר זה חיוני במיוחד במקרים בהם התועלת של הניטור מיריבת, כלומר דווקא באותם הנבדקים בהם יש הבדל משמעותי בין לחץ הדם במרפאה לעומת זה שנמצא בניטור 24 השעות (1,6,8).



תרשים 1:

תרשים לחץ הדם של מטופלת: סיסטולי ודיאסטולי בפגל העליון ודופק בתחתון, בוודד תקופות המדידות בשינה ובליקן בערנות, לפי דיווח הנבדקת, שקמה שלוש פעמים ממיטתה לשירותים כלילה וישנה כמעט שעותיים בצהריים. כאשר מחושבת ירידת לחץ הדם בשינה (לחץ דם בלילה חלקי היום) לפי הגדרה שרירותית של לילה (23:00 עד 7:00 למחרת), הרי היא 0.97 ללחץ הדם הסיסטולי ו-0.90 לדיאסטולי בהתאמה. כלומר, לא מודגמת הירידה הצפויה של 10% בשינה. לעומת זאת, אם מחושבת ירידת לחץ הדם בשינה לפי יומנה של הנבדקת, אזי היא בשיעורים העולים על 10% והיחס הינו 0.88 ו-0.79 בהתאמה, כלומר ירידה תקינה בשינה.



**טעויות בניטור
לחץ דם של**

**24
שעות**

טבלה 1. נקודות טכניות בביצוע ניטור לחץ דם של 24 שעות, החשובות למניעת שגיאות בביצוע וטעויות בפירוש הניטור:

נקודות חיוניות לביצוע מדויק וכירוש נכון של ניטור לחץ דם של 24 שעות	
1 ביצוע ניטור במכשירים שעברו בדיקת מהימנות על פי פרוטוקולים מובנים על ידי גורמים מוסמכים, למשל הפרוטוקול של החברה הבריטית ליתר לחץ דם	
2 כמו במדידה הקלינית הרגילה, שימוש בשרוול מדידה בגודל ההולם את זרוע הנמדד (מתחת ל- 32 ס"מ היקף STANDART ומעל ל- 32 ס"מ LARGE ADULT ולעיתים רחוקות אף מידות נוספות לילדים, לכחשים מחד ולבעלי היקף זרוע מעל 42 ס"מ (מאידך)	
3 מדידה מקבילה (במחבר Z) במנומטר כספית שלא תחרוג ביותר מ- 5 מ"מ כספית בין שני המכשירים.	
4 מרווחי מדידה של לא פחות מ- 30 דקות	
5 ביטול קריאת לחץ הדם בצג (שהנבדק לא יראה)	
6 הימנעות מפעילות גופנית מאומצת ויישור הזרוע בעת המדידה עצמה	
7 קיום יומן פעילות, כלל ציון אירועים חריגים חמני שינה, שיאפשרו פרשנות הנשענת על מציאות הניטור	
8 ציון שינה בשעות היום (אם קיימת) וחשיבה כלחץ דם בשעות השינה ולא בערנות (יום)	

תרשים 2. באותה המידה ממוצע 24 שעות עשוי להיות תקין כמו גם ממוצע לחץ הדם בשעות הערנות, כל זאת בנוכחות ערכי לחץ דם העלולים להיות מוגברים בשעות השינה (במיוחד אם היא קצרה יחסית).

לסיכום: כשם שהאפשרות הטכנית לבצע ניטור 24 שעות פותחת אפשרויות נוספות, היא גם גורמת סיבוכים וקשיי פרשנות כמו גם טעויות, שלפחות מהטכניות שבהן, רצוי להימנע על ידי הקפדה על ביצוע הניטורים לפי ההנחיות והתחשבות בעת פענוח הניטור בהתנהגות הנבדק. על מנת לקבל נתונים על התנהגות הנבדק, חייבים לבקש מהנבדקים למלא יומן עם פרטי שעות השינה, התעוררויות לילות ואירועים חריגים. משתמע מכך, שגם שימוש באמצעים מתקדמים אינו פוטר אותנו מהפרקטיקה ה"קלאסית" – להקשיב לנבדק!

פרופ' מיכאל בורשטין, היחידה ליתר לחץ-דם, מחלקה פנימית, ביה"ח הדסה-הרצופים, ירושלים
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

המהווה מדד חשוב המנבא פגיעה באברי מטר, ולא פחות מכך תחלואה ותמותה. (9-1,6). בדומה לכך, התעוררויות משניות, ברוב המקרים לצרכי הליכה לשירותים, או לשם פעילויות אחרות, הנקה למשל (למרות שאין מניקות רבות בין המנוטרים...) גורמות לעליית לחץ הדם לערכים הדומים לערכי הערנות ביום. התעלמות מתופעה כזו, במיוחד כאשר היא חוזרת, כלומר הכללת מדידות בערנות בשעות הלילה עלולה לגרום להעלאה שגויה של לחץ הדם הלילי ולתופעת NON DIPPING גם כאשר לחץ דמו של הנבדק יורד היטב בשנתו (11) – ראה תרשים מספר 1. המציאות בה יש נורמות ללחץ דם של 24 שעות 130/80 לפי AHA (7), 125/80 לפי ESH (9) בעוד שלערנות ושינה 135/85 ו- 120/70 בהתאמה לפי שתי ההגדרות (7,8), היא פתח לטעות. בפועל, בלמעלה מ- 7% מהניטורים שבוצעו במעבדתנו הייתה אי התאמה בהגדרת הנורמה בין ממוצע 24 שעות שהיה תקין לפי AHA או לפי ESH, לבין ערכים בערנות או בשינה שאינם תקינים, באנשים שממוצע 24 שעות אצלם הדגים ערך לחץ-דם תקין. דבר זה אפשרי אם לחץ הדם מוגבר ביום ונמוך בשינה, אזי הממוצע עשוי להיות תקין (במיוחד אם השינה ארוכה...) – ראה

אופציה זו מצויה בכל המכשירים העכשוויים, גם אם לא בשימוש תמידי, בחלק ממעבדות הניטורים.

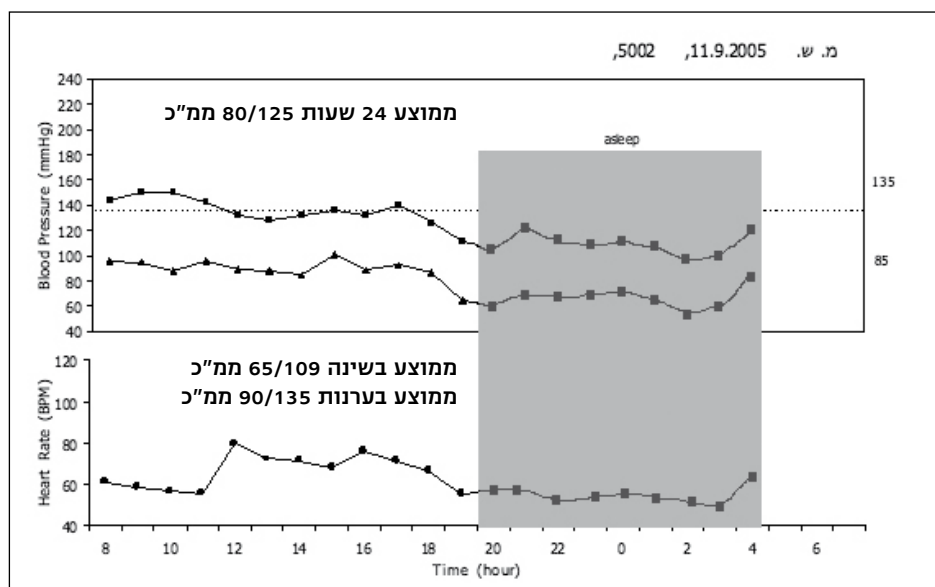
חיוני גם מידע אודות האירועים בעת הניטור, למשל אם נבדק נזף על ידי הממונים עליו או היה מעורב באירוע אחר המלווה באי נעימות מכל סוג שהוא. צפוי שבזמן אירוע כזה או לכחות זמן מה אחריו יהיה לחץ הדם מוגבר בצורה שאולי אינה טיפוסית כלל למהלך לחץ הדם ברוב יומו של הנבדק.

ניתוח נפרד – ערנות מול שינה

הגדרת שעות הערנות והשינה היא בעלות חשיבות רבה, שכן באופן תקין לחץ הדם יורד מאד בשעות השינה (6-10). אנו צריכים להיות מעוניינים בניתוח נפרד של לחץ הדם בערנות ובשינה משום שכאשר ערנות ושינה, להם ערכי נורמה שונים, מתערבבים, הדבר מטה את הממוצע לערכי השינה הנמוכים יותר ומביא לסיווג מוטעה של יתר לחץ דם ביום (או ליתר דיוק בערנות) כתקין, או כמוגבר פחות ממה שהוא באמת. תופעה זו בולטת במיוחד כאשר מכניסים שעות שינה ביום (שנת צהריים) בממוצע היומי. הדבר מפחית לא רק את הממוצע אלא גם מוריד את שיעורי ירידת לחץ הדם בשינה, ה-NON DIPPING,

תרשים 2:

תרשים לחץ הדם של מטופל: סיסטולי ודיאסטולי בפנל העליון ודופק בתחתון, באפור תקופות המדידות בשינה וכלבן בערנות, לפי דיווח הנבדק. בעוד שממוצע 24 השעות תקין לחלוטין: 125/80 מ"מ"כ, הרי בערנות הוא מוגבר בעליל: 135/90 מ"מ"כ. התקינות בממוצע 24 השעות מתאפשרת בשל לחץ דם בשינה של 109/65 בממוצע, כאשר משך השינה מעל תשע שעות....



האם יש מקום לבצע אקוקרדיוגרם לכל חולה עם יתר לחץ דם



הורדת מסת שריר הלב באמצעות טיפול תרופתי ביתר לחץ דם, מורידה תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם. לפיכך, נודעת חשיבות רבה לזיהוי מוקדם של עליה במסת שריר הלב. בדיקת אקוקרדיוגרפיה היא הבדיקה הרגישה ביותר לאיתור עליית מסה והפרעה בתפקוד שריר הלב

ד"ר חיים יוספי

LV FILLING PRESSURE) עולים ועקומת הלחץ/נפח סוטה שמאלה ומעלה. בשל כך, שינוי קטן בנפח גורם לשינוי גדול בלחץ. חולים אלו נוטים לפתח יותר מאחרים גודש ריאתי בעת עליה, אפילו מתונה, בלחץ הדם (מעל 160/90 מ"מ"ס).
יתר לחץ דם המלווה בהתעבות שריר הלב גורם, מחד

לגביר את הסיכון לתחלואה ולתמותה קרדיוסקולרית באוכלוסיות שונות, ללא קשר לדרגת לחץ הדם (5-6).
התעבות שריר הלב בעקבות יל"ד גורמת לירידה בהיענות (COMPLIANCE) של חדר שמאל ועליה בנוקשותו. כתוצאה מכך, לחצי המילוי בחדר שמאל

תר לחץ דם (יל"ד) גורם לתחלואה ולתמותה מוגברים ממחלות לב וכלי דם. איזון לחץ דם מכחית בצורה משמעותית את התחלואה והתמותה, אך למרות הורדת לחץ הדם לנורמה (על-פי יעדי הטיפול המקובלים), עדיין הסיכון לתחלואה ותמותה מוגבר (1-4). קיום התעבות שריר הלב

את מסת שריר הלב (LVM= Left Ventricular mass) דוגמא לחישוב מובאת בנוסחה הבאה

$$\text{Left Ventricular mass} = 1.04 \times 0.8 [\text{LV wall thickness} + \text{internal Dimension}] - [\text{Internal Dimension}] + 0.6g$$

לנוסחה זו קורלציה טובה עם מסת שריר הלב, כפי שנבדקה בשקילות הלב בניתוחים שלאחר המוות ($r=0.9$, $P<0.01$). כמוכך, לא דומה אדם גבוה ורחב לאדם נמוך ורזה ולפיכך עלינו להביע את הערכים ביחס לגובה או לשטח הגוף. מסת שריר הלב מתוקנת לשטח הגוף נקראת LVMI = Left ventricular mass Index והיא מחושבת על ידי חלוקת תוצאת הנוסחה הנ"ל לשטח פני הגוף.

השפעת ירידת מסת שריר הלב על תחלואה ותמותה

במחקרים שונים, כולל ה- LIFE (9-12), נמצא שירידה של 25.3 גרם למטר רבוע במסת שריר הלב לאחר טיפול בנוגדי - ALL (LOSARTAN) הורידה את התמותה הקרדיוסקולרית ($P=0.62$ ($0.47-0.82$), $HR=0.09$).

היעדר LVH כשלעצמו היה קשור במחקר זה בירידה משמעותית של 42% בתחלואה ובתמותה קרדיוסקולרית ($P=0.08$ ($0.38-0.86$), $HR=0.58$). ואכן, בהעדר LVH הסיכון מראש לקבל אירוע קרדיוסקולרי היה נמוך יותר ב- 22% לכל ירידה של 25.3 גרם במסת שריר הלב.

מכאן נובע, שהורדת מסת שריר הלב מפחיתה משמעותית את הסיכון לתמותה ולתחלואה קרדיוסקולרית.

ממצאים אלו תומכים בצורך לבצע אקוקרדיוגרפיה לחולים עם יתר לחץ דם.

ה- Guidelines השונים מתייחסים לכך בזיהרות הנדרשת מן הטעם הכלכלי ומסכמים כדלקמן (13-14).

ה- JNC-7 REPORT ממאי 2003 מפרט את הבדיקות הראשונות הנדרשות לעיבוד חולה המאובחן לראשונה עם יתר לחץ דם. הבדיקות כוללות: אנמנה, בדיקה פיזיקלית מלאה כולל לחצי דם בשתי הזרועות, דפקים בכל התחנות ובדיקות פונדוס אק"ג, בדיקות שתן ודם.

גם ה- WHO - ISH GUIDELINES נוקטים באותו הקו. מהנחיות אלו נובע, שרק במקרים בהם לחץ הדם אינו מאוזן, יש לבצע בירור הכולל אקוקרדיוגרם. זאת, למרות העדות הברורה שאקוקרדיוגרפיה הוא כלי חזק ויעיל באיתור LVH, הנחשב לגורם סיכון עצמאי

גם - Isolated Systolic Hypertension (ISH) גורם לעליה משמעותית בסיכון לפתח LVH (2.6%-5.9%). בחולים שלחץ דם לא יורד בשעות השינה (NON DIPPERS), הסיכון לפתח LVH גבוה יותר מאשר באלו שלחץ דם יורד מעל ל- 10% בעת השינה (DIPPERS). מעבר לערכי לחץ דם, יש גורמים נוספים התורמים להגדלת מסת שריר הלב כמו פעילות מוגברת של מערכת העצבים הסימפטטית, ומערכת הרינן אנגיוטנסין ותכולת מלח גבוהה במזון.

אבחון מוקדם של LVH

האמצעי הפשוט ביותר לאבחון LVH הוא האלקטרוקרדיוגרם (אק"ג).

יעילות אק"ג באבחון LVH על פי כל קריטריון שנבחר, היא נמוכה למדי. אמנם הסגוליות גבוהה - 78%-88%, אך הרגישות נמוכה ונעה בעבודות השונות בין 20%-50% בלבד (7-8).

הקריטריונים המקובלים לנוכחות LVH באלקטרו-קרדיוגרם נקבעו ע"פ נוסחאות בעיקר: הראשונה, נוסחת CORNELL ($R_{avl} + S_{v3} + 6 > 2440 \text{ mm} \times \text{ms}$) או נוסחת LVH - LYON ($S_{v1} + R_{v5-6} > 35 \text{ mm}$). ברם, נוסחאות אלה, כאמור, אינן מספיק רגישות לאתר את כל החולים עם LVH.

כאשר יש LVH באק"ג מדובר בהתעבות קשה הגורמת לתחלואה ולתמותה גבוהות למדי. על כן, נוכחות LVH באק"ג מחייבת משנה זהירות והקפדה על יעדי הטיפול בחולים אלו.

בדיקת אקוקרדיוגרפיה

אקוקרדיוגרפיה הינה בדיקה לא פולשנית, קלה ומהירה יחסית. הגישה אליה קלה ובניגוד לרגישות הנמוכה של האלקטרוקרדיוגרם בזיהוי LVH, היא מתאפיינת ברגישות ובסגוליות גבוהות למדי, מעבר ל- 90% (9).

הפרוטוקול המקובל הוא לקבוע את עובי המחיצה הבין חדרית (LV SEPTUM) ואת עובי הדופן האחורית (LV POSTERIOR WALL) במנח הנקרא PARASTERNAL LONG AXIS כאשר החולה שוכב על צידו השמאלי. המדידה נעשית בסוף שלב הדיאסטולה בקו הבזיל של החדר השמאלי, דהיינו בגובה בסיס העלים של המסתם המיטרלי.

עובי תקין של השריר מוגדר מ-9 עד 11 מ"מ. מסת שריר הלב מחושבת בשיטת "בובת הבבוצ'קה" הידועה. דהיינו, חישוב נפח החדר השמאלי במעטפת החיצונית, אחר כך חישוב נפחו במעטפת הפנימית. מדידת ההפרש בין שניהם במכפלה למשקל הסגולי תיתן

גיסא, לצריכה מוגברת לחמצן ומאיך גיסא, לירידה בזרימה הקורונרית (הכלילית). הפחתה זו בהספקת החמצן ללב, נגרמת משתי סיבות עיקריות: הראשונה, האצת טרשת העורקים הכליליים בנוכחות גורמי סיכון נוספים (השמנה, דיסליפידמיה, עישון וכו'). השנייה, לחץ תוך חדרי גבוה ופיברוזיס סביב כלי הדם הקטנים, הגורמים לפגיעה באספקת הדם ברמה התאית.

השילוב של צריכת חמצן גבוהה ואספקת דם מופחתת גורם לאיסכמיה יחסית וחשיפה לאוטמי לב חוזרים, שבסופם יגרמו לאי ספיקת לב סיסטולית ולמוות.

LVH גורם להפרעות קצב שונות, הן חדריות והן על חדריות.

הפרעות הקצב העל חדריות שעיקרן פרפור עליות, קורות במנגנון הבא:

LVH גורם לירידה בהיענות חדר שמאל בעקבות זאת לעליה בלחץ הסוף דיאסטולי (LVEDP) בחדר. כתוצאה מכך, מתפתחת עליית לחץ בעליה השמאלית (LAP) ובעקבותיה עליית לחץ בוורידי הריאה. עליית לחץ זו גורמת למתיחת הוורידים המעוררת פרפור עליות. התהליך נגרם על ידי תאים מעוררי חשמל הנמצאים סביב מוצא ורידי הריאה ומכילים רצפטורים לאנגיוטנסין II. לפיכך, רמה גבוהה של אנגיוטנסין II יכולה לתרום ליכולת לייצר פרפור עליות. LVH מגביר גם את הסיכון להפרעות קצב חדריות, עקב שילוב של מספר גורמים: פגיעה בהולכה עקב פברוזיס, איסכמיה של שריר הלב, מערכת סימפטטית מעוררת עם נטייה לפעילות חשמלית אקטופית ושינויים באלקטרוליטים, כגון הפוקלמיה המוחמרת בנוכחות אלדוסטרון גבוה וטיפול במשתנים.

מאחר והסיבוכים המתוארים לעיל גורמים לתחלואה ולתמותה, נשאלת השאלה האם הם הפיכים. נתונים שפורסמו לאחרונה מצביעים על כך שהורדה של מסת שריר הלב באמצעות טיפול תרופתי ביתר לחץ דם, מורידה תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית בחולים אלו (1). לפיכך, חשוב לזהות מוקדם עליה במסת שריר הלב, על מנת שניתן יהיה להתחיל מוקדם ככל האפשר את הטיפול הנדרש להקטין את מסת שריר הלב.

הסיבות להתפתחות LVH

יתר לחץ דם הוא הגורם המרכזי להגדלת מסת שריר הלב ולכן, ככל שלחץ הדם גבוה יותר, הסיכון לפתח LVH עולה. הסיכון לפתח LVH גבוה יותר בגיל מבוגר.

אם אתם בסביבה

קונגרסים מסביב לעולם

23-25 באפריל, שיקגו, ארה"ב:

Health IT Certification

registration@hcconferences.com

26-28 באפריל, קאן, צרפת:

4th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum

cvct@overcome.fr

2-3 במאי, ניו יורק, ארה"ב:

Advanced Cardiac Techniques in Surgery (ACTS) 2007

acts@promediacme.com

2-4 במאי, ניו יורק, ארה"ב:

9th Annual Echocardiography Conference: State of the Art 2007

rhostnick@nshs.edu

9-11 במאי, וושינגטון, ארה"ב:

Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke

Conference 2007

Stephanie.Cantu@heart.org

11 במאי, קלמונס, צפון קרוליינה

Building Partnerships for Healthier Hearts

sfrankli@wfubmc.edu

22-25 במאי, ברצלונה, ספרד

EuroPCR: Annual meeting of the European Association of Percutaneous

Cardiovascular Interventions

europocr@europa-organisation.com

2-6 ביוני, וושינגטון, ארה"ב

2007 Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting

MeetingInfo@snm.org

9 ביוני, ניו יורק, ארה"ב

Beyond Cholesterol

cme@columbia.edu

12-9 ביוני, המבורג, גרמניה

Heart Failure 2007

HFsecretariat@escardio.org

וחשוב שהטיפול בו מוריד את הסיכון. נראה, לכן, ששיקולים כלכליים גרמו למחברים להימנע מהמלצה חד משמעית לבצע אקוקרדיוגרפיה בכל חולה עם יתר לחץ דם.

עד כמה המחברים היו מושפעים משיקולים לא מדעיים, ניתן ללמוד מהסתירה בהמלצות של האיגוד האירופאי וארגון הבריאות העולמי (WHO - ISH GUIDELINES). בהמלצות אלו מודגש, שנוכחות LVH יכולה להעלות את רמת הסיכון של החולה מרמה נמוכה לרמה בינונית. לרמת הסיכון יש משמעות טיפולית, שכן לחולים ברמת סיכון בינונית יש להתחיל טיפול תרופתי בעוד שבחולים בסיכון נמוך ניתן לנסות שינוי בהרגלי חיים. כיצד, אם כן, ניתן להגדיר את רמת הסיכון אם לא נבצע אקו לכל חולה?

Schillaci (15-16) מצא בעבודותיו שתוצאות בדיקת אקוקרדיוגרפיה העלו ב- 29% מהחולים את דרגת הסיכון מנמוך לבינוני. אמנם, בדיקת סקר ראשונית על ידי אקוקרדיוגרפיה תכפיל את העלות הראשונית של האבחון והטיפול בחולים אלו, אך נראה כי בטווח הארוך יצא שכרינו בהפסדנו.

לאור זאת נראה שההנחיות ב-Guidelines מוטעות, מכיוון שחולה שלא מגיב לטיפול נמצא לרוב בסיכון גבוה ולגביו תוצאות האקו לא ישנו את הגישה הטיפולית. לעומתן, החולה עם יתר לחץ חדש יכול להיות בקבוצות סיכון שונות, ולכן ביצוע אקוקרדיוגרפיה יעזור לסווג אותו בקבוצת הסיכון המתאימה.

לדעתי, כאשר אנו מאתרים חולה חדש עם יתר לחץ דם, עלינו לבצע מאמץ נרחב על מנת לאתר נזק לאברי המטרה ולהגדיר את מידת הסיכון של החולה.

מציאת נזק לאברי מטרה, תחייב אותנו לטיפול תרופתי מיידי אל יעדי הטיפול המקובלים.

בנוסף, האקוקרדיוגרפיה תתרום להבנת פגמים נוספים בשריר הלב, שלעיתים מקדימים את התעבות שריר הלב, כגון הפרעה דיאסטולית, הגדלת העלייה השמאלית ובוודאי לחצי המילוי של החדר השמאלי. הימצאותם מחייבת התייחסות שונה ותשפיע ישירות על העוצמה וסוג הטיפול שהחולה יקבל.

ד"ר חיים יוספי, מנהל מרפאות הלב, קמפוס המרכז הרפואי ברזיל, אשקלון, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

נאורופטיה סוכרתית כואבת

הכאב העצבי, השכיח בקרב חולי סוכרת, פוגע בצורה קשה באיכות חייהם של החולים. בשל העובדה שאין מענה אחיד לכל סוגי הכאב, חשוב לאבחנו במדויק. אפשרויות הטיפול מגוונות, מתרופות ועד התערבות כירורגית

ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

לאיבר המטרה. יש צורך באיסוף קפדני של האנמזה וסקירת מערכות אודות נאורופטיה סוכרתית אוטונומית, ובמיוחד אודות אותם תסמינים בעלי השפעה תפקודית ואלו עליהם אנו יכולים להשפיע. Cardiovascular Autonomic Neuropathy הגורמת לירידה בתחושת הכאב בזמן התקפי לב ויצירת ה-Silent MI, ירידה בהישרדות מאירועים לבביים איסכמיים, עליה בהופעת ארטמיות לבביות, והופעת ה-Orthostatic Hypotension כתוצאה מהפגיעה ביכולת העצבים לזרזת כיווץ והרחבה של כלי הדם. הפגיעה במערכת הגסטרו-איטסטנילית גורמת לירידה בתנועתיות הקיבה (Gastroparesis) והמעיים עם כאבי בטן וצרבות (עקב reflux) ומובילה להקאות, שלשולים או עצירות, לעיתים עד אנורקסיה. כן עשויה להיגרם ירידה אצל גברים ונשים ביכולת התפקוד המיני, ירידה בתפקוד שלפוחית השתן ועוד דברים רבים. פגיעות אלו כולן יכולות להיות מלוות בכאב באופן ישיר, מסיבי כאב המולכים במערכת האוטונומית ומפגיעה בתפקוד האיבר הגורמת כאב. 4. פולי-נאורופטיה היקפית סנסורי-מוטורית - הפגיעה העצבית השכיחה ביותר מבין הפגיעות העצביות במחלת הסוכרת. הפגיעה מתאפיינת בהרס של עצבים ברגליים וידיים בפיזור של כפפות וגרביים. המחלה מתפתחת מהפריפריה לכיוון המרכז. העצבים הנפגעים הם העצבים המוטוריים, העצבים הפרופיוצפטיבים והעצבים התחושתיים. הפגיעה מתפתחת לרוב לאורך זמן ובתחילה ניתנת לאיבחון רק ע"י מבחנים קליניים של תחושה (מגע עם שערה בלחץ של 10 גרם), וויברציה (קולן של 120 HZ). יש לבצע בדיקות אלו פעם בשנה לצורך איבחון ומעקב בחולי סוכרת. ביצוע EMG חשוב יותר לשלילת גורמים אחרים לנאורופטיה. ניתן למצוא את הפגיעה התחושתית המולכה פרופיוצפטיה ותחושות מגע, לחץ וקור במקביל מתפתחת הפגיעה בסיבי העצב הדקים המולכים כאב וחום. השילוב של פגיעות אלו גורם להיפר-אסטזיה (הפרעות תחושתיות לא נעימות), לכאב עז בעל אופי שורף, ולבסוף לאלודיניה (גרשיות יתר המתבטאת בכאב מגירוי שאינו כואב, כגון מגע בגד או זרם מים ואף, במצבים קשים, משב רוח) באזורי כפות הידיים והרגליים. בנוסף נגרמת חולשה בגפיים, חוסר תחושה (למרות הכאב) והליכה

(advanced glycation end products), הפרוטאין קיז C, וחומרים במסלול יצירת הפוליאל מחרמנים חלבונים וליפידים תוך תאיים. הפגיעה המשולבת בכלי הדם המספקים את העצבים (Vasa Nervorum) הגורמת לכיווץ כלי הדם (חסימה פיזיולוגית) וחסימה ע"י פלקים (מכנית) שלהם מצד אחד והפגיעה החימצונית בתאי העצב מצד שני, מעצימה את הפגיעה. השילוב בין חוסר באספקת חמצן לתא אחד וחוסר פינוי של מטבוליטים מאידך, גורם להתגברות הנזק לאקסונים. בנוסף, כלי הדם הגדולים נפגעים כתוצאה ממחלת כלי דם פריפריים (PVD) הנפוצה ביותר בחולי סוכרת, ולכן לחץ הדם הפריפרי יורד, ובעקבותיו הזרימה. מודלים נסיוניים בחיות מעבדה הראו, כי שימוש בתרופות המרחיבות את כלי הדם ACE inhibitors ותורופות החוסמות פרוטאין קינאזות מסוג C, מאיטות את התקדמות הנאורופטיה ואף משפרות אותה.

איפיון וסוג הפגיעות העצביות היוו רב ויכול לכלול כל חלק במערכת העצבים. במחקר שבא לבדוק את השפעת הכאב על שגרת היומיום של החולים נמצא, שאצל 53% מהם הכאב קיים כל יום וכל היום. אצל 30% נוספים, הכאב מופיע כל יום אבל לא במשך כל היום, ולרוב הוא מופיע בלילה או כשהם עייפים או מתנוחים. הכאב הוא בעל אופי שורף ומתפרץ ויכול להופיע ללא כל גירוי מוקדם אך מתחזק במגע או בדריכה על האזור הכואב.

אנו מזהים מספר סוגים נפוצים של פגיעות עצביות במחלת הסוכרת

1. מונו-נאורופטיה (פגיעה בעצב בודד) - נראה, כי עצי החולים גרישים יותר לפגיעות, ולכן במצב כמו לחץ על העצב המדיאני בבסיס כף היד ב-Carpal Tunnel Syndrome יש עליה בהופעת הפגיעה יחסית לאוכלוסייה הבריאה.
2. פלקסופטיה (פגיעה בצברי עצב) - אזורי מסוימים כמו סביב שורשי העצב בגב תחתון או בצוואר נפגעים יותר וגורמים לתופעות שבמבט ראשון נראות ככריצת בלט דסקית בין חולייתית. הערכה של נאורופטיה פוקלית או מולטיפוקלית דורשת בדיקה קלינית באזור הקשור לתסמינים הקליניים.
3. פגיעה במערכת העצבים האוטונומית. הפגיעה במערכת הזו גורמת לפגיעות המסווגות בהתאם

בחינה אפידימולוגית, הסוכרת היא הסיבה המובילה לפגיעה נאורופטית בעולם המערבי. היא גם הסיבה המובילה לתחלואה בין חולי הסוכרת. כשבוחנים את כלל חולי הסוכרת, ההערכה היא שכ-25% מהם סובלים מפגיעה עצבית. אלו הסובלים מפגיעה נאורופטית כואבת מהווים כ-15% מכלל החולים. במדינת ישראל יש כ-400 אלף בני אדם הסובלים מסוכרת, כך שמתוכם, יש כ-60,000 חולים כאובים מנאורופטיה סוכרתית. בלמעלה מ-90% מחולי הסוכרת החולים במחלה מעל 20 שנה, נוכל לזהות פגיעה עצבית. רק ב-50% מהם הפגיעה תהיה עם ביטוי קליני מהותי. הנאורופטיה, בשילוב עם הפגיעה הווסקולרית בחולי סוכרת, מהווה את הסיבה המרכזית (60%-70%) לקטיעות גפים בעולם המערבי.

גורמי הסיכון להתפתחות הנאורופטיה הסוכרתית מגוונים, אך הגורם החשוב ביותר להתפתחות המחלה העצבית הוא מידת השליטה על רמות הסוכר בדם. חולים שלהם HbA1c גבוה, יפתחו יותר את הפגיעה העצבית. במחקר ה-The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) נמצא, כי שמירה קפדנית על הרמה הגליקמית בדם עם HbA1c נמוך מ-8% הקטינה את שכיחות הנאורופטיה הסוכרתית ב-60%. בחולים עם סוכרת נעורים, המחלה שכיחה הרבה יותר ומופיעה מוקדם יותר. משך זמן המחלה, כפי שהוזכר לעיל, גם הוא גורם להתגברותה. גורמים נוספים המעלים את הסיכון למחלות כלי דם פריפריים (PVD) כהשמנה, עישון, שומנים וכולסטרול גבוהים בדם, מעלים גם הם את שכיחות המחלה. הנאורופטיה הסוכרתית נפוצה יותר בגברים, בגיל המבוגר ובחולים גבוהים (אורך כלי הדם והאקסונים). ישנם כנראה גם פקטורים גנטיים המשפיעים על התפתחות הנאורופטיה, מכיוון שבמשפחות מסוימות הופעת הנאורופטיה היא מהירה ביותר, למרות שליטה על הגורמים הגליקמיים.

מנגנוני היווצרות הפגיעה הנאורופטית הם תוצאה של מספר תהליכים. הפגיעה המרכזית היא כנראה נויר-ווסקולרית. כלי דם ועצבים אינם זקוקים לאינסולין על מנת להכניס את הגלוקוז לתאים ולכן, כאשר נוצרות רמות גבוהות של גלוקוז תוך-תאי, חומרים אוקסידיטיביים כמוצרי גליקולציה מתקדמים

הפריפרי. מנגנונים אלו מתרחשים בכל פגיעה עצבית פריפרי. הבנה של שינויים אלו מאפשרת לנו להבין את הרציונל בבחירת הטיפול לשיכוך כאב בכאב עצבי. כתוצאה מפגיעה עצבית פריפרי, מתרחשים שינויים לאורך כל מערכת העצבים. נסקור כאן בקצרה את השינויים המהותיים שגורמים להתגברות הכאב.

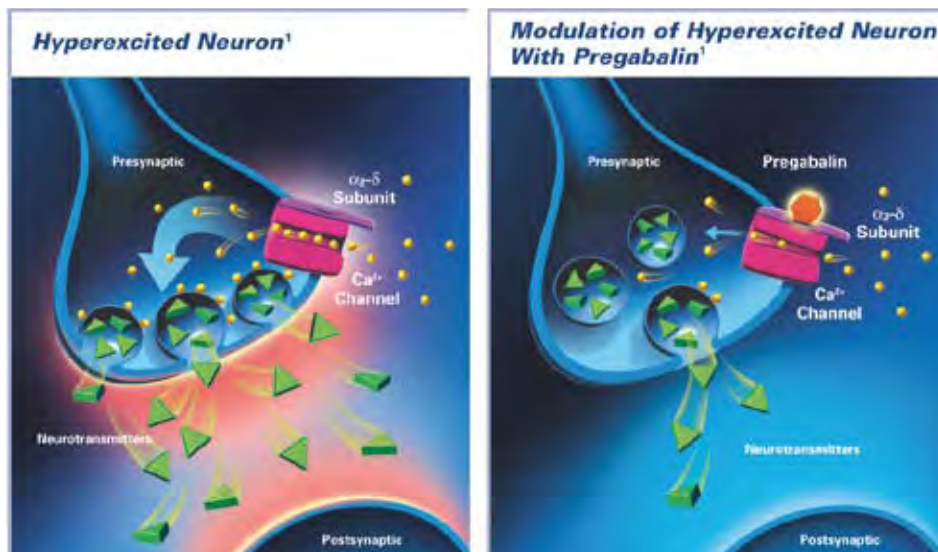
1. השינוי הראשוני קורה באיזור הפגיעה בעצב בפריפריה. כתוצאה מהרס אקסוני והרס של עטיפות המיאלין סביב האקסונים, נוצרים קשרים ברמה הפריפריית בין סיבי עצב שבדרך כלל היו מבודדים אחד מהשני. קישורים אלו מובילים ליצירת מעגלי גירוי בדומה למעגלים המתרחשים במיקודים במצבי Re-entry. מעגלים אלו גורמים להפעלה עצמונית של סיבי העצב וזוהי אחת הסיבות לכאב המתפרץ, המאפיין את הכאב הנוירופטי. כמו-כן, הקישור בין סיבים תחושתיים וסיבים מוליכי כאב גורם לכך שגירוי תחושתני יכול לדלג לסיב מוליך כאב.

2. שינוי נוסף קורה באיזור הפגיעה. נראה, כי מערכות עצבים מתפקדות לא רק כמערכות הולכת מידע אלא כמערכות אימוניות ואנדוקרניות. העצבים מפרשים לאיזור הפגיעה פקטורים אימוניים (CGRP, substance P, NGF וברדיקינין) המעוררים נדידה של נוגדנים ותאי חיסון. ההתעוררות החיסונית גורמת לירידה בסף ההפעלה של קרום העצב. ירידה זו גורמת לכך ששינויי המותח האוצילטורים הנורמלים בקרום העצב חוצים את סף ההפעלה וגורמים להתפרצויות של הולכה עצמונית (כאב שהחולה מתאר כמתפרץ משום מקום ללא כל גירוי). בנוסף, הגירוי האימוני כנראה גורם להתקשרות בין תאי עצב מהמערכת האוטונומית לתאי העצב הסומטיים.

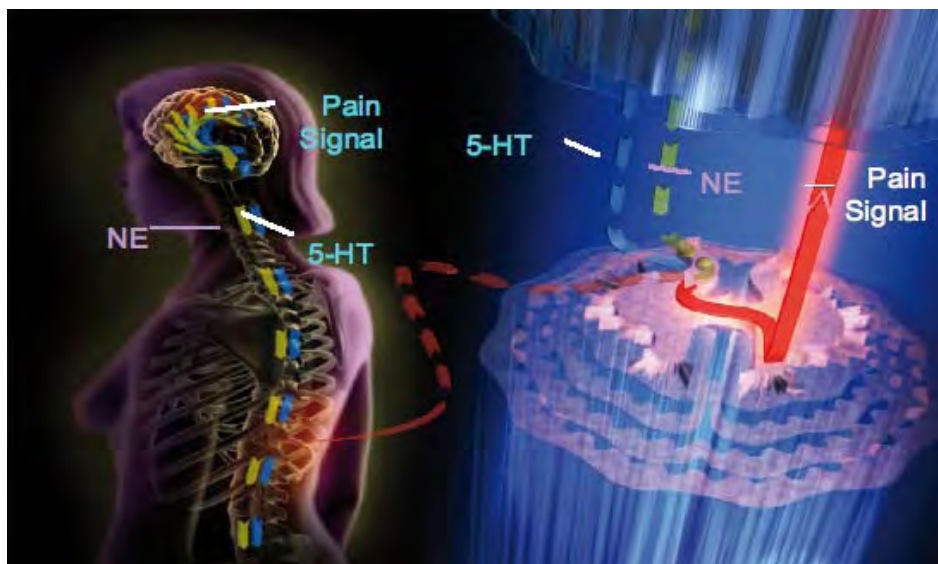
3. כאשר נוצר הרס מושלם של עטיפות העצב יחד עם ניתוק של האקסון, נוצרת גדילה מחדש של האקסונים שיצרים מיני-נאורומות, שגם הן רגישות להפעלה ביתר ומייצרות גירוי כאב.

4. שני סוגי שינויים קורים באזור הכניסה לעמוד השדרה. שינוי אחד הוא קישורים חדשים בין המערכת האוטונומית החולפת בסמוך, ששולחת סיבים המתחברים לגוף תא העצב נמצא ב-Dorsal root ganglion. כאשר מופרש אדרנלין לאזור מתאי עצב סימפטיים עולה רגישות ההולכה בעצב. השינוי השני הוא עליה במספר תעלות הסידן על קרום תא העצב. העליה מתורגמת לכניסת סידן מוגברת לתוך גוף התא ועל ידי כך שיחרור של בועיות (וויסיקולות) המכילות חומרים מעוררים למרווח הסינפטי.

5. לאחר כניסתם של תאי העצב לקרן האחורית של עמוד השדרה, הם מתפזרים לתוך הלמינות השונות



מנגנון ליריקה פרגבלין



מסלולי הולכת כאב לתרופות לדיכאון

פשוטה בכפות רגליים צריכה להתבצע אחת ל-6-3 חודשים. ממצא לא תקין בבדיקה מחייב הפניה המלצה להנעלה מיוחדת, מומחה למניעה או לטיפול פודיאטר.

מנגנון הכאב הנאורופטי

המנגנונים המובאים בזאת, מתארים את השינויים החלים במערכת העצבים בתגובה להרס ופגיעה בעצב

ותנועה לא מתואמות, שמובילות להרס של מפרקים (Charcot arthropathy) ולהיווצרות פצעים וכיבים על הרגליים (ביחד עם חוסר אספקת הדם). החולה אינו מרגיש את הכאב מהפצע/כיב כדי לטפל בו בזמן, ולכן המצב מחמיר. כל זה מוביל לקטעת גפיים. מסיבה זו אנו ממליצים כי לאחר ביסוס אבחנה של DPN, יש מקום לבדיקה אצל מומחה לכף רגל, וזאת במטרה להפחית את הסיכון לקטיעה. הסתכלות

בהתאם לסוג המידע המועבר דרכם. כאשר יש מוות של האקסונים יש רא-אירגון של מיקום סיבי העצב בתוך חוט השדרה. גם תהליך זה תורם לתחושות הדיס-אסטטיות להולכה כגומה.

6. עירור יתר בתרגום הכאב נוצר במח עצמו. השינויים מורכבים לדיון במסגרת מאמר זה.

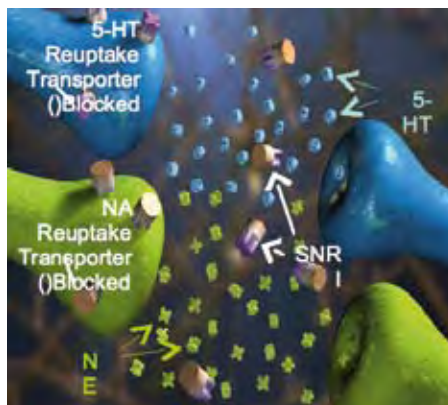
7. בכל מערכת בגוף החי, ישנה העצמה והתעוררות של המערכת בתחילת פעולה שהולכת ומתחזקת, אך במקביל מופעלות מערכות שיאפשרו את סיום הפעולה כדי שלא תימשך לעד. בהולכת מידע מהפריפריה למח ישנן מערכות עצב ששירות מהמה, שתפקידן להפחית את ההולכה. בזמן פגיעה עצבית יש ירידה בהפעלתן של מערכות אלו, ולכן הגירוי הכואב מתמשך ולא פוסק.

הטיפול בכאב המאוחפטי הסוכרתי

לפני הטיפולים חשוב לציין, כי השליטה על רמות הסוכר בדם היא הגורם החשוב ביותר כדי למנוע את המשך התקדמות המחלה ואף להיטיב את המצב הקיים. לכן, יש צורך להקפיד על כך שה-HbA1c יהיה נמוך מ-6.5% וכי שאר גורמי הסיכון הניתנים לשינוי (השמנה, עישון, רמות כולסטרול ושומנים בדם), יטופלו. ישנם עוד מספר טיפולים המבוססים על תוספי מזון וויטמינים (α -Lipoic Acid, קומפלקסים של וויטמין B) עם יעילות טובה במחקרים קליניים, המומלצים לטיפול בנוזק העצבי, למונוע, לעצור את התקדמותו, ואולי אף לשפרו.

הטיפול בכאב עצבי מתבצע במספר שלבים. מתחילים בטיפול שמידת הסיכון בו נמוכה, ועולים במידת הצורך לטיפולים פולשניים. הטיפול מתחיל עם טיפול תרופתי פומי וחיצוני, ממשיך למתן תוך ווריד, עובר להזרקות ולבסוף עובר לניתוק עצבים והשתלת אלקטרודות.

בחירת הטיפול התרופתי איתו אנו מתחילים הוא שילוב של מספר גורמים: יעילות מוצעת ממחקרים ונסיון קודם, לעומת מידת תופעות הלוואי הצפויות. התחלת הטיפול צריכה להתבצע בהדרגתיות, לאורך מספר שבועות, כדי להימנע מתופעות לוואי. נעדיף שימוש בתרופה אחת לטיפול בכאב, אך נשקול שילוב תרופות במקרים של כאב קשה לטיפול. לרוב נעדיף תרופות הניתנות דרך הפה, לעומת מתן תוך ורידי. לבסוף ישנו השיקול הכלכלי, מאחר וחלקן של התרופות מוגבל במתן בגלל אופן רישומן בישראל ועקב מחיר. הטיפול התרופתי הפומי דומה לטיפול בשאר האנורופטיות ההיקפיות. הוא מורכב מטיפול תרופתי ע"י מספר משפחות של תרופות. שלוש קבוצות



דולקסטיין סימבלטה

תרופות מהוות את אבני היסוד בטיפול בכאב העצבי והן התרופות נוגדות הפרוס, התרופות נוגדות הדיכאון והאופיאידים.

משפחת נוגדי הכפיון משמשת לטיפול בכאב עצבי שנים רבות. הסיבה לבחירה במשפחה זו היא כנוצאה מהבנה של המנגנונים היוצרים את הכאב האורופטי. המנגנונים של הפעלה עצמונית, מעגלי Re-entry, וירידת סף ההפעלה (עליה במתח הפנים של קרום העצב) משותפות לכאב העצבי ולאפילפסיה. ולכן, תרופות המשפיעות על האחד ישפיעו גם על השני. הלייריקה (pregabalin) הנה תרופה חדשה אשר נבדקה ונמצאה יעילה ובטוחה במספר גדול של חולים עם נאורופטיה סוכרתית או בתר-הרפטית. התרופה פועלת על תעלות הסידן הספציפיות המופיעות בזמן כאב נאורופטי על ה-Dorsal root ganglion. התרופה נקשרת לתעלת הסידן לחלבוני ה- α_2 - δ שמונע את מעבר הסידן בתעלה. עקב האפיוניות הגבוהה שלה לחלבון זה והסלקטיביות הגדולה של התרופה, פרוכיל תופעות הלוואי הוא קטן. כמו-כן התרופה אינה עוברת מטבוליזם ידוע בגוף ומופרשת ב-99% דרך השתן. דבר זה גורם לכך ששיקולים כתפקוד כבדי והשפעה על תרופות אחרות אינו משמעותיים. יש להקטין את מינון התרופה בחולים עם פגיעה כלייתית קשה, אך גם שם ניתן פשוט להקטין מינון ותדירות מתן, מאחר והתרופה בצורתה האקטיבית תישאר בדם לאורך זמן. העלאת המינון למינון תרופתי קלה ומהירה ביותר מכלל התרופות נוגדות הכפיון והדיכאון. מינונה נע בין 300-600 מ"ג ליממה בשתי מנות מחולקות. התאמת המינון מתבצעת תוך פרק זמן קצר. תופעות הלוואי דומות – בעיקר חוסר יציבות, עייפות, טשטוש, בצקות היקפיות ומדי פעם הפרעות במיקוד ראייה. מצד שני, התרופה עוזרת לשיפור איכות השינה של

החולים, אשר בדרך כלל פגיעה עקב הכאב. הנוירונטין (gabapentine) נמצא יעיל בשיכוך כאב עצבי מסוגים שונים במספר רב של מחקרים. בחלק ממדיניות המערב נחשב הנוירונטין לתרופת הבחירה לשיכוך כאב עצבי בשל היעילות הגבוהה ומיעוט יחסי של תופעות לוואי. מינון הנוירונטין נע בין 900 – 3600 מ"ג ליממה בשלוש מנות מחולקות. העלאת המינון מתבצעת תוך ימים ספורים. עיקר תופעות הלוואי זהות לאלו של הלייריקה אך מעט מוגברות עקב אפיוניות נמוכה יותר לקולטנים העצביים. שתי התרופות נכנסו לאחרונה לסל התרופות כקו שני לטיפול בכאב עצבי.

הטגרטול (carbamazepine) יעיל במיוחד להפחתת התקפי נויראלגיה טריגמינלית, אך כנראה שגם בכאבים עצביים נוספים. המינון ההתחלתי הינו 100 מ"ג פעמיים ביום, ויש לעלות במינון בהדרגה בשל ריבוי תופעות הלוואי. המינון המומלץ הוא זה שמביא להקלת כאב ללא תופעות לוואי בולטות, וללא קשר לרמת התרופה בדם. תופעות הלוואי רבות וכוללות הפרעות בשווי המשקל, ישנוניות, תפרחת על פני העור, הפרעות בתפקודי הכבד, היפונתרמיה, דיכוי מח העצם, ועוד. יש לפיכך צורך לערוך בדיקת אלקטרוליטים, תפקודי כבד וספירת דם לפני תחילת הטיפול ולאחזקת למספר חודשים בהמשך.

הלמיקטל (lamotrigine) הינה תרופה נוגדת פרוס נוספת אשר נמצאה יעילה במספר סוגי כאב עצבי דוגמת נאורופטיה סוכרתית, נויראלגיה טריגמינלית, כאב סכיזטי ועוד. המינון האפקטיבי נא בין 200-400 מ"ג בשתי מנות מחולקות אולם יש להעלות את המינון התרופה בהדרגה, פעם בשבוע, החל מ-25 מ"ג ליום כדי למנוע תופעות לוואי ובמיוחד תפרחת, העלולה להתפתח לתגובת סטיסס-ג'ונסון.

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון

מנגנון פעולתן המשוער הינו הפעלת מערכות שיכוך כאב מוחיות וחיוק פעולתם של המסלולים היורדים מהמוח לכיוון חוט השדרה ומדכאים הולכה במסלולי כאב לכיוון הפריפריה. הדבר נעשה באמצעות מניעת ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראדרלין בסינאפסות מוחיות. יתכן, כי לתרופה מנגנוני שיכוך כאב נוסף באמצעות ייצוב מעטפות תא עצביות. השפעתן של התרופות הנ"ל על הכאב היא ישירה, ואינה תלויה בהשפעתן על דיכאון. לרוב, השפעתן על הכאב היא במינונים נמוכים מהמינונים הנדרשים לטיפול בדיכאון, ומהירה יותר. חשוב לומר למטופל, כי התרופה בה הוא מטופל משמשת גם לטיפול בדיכאון.

פן הדיכאון עצמו הוא פן חשוב בכאב. למעשה, הסבל הוא הגורם המפריע בכאב (הבדל שנראה סמנטי אך אינו כזה), והאספקט הנפשי של הכאב הוא החלק המשמעותי. כמו-כך, כאב כרוני מוביל לדיכאון בחלק גדול מהמקרים ובמיוחד בקרב הסובלים מכאב עצבי. לכן, יש תועלת כפולה בשימוש בתרופות נוגדות דיכאון לכאב.

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון כוללת מספר תת-קבוצות.

הקבוצה הוותיקה של תרופות בעלות המבנה התלת-טבעתי (טרי-ציקלי) נחקרה רבות ונמצאה יעילות בהפחתת סוגי כאב עצבי רבים, ללא קשר להשפעתה על דיכאון. התרופות מתת-קבוצה זו אינן בררניות ומשפיעות על חומרים מוחיים נוספים ולכן גם תופעות הלוואי שלהן יותר נרחבות.

אלטרול (amitriptyline) הינו "נציג" הקבוצה. הוא ניתן במינון התחלתי בן 10–25 מ"ג. העלאת המינון חייבת להיות הדרגתית, כדי להפחית תופעות לוואי. חלק מן המטופלים מדווחים על הקלת כאב במינוני ביניים (50–75 מ"ג), אם כי לעיתים יש צורך להגיע ל-100–150 מ"ג ליממה ואף יותר במנה אחת בערב. הסיבה לכך היא שהתרופה גורמת לישנוניות, וכך אנו יכולים להשתמש בתופעת הלוואי כדי לעזור למטופל להירדם. תופעות הלוואי רבות וכוללות אפקטים של יובש בפה, עצירות, ישנוניות יתר, סחרחורת ועוד. יש להימנע משימוש בתרופה אצל חולים הסובלים מגלאוקומה מסוג זווית חדה, הגדלת הערמונית, הפרעות במערכת ההולכה בלב ולאחר אוטם חד בשריר הלב. תרופות נוספות מקבוצה זאת הן דפרקסן (desipramine), אנפרטיל (chlomipramine) ואחרות. SNRI (Serotonin and Norepinephrine reuptake Inhibitor) היא הקבוצה השנייה המודרנית של תרופות נוגדות דיכאון, שנמצאה יעילה לטיפול בכאב עצבי. מאחר והחסימה יותר בררנית מאשר התרופות התלת-טבעתיות, פרופיל תופעות הלוואי שלהן נמוך יותר.

סימבלטה (duloxetine) נרשמה בארץ ואף הוכנסה בימים אלה לסל התרופות לאחר שנמצאה לה יעילות גבוהה בהפחתת כאב עצבי סוכרתי: ירידה ב-50% ברמת הכאב ב-50% מהמטופלים. התרופה משמשת כתרופה הראשונה לטיפול בכאב נאורופטי סוכרתי לאחר מיצוי הטיפול בתרופות הקו הראשון. התרופה חוסמת את ספיגת הנוראדרלין והסרטונין באופן סלקטיבי, ועל ידי כך מגבירה את הפעילות במסילות העצביות היורדות מהמוח ומדכאות את הולכת הכאב מהפרפריה לכיוון המוח. ניתן להתחיל עם מינון של 30 מ"ג לשבוע ואז להעלות את המינון ל-60 מ"ג ליום במנה אחת בערב. תופעות הלוואי העיקריות

שנצפו היו בחילה, נמנום וסחרחורת. רוב תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה קלה עד בינונית, נצפו בדרך כלל בתחילת הטיפול, וחלפו עם המשך הטיפול.

נציג נוסף ממשפחה זו הוא האפקסור (Venlafaxine) אם כי לגביו ההוכחות ליעילות נמוכות יותר, והוא אינו רשום לאבחנה של טיפול בכאב עצבי בישראל.

(Selective Serotonin reuptake Inhibitor) SSRI תת הקבוצה השלישית פועלת באופן סלקטיבי להעלאת מינון הסרטונין במוח. תרופות אלה בטוחות יותר בשימוש בהשוואה לטרי-ציקליות אולם יעילותן כמשככי כאב עצבי ירודה בהתאם. מבין תרופות אלה, ניתן לציין את הסרוקסאט/ פאקסט (paroxetine) הניתן במנה אחת בת 20–40 מ"ג מאחר ונמצא יעיל בהפחתת נאורופטיה סוכרית כואבת במחקר בודד. כנראה, שהשפעתן על הכאב נובעת בעיקר מהשפעתן על הדיכאון הנלווה.

תרופות ממשפחת האופיואידים כמורפין, אוקסיקודון ופנטניל יעילות ביותר להקלת כאב עצבי. מאחר ופרופיל תופעות הלוואי מהן גבוה יותר, וביחוד בגילאים המבוגרים, תרופות אלו מומלצות כקו שני לאחר כשלון התרופות שהוזכרו לעיל, או בשילוב עימן.

טיפול אחרים

משחות חיצוניות על איזור הכאב יכולות לעזור עם פרופיל תופעות לוואי וסיכון נמוכים במיוחד.

הזוסטריקס (Capsaicin) משווק כמשחה למריחה על האיזור הכאוב בריכוזים שונים. עיקרון הפעולה הוא בכך שהחומר הפעיל זהה לחומר הפעיל בפלפל אדום. החומר נספג דרך העור ומרוקן את קצוות העצבים מ-Substance P, שהוא החומר הגורם לתחושת השריפה ולהורדת סף הפעלת העצב. חסרונן של החומר בכך שנוצרת צריבה חזקה בתחילת הטיפול, עד שמגיעים לשלב בו יש ריקון מוחלט של סיבי העצב.

מדבקות לידוקאין 5%: מדבקות אלו, המיוצרות בחו"ל ומיובאות ארצה, משמשות להרדמה מקומית של איזור הכאב. חסרונן במחירן הגבוה ובכך שישנה בעיה בכיסוי איזור כאב רחב.

עירויים תוך וורידים: במידה ונכשלו בטיפול התרופתי דרך הפה, השלב הבא הוא מתן עירויי מגנזיום ולידוקאין במרפאות כאב. טיפולים אלו עוזרים להקלה של כל כאב על רקע עצבי. חסרונן בכך שהן מחייבות את החולים להגיע לטיפול במרפאה כפעמיים בחודש, למספר שעות בכל פעם.

לאחר מכן נשקול טיפולים חודתיים כגון הזרקות לעצבים, ביחוד במקרי מונו-נאורופטי ופלקסופטי. הסיבה לכך היא שבסוגי פגיעה אלו יש מטרה עצבית

ברורה ולא פגיעה ממושטת. בדרך כלל אנו מזריקים שילוב של חומרי הרדמה מקומיים וסטרואידים, שעוזרים באבחנות ותרופיות.

השתלות של אלקטרודות לעמוד השדרה (Spinal cord stimulator) יכולות להועיל במקרים רבים של כאב עצבי לסוגיו, כולל פולי-נאורופטיה סוכרית. ההשתלה הנעשית לעו"ש צווארי וטורקלי יכולה לתת כיסוי של גפים עליונות ותחתונות (בהתאמה). מנגנון הפעולה אינו ברור לחלוטין, אך מורכב כנראה מפעולה משולבת של הפרשת חומרים מדאי הולכה במסלולי כאב כאופיואידים אנדוגנים וחומרים דמויי GABA, הפרעה בהולכה העצבית וחוסם פעילות סימפטטית, שגורם להרחבת כלי הדם בגיפים.

הפעולה כלולה בסל הבריאות מזה כעשר שנים, ויעילותה הוכחה במחקרים רבים.

השימוש במשאבות המזליפות מורפין ותרופות אחרות ישירות לנוזל התוך שידרתי יעילות, אך אחוז הסיבוכים בהן גבוה.

לבסוף, לחולים שדבר לא הועיל להם, ניתן לבצע נתק עצבי בטכנולוגיות שונות. פעולה זו לא מבוצעת תדיר, עקב חוסר עצב מטרה בפגיעה עצבית ממושטת כמו בפולי-נאורופטי והמורבידיות שהיא נושאת עימה.

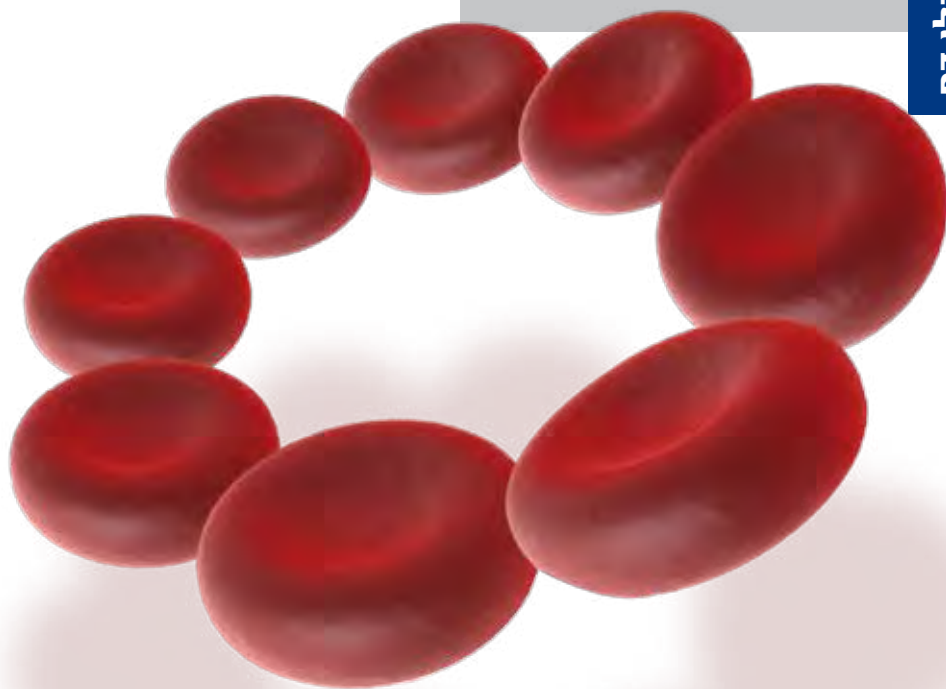
לסיכום: הכאב העצבי לסוגיו שכיח וכוך בסבל ניכר ובפגיעה קשה באיכות חיה של חולים רבים. ההסתמנות הקלינית של כאב עצבי רחבה ושונה לעיתים מחולה לחולה. עקב כך, ובשל העובדה שהוא מגיב לטיפולים ספציפיים בלבד, יש חשיבות מרובה לאבחון מדויק. חוסר איבחון, מעבר לסבל הנורא, יכול לגרום גם לתחלואה קשה.

אין מענה אחיד ויעיל לכל צורות הכאב ולכן חשוב להכיר את אפשרויות הטיפול השונות.

הטיפול הראשוני כולל תרופות נוגדות דיכאון ו/או נוגדות פירוס, עם או ללא שילובם של תכשירים עוריים. שילובן של תרופות אופיואידיות נחשב לקו טיפול שני. מתן תרופות תוך ורידיות וביצוע חסימות עצב הינן עיקרי השלב הבא בטיפול. במקרים סלקטיביים יותר יבוצעו השתלות אלקטרודות, התערבות כירורגית או מתן אופיואידים תוך שדרתי. אין לשכוח לשלב טיפולים פיזיקליים ופיסיוטולוגיים, שהינם בעלי חשיבות עליונה להמשך תפקוד החולה.

ד"ר איתי גור-אריה, מנהל היחידה לשיכון כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

ד"ר סילביו בריל, רופא בכיר ביחידה לשיכון כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר



ריקוד כלי הדם

ביקור מזדמן של אשתו במעבדתו, היווה עבור ד"ר בני גביש אבן דרך להמצאת מכשיר ביתי חדשני לטיפול בלחץ דם

שירה נהיר אייזן

ד"ר בני גביש בוודאי לא תיאר לעצמו, שכאב הראש של אשתו יביא לפיתוח מכשיר ביתי המוכר על-ידי ה-FDA לטיפול ביתר לחץ דם, שיסייע לעשרות אלפי חולי לחץ דם גבוה בעולם כולו, לאזן את לחץ הדם שלהם.

כמו רבים מטיפורי ההצלחה המקומיים, גם הסיפור הזה צמח ממוחו הקודח של מדען ישראלי, ביופיזיקאי המתמחה בכלי דם קטנים, אשר מדחז כי "הוקסם" מעולם המיקרוסיקולציה – מערכת כלי הדם הקטנים. "יום אחד, בעת שהייתי עסוק בפיתוח שיטות ניטור חדשות לכלי דם קטנים, נתקלתי בתופעה מעניינת: גיליתי שכאשר מנגנים צלילים אשר עולים ויורדים במהירות איטית יחסית, התנועות הריתמיות של כלי הדם הקטנים של כיווץ והרחבה יוצרות תזמון, בדומה לריקוד, יחד עם המוסיקה החיצונית.

אז ראיתי פעם ראשונה את 'ריקוד כלי הדם', מספר גביש, "כיוון שבהשכלתי אני גם מורה לריקודי שנות ה-60, כתחביב, החיבור הזה נראה לי נכון. כאשר אשתי באה למעבדה והתלוננה על כאב ראש, הפעלתי את הצלילים וראיתי את כלי הדם שלה מפעילים את התזמון. לאחר מכן עבר לה כאב הראש. זו היתה

ההתחלה וממנה צמחו שאלות – האם אפשר 'לתכנת' את כלי הדם? לגרום להם לתנועות ריתמיות בצורה שיטתית, על-ידי גירוי חיצוני, באמצעות מכשיר? אופן השפעתם של כלי הדם על מצבי חולי ועל לחץ דם נתן לי את המוטיבציה לכל הפיתוח, נזכר גביש בתחילת הפיתוח, אי שם בשנת 1987, מה שהפך בבוא הימים למוצר מוגמר בשם "רספירייט" ("RESPeRATE"), המשווק על-ידי החברה שהקים, "אינטרקטור".

"תרגיל נשימה אינטראקטיבי"

לדברי גביש, "רספירייט" הוא המכשיר היחידי בהיסטוריה שאושר כמכשיר טיפולי, ולא כמד לחץ דם, בהקשר של הטיפול בלחץ דם.

מדובר במכשיר המיועד לשימוש עצמי בבית – כרבע שעה ביום, רצוי כל יום, למשך כל החיים.

המכשיר בנוי מ-3 חלקים – קופסה אלקטרונית הנראית כמו ספר; חישן נשימה שנחגך סביב הגוף, על הבגדים, ומודד נשימה; ואוזניות. אופן פעולתו דומה לריקוד טנגו: הוא לומד את תנועות הנשימה באמצעות מדידת שינויים בהיקף בית החזה ומתרגם את השינויים לזמן שאיפה ונשיפה של אוויר, כך

שכל נשימה מנותחת ומתקבלות תוצאות הזמנים, שעל פיהן עושה המכשיר קומפוזיציה של מוסיקה, שהמבנה שלה הוא כמו של הנשימה של האדם. לאחר מכן, המכשיר משדר את המוסיקה, והאדם מתבקש לעקוב אחריה בנשימה. למשל: כינור – להכניס אוויר. חליל – להוציא אוויר. "הטונים המוסיקליים ומשך הזמן שלהם מוכתבים על ידי הנשימה של האדם עצמו, ובכך למעשה זה דומה לריקוד", אומר גביש, "גם בריקוד, יש לנו נטייה טבעית לעקוב בתנועות גוף אחרי צלילים – זה דבר מובן מאליו. למעשה זה כמו תזמורת, המתאימה את מבנה המוסיקה בהתאם לצורך וכך מובילה אותך לנשימה איטית יחסית, עם משך הוצאת אוויר ארוך יחסית, מבלי 'לומר' לך שהקצב ירד. דבר זה נקרא 'תרגיל נשימה אינטראקטיבי', בהיותו מתאים לכל אדם, משתנה בכל יום לפי היכולות, ומבוסס על יכולות הנשימה הספציפיות של כל אדם ואדם".

המוסיקה המושמעת דומה למוסיקה קלאסית, אך היא אינה מוקלטת, אלא 'מתחברת' לפי מבנה הנשימה באותו הרגע.

עלות המכשיר 1,400 ש"ח, וניתן להתנסות בו חודשיים טרם הרכישה.

אוכלוסיה, שברובה לקחה תרופות. עם זאת, לדבריו, יש מספיק עדויות של אנשים, שבתאום עם הרופא הורידו את מינון התרופות תוך שימוש במכשיר. עוד מדגיש גביש, כי "רספירייט" הוא מכשיר רפואי אמיתי – הוא אינו מכשיר ביופיידבק, אינו מכשיר הרפיה, השימוש בו אמנם מרגיע, אך הוא אינו נחשב 'אלטרנטיבי' בשום אופן.

הצלחה בינלאומית

כ-70,000 מכשירי "רספירייט" נמצאים כיום בשימוש אצל לקוחות בכ-20 ארצות בעולם, ולפי דיווח החברה המכירות עולות בשיעור של בין 50%-100% בשנה. ד"ר בני גביש משמש כמדען הראשי של "אינטרקור", המונה כ-30 איש והמנוהלת על-ידי ארז גביש. החברה עוסקת בכל השלבים: החל מהפיתוח והניסויים הקליניים, דרך הייצור (באמצעות קבלן משנה) וכלה בשיוק. חלק מפעילות החברה מתבצעת בארץ, ממקום מושבה של החברה בלוד. למרות הכוונות להרחיב את הפעילות בישראל, עיקר פעילות החברה כיום היא בחו"ל: חלקה האחר של החברה ממוקם בארצות הברית, בניו ג'רזי, ואמון על השיווק הבינלאומי של המוצר, המתבצע בחלקו באמצעות האינטרנט, בין היתר באמצעות אתר החברה (www.resperate.com), שאליו נכנסים – לדברי גביש – כחצי מיליון איש בחודש, עוד מפרסמת החברה בטלוויזיה, בעיתונים ובאמצעי תקשורת אחרים. המוצר משווק גם על-ידי חברות תרופות בארצות אחרות ואפילו נמכר באתר www.amazon.com.

הפעילות השיווקית מופנית לצרכנים ולרופאים בנפרד. לפי סקרים שערכה החברה, כ-20% מרופאי המשפחה בארה"ב כבר שמעו על המכשיר, וזאת הודות לפעילות מאומצת להעלאת המודעות בקרב ציבור זה. "אנחנו שמחים שאנו יכולים לעזור בהגדלת השיח בין חולים ורופאים ולהרחיב את אפשרויות הטיפול, מעבר לטיפולים הקיימים. לרופאים רבים יש חולים שמבקשים אפשרות טיפולית נוספת, לפני שהם מקבלים עוד תרופה. במקביל, פעמים רבות החולים מאשימים את התרופות בריבוי תופעות לוואי, וגם לכך עשוי המכשיר להוות פתרון. העובדה שהמכשיר גם מספק מידע כמותי באשר לאופי וטיב עבודת החולה, גורמת לו להיענות גבוהה יותר – החולים אוהבים למלא יומנים ולקבל פיידבק, מבלי להזדקק להסבר או הדרכה מצד הרופא, שכן – כל שאלה לגבי המכשיר מופנית לתמיכה בחברה, "כל עוד אין המדובר בשאלות שאינן קליניות", מסייג ומסכם גביש.



כאלה נעשים במכשירים ולא בתרופות. על סמך המחקרים האלה בישראל, אישרה ה-FDA את השימוש לטיפול, "מספר גביש. כמו כן נערך ניסוי רב-מרכזי בארה"ב, בחמישה מרכזים, על-ידי מומחים ידועי שם ללחץ דם, ועל-סמך התוצאות הטובות שהתקבלו, קיבלה החברה אישור להפיץ את המוצר ללא מרשם רופא (OTC). מאז נעשו ניסויים נוספים באיטליה, בקוריאה ובמקומות נוספים.

בעוד שההתוויה הרשמית של המכשיר היא לטיפול במתח נפשי ובלחץ דם, גביש מספר על התרחבות למחקר בתחומים נוספים, בהתבסס על אותו העיקרון. "נעשו כבר שלוש עבודות בתחום כשל לב גשתי (Congesting Heart Failure), אשר הציגו תוצאות מרשימות והראו שיפור במדדים המקובלים של המחלה בנושא הזה: שיפור בפרמטרים של איכות חיים לחולים אלה, לפי סטנדרטים מקובלים; שיפור ב-Enjection Fraction ובלחץ עורק הריאה; וכמו כן שיפור בחולי לב עם הפרעות נשימה קשות יחסית (נשימה מחזורית ומסוג Cheyne Stokes). כמו כן, מחקר שנעשה ביפן, הראה שפעילות מערכת העצבים של חולים שסובלים מעודף פעילות סימפתטית, יורדת באמצעות המכשיר, ולחברה יש כוונות לבצע ניסויים ולהשתמש בטכנולוגיה בתחום של טיפול בחולי לב", אומר גביש.

ניסויים נוספים נעשו, וכן מתוכננים שימושים בטכנולוגיה זו, בתחומים אחרים: בעיות בשניה; טיפול בפוסט טראומה; טיפול בלחץ דם בחולי סוכרת; הסובלים מבעיה של התנגשות בין תרופות; חרדה; לחץ דם בהריון; ועוד.

למכשיר יתרון גם בעריכת ניסויים, כיוון שהוא אוגר נתונים על ביצועי החולה בבית ומלמד על הקשר בין מה שהחולה עשה לבין התוצאות הרפואיות. לחברה פטנטים רשומים, המכסים מיכשור לשינוי דגמי פעילות קצבית בגוף בעזרת דגמים קצביים חיצוניים. גביש מעוניין להדגיש, כי המכשיר לטיפול ביתר לחץ דם אינו נועד להחליף תרופות וכי הניסויים נערכו על

שליטה כנימית על לחץ הדם

חלק גדול מכ-100 אלף הקילומטרים של כלי הדם הקטנים שבגופנו, העורקיקים, מכתיבים את ההתנגדות לזרימת הדם – אותה ההתנגדות בה נתקל הלב, בבואו 'לדחוף' את הדם בכל המטראז' הגדול הזה.

היצרותם או התרחבותם של העורקיקים, כמו גם התנגדותם לזרימת הדם, מווסתים על-ידי מערכת העצבים הסימפתטית.

פעולתה של זו יוצרת מעין קוצב, שגורם לכלי הדם להתכווץ ולהתרחב בצורה ריתמית, בין 4-8 פעמים בדקה. להתכווצויות אלו תפקיד מרכזי בקביעת ההתנגדות לזרימת הדם. אם קצב הנשימה חופף לקצב תנועות העורקיקים – התנועות הללו מוגברות, וכשהן מוגברות יורדת ההתנגדות של כלי הדם לזרימת הדם. באנשים הסובלים מ-Stress, עולה פעילות מערכת העצבים הסימפתטית, כלי הדם מוצרים ונסגרים ועולה לחץ הדם, שכן – אם הלב נתקל בהתנגדות, הוא מפתח לחץ גדול יותר.

"כשאדם נושם לאט ועמוק, הוא מגיע לרוב לתחום שבו יורדת ההתנגדות של כלי הדם (Peripheral Resistance) לזרימת הדם, מה שמכתיב בהרבה מקרים את לחץ הדם הגבוה", מסביר גביש. "הוכחנו, שנשימה מסוג מסוים, משפיעה על מערכת הבקרה של לחץ הדם ובעזרת תרגול אנחנו יכולים להביא לירידת לחץ דם. כשאדם נושם בצורה הזו, פעילות מערכת העצבים הסימפתטית נחלשת ובעקבותיה מתרחבים כלי הדם הקטנים ויורדת התנגדותם. הדבר נמצא אפילו בניסויים שכללו מדידות ישירות של פעילות מערכת העצבים (תקיעת אלקטרודה בעצב מסוים) ונמצאה ירידה של כ-30% בפעילות המערכת בחולי לב בזמן התרגיל".

הוכחות קליניות מובהקות

"רספירייט" מגובה בלא מעט מחקרים, אשר נועדו לבדוק את יעילותו כמוצר משלים לטיפול תרופתי. "עד היום נעשו 10 מחקרים בלתי תלויים, חלקם כפולי סמיות, שהראו שהמכשיר מוריד לחץ דם בצורה שיש לה חשיבות קלינית – בממוצע 13 מ"מ כספית מהלחץ הסיסטולי ו-6-7 מ"מ מהדיאסטולי", אומר גביש, ומוסיף כי באנשים עם לחץ דם בלתי מבוקר התוצאות טובות יותר, וכי ככל שאנשים מבוגרים יותר, התוצאה טובה עוד יותר.

"ערכנו 3 מחקרים קליניים בישראל, שניים מטעם הדסה ואחד בתל השומר. המחקרים האלה היו כולם כפולי סמיות – אחת הפעמים היחידות שמחקרים



השמנת יתר מורידה את תוחלת החיים בצורה משמעותית ביותר. במדינות רבות, היא הגיעה לממדים כאלה, שאף הוגדרה כמגיפה. סקירה זו מתייחסת לגישות השונות בטיפול בהשמנת יתר חולנית, על יתרונותיהן וחסרונותיהן

ד"ר דוד גיטין

השמת יותר והגדרה כמחלת המילניום על ידי ארגון הבריאות העולמי והגיעה במדינות רבות, וישראל ביניהן, למימדי מגיפה. המדד המקובל כיום להגדרת מידת ההשמנה הינו מדד מאסת הגוף (BMI - body mass index) המחושב על ידי חלוקת המשקל בקילוגרם, בריבוע הגובה במטר (Kg/m²). טווח BMI של 19 עד 25 מוגדר כ"משקל אידיאלי" ומעליו מדובר על עודף משקל לרמותיו השונות. השמנת יתר (obesity) מוגדרת לטווח 30-40 והשמנת יתר חולנית לטווח מעל 40 (morbid obesity). המונח "חולני" הוסף לדרגת השמנה זו, לאחר שנמצא כי בטווחי מדד מאסת גוף אלה יורדת תוחלת החיים בצורה משמעותית ביותר וכי הסיכוי לתמותה גדול פי שניים ויותר מאשר באוכלוסייה הרזה. הסיכון ממשיך לעלות בצורה אקספוננציאלית עם עליית ה-BMI. להגדרת השמנת יתר חולנית מתווספים גם האנשים בטווח BMI שבין 35-40, שלהם מחלות רקע הנגרמות על ידי השמנה או מלוות בהשמנה, וגם להם תוחלת חיים פחותה בצורה משמעותית.

מחלת ההשמנה פוגעת במרבית ממערכות הגוף וההחלמה ממנה תורמת לשיפור בריאותי ניכר, ולעיתים אף להיעלמות התחלואה הנלווית, במידה ולא נגרם נזק בלתי הפיך:

מערכת כלי הדם והלב – השמנה תורמת להתפתחות יתר לחץ דם ומחלת לב כלילית וגורמת לנטיית יתר לפקקת ורידים.

סוכרת – תנגודת לאינסולין וסוכרת נפוצים ביותר אצל הסובלים מהשמנת יתר חולנית, וככל שהפרט שמן יותר, כך קשה האיוון התרופתי של מחלתו. לא נדיר למצוא חולים עם השמנת יתר קיצונית, הצורכים כמויות אדירות של אינסולין ותרופות פומיות בניסיון לשמור על רמות סוכר סבירות.

מערכת השלד – בהשמנת יתר חולנית נפוצות ביותר מחלות ניווניות במפרקים נושאי משקל כגון גב תחתון, ירך וברכיים, עד כדי שחיקה המצריכה החלפת מפרקים בגילאים נמוכים בהרבה מאשר בקרב האוכלוסייה הרזה.

מערכת הנשימה – השמנה באיזור הרקמות הרכות של הצוואר וכן המשקל העודף על בית החזה, גורמים לנטייה לדום נשימה בשינה, מעמסה על הלב הימני ויתר לחץ דם ריאתי וכן שכיחות גבוהה של אסתמה בקרב החולים במחלת ההשמנה.

מערכת העיכול – רפלקס קיבה-ושט, אבני כיס מרה ומחלת כבד שומני עד כדי אי ספיקה כבדית נפוצים בחולים עם השמנת יתר חולנית ותורמים לירידה באיכות ותוחלת החיים.

עליית לחץ תוך גלגלתי (pseudotumor cerebri), אי נקיטות שתן, בעיות בכריון, בקעים בדופן הבטן, המפשעות והסרעפת, בעיות נפשיות ושכיחות יתר לגידולים סרטניים שונים, הינן מחלות נוספות המלוות את האוכלוסייה השמנה.

בכדי לטפל בהשמנת יתר ניתן לנקוט במספר גישות: דיאטה והגברת הפעילות הגופנית, טיפול תרופתי וטיפול ניתוחי.

לכאורה, דיאטה ופעילות גופנית הינן הפתרון ה"הגיוני" לבעיה – הקטנת התצרוכת הקלורית והגברת ההוצאה תביא, בהכרח, לירידה במשקל ושיפור במצב הבריאותי ובתוחלת החיים. למעשה, פתרון זה הינו הפחות מוצלח מהשלשה. רוב הסובלים מהשמנת יתר חולנית ניסו דיאטות רבות, חלקם בהצלחה משמעותית, אך לאורך זמן הכישלון כמעט מובטח. במעקב ארוך טווח, רק 5% מהאנשים ישמרו על משקל נמוך מההתחלתי לאחר שנה (ולא מדובר בשמירה על משקל תקין) וכ- 3% בלבד ישמרו על משקל הנמוך ממה שהתחילו כעבור שנתיים. חלק לא מבוטל של האנשים יורדים ועולים בשיטה זו לאורך שנים (תופעת "יו-יו", בצורה בה המשקל הסופי אף גבוה מזה שלפני הדיאטה).

הטיפול התרופתי בהשמנת יתר

תרופות נגד השמנת יתר משרות ירידת משקל במספר אסטרטגיות הכוללות דיכוי תיאבון ודחפי אכילה, הגברת הוצאת האנרגיה הבסיסית של הגוף (resting energy expenditure), הפחתת טרמוגנזה, הפרעה לספיגת המזון וניסיון לשנות את "נקודת הייחוס" של הגוף מבחינת צריכה לעומת משקל (alteration of (body weight "set point")

נוגדי דיכאון: סיבوترמין – Sibutramine (רדוקטיל). למעשה, תרופה שנשלה כנוגדת דיכאון. מעכבת ספיגה מחדש של נוראדרלין, סרטונין ודופאמין במח (reuptake inhibitor). תרופה זו גורמת לתחושת שובע מוקדמת, עליה בהוצאת אנרגיה במנוחה של כ- 2%-4% וניתנת פעם ביום. תחת טיפול זה ניתן להשיג ירידת משקל של כ- 10% המתחילה מיד ומתייצבת תוך כחצי שנה. השימוש בתרופה זו משפר את כרופיל השומנים בדם עם עליית HDL וירידת LDL וטריגליצרידים. ירידה זו נמשכת לתקופה של כשנתיים. תופעות לוואי מוכרות כוללות הפרעות בשינה, יובש בריירות ועצירות, האצת הדופק ועליית לחץ דם. הוריות נגד הינן שימוש בתרופות נוגדות דיכאון אחרות, הפרעות קצב, יתר לחץ דם לא נשלט, אירוע מוחי ומחלת לב כלילית קשה. התרופה יעילה

במיוחד בשילוב עם שינוי בהרגלי החיים, כגון עליה בפעילות גופנית ודיאטה דלת קלוריות. הגברת קצב מטבולי: אמפטמינים – הוצאו ברובם משימוש בהוריה זו עקב תופעות לוואי קשות שכוללות התמכרות, משברי יתר לחץ דם (hypertensive crisis) ועליה חדה בדופק.

פנטרמין (phentermine), השייכת לקבוצה זו ופועלת דרך המערכת הכטכולאמינרגית, הינה בעלת פוטנציאל התמכרות קטן יותר אך עדיין גורמת לתופעות הלוואי הקשות שהוזכרו. נמצאה בשימוש עם תרופה סרוטונינרגית – פנפלורמין (fenfluramine) אשר יחדיו, בשילוב עם שינוי בהרגלי החיים, הראו תוצאות מבטיחות של ירידת משקל עד 16% לתקופה של מעל 3.5 שנים. למרבה הצער, תופעות לוואי לבביות קשות של פגיעה (הפיכה) במסתמים גרמו לירידת ההתלהבות משילוב זה וכיום פנטרמין מותרת לשימוש לטווח קצר של עד 3 חדשים.

הפרעה לספיגה: אורליסטט – Orlistat (קסניקל) מעכב תהליכי של ליפאז המצוי במעי הדק, מוריד את ספיגת השומנים הנאכלים ואת פעילות הליפאז שמקורו בבלב בכ- 75%. גורם לתת-ספיגת שומנים של כ- 30% ומשרה ירידת משקל ושיפור בפרופיל שומנים. תורם לירידה בלחץ דם ומשפר סוכרת שאינה תלויה באינסולין. תופעות הלוואי קשורות לתת-ספיגת השומנים וכוללות שלשול שומני עד כדי אי שליטה, יציאות מרובות, תפיחות וכאבי בטן וכן חסרים בויטמינים התלויים בשומן לספיגה (A, D, E, K). על המטופלים להקפיד על דיאטה דלת שומן וליטול תוספי ויטמינים בצורה קבועה, בכדי להקטין חלק מתופעות הלוואי שהוזכרו.

שליטה בדחפי אכילה: טופיראמט – topiramate (טופמקס), פועלת מרכזית בויסות תעלות יונים במח (Na⁺-Ca⁺⁺ channels) מעכבת קולטני גלוצטמאט ומעלה רמות GABA. התרופה נמצאת בשימוש למחלת הנפילה ונמצאה יעילה גם לטיפול בסובלים מהפרעת אכילה התקפית (binge eating disorder). טיפול בתרופה זו מסייע לירידת משקל של כ- 10% במטופלים מתאימים שממשיכים ליטול התרופה. תופעות הלוואי כוללות הפרעות בתחושה ובזיכרון, הפרעות בראייה והפרעות בתפקודי הכבד ככל הנראה בצורה חולפת.

דיכוי תיאבון: רימונבאנט – rimonabant, נוגדת קולטנים לקנבינאידים במח. תרופה זו משפיעה על רמות נוירוטנסמיטורים שונים ומדכאת תיאבון. במחקרים ראשוניים נצפתה ירידת משקל מתונה של 7% עם שיפור בכחפיל מטבולי בשימוש לשנה. עדיין אין נתונים לגבי תוצאות ארוכות טווח עבור תרופה זו. תופעות

תרופות נגד השמנת יתר משחרות ירידת משקל במספר אסטרטגיות הכלולות דיכוי תיאבון ודחפי אכילה, הגברת הוצאת האנרגיה הבסיסית של הגוף (resting energy expenditure), הפחתת טרמוגנזה, הפרעה לספיגת המזון וניסיון לשנות את "נקודת הייחוס" של הגוף מבחינת צריכה לעומת משקל

הלוואי הינן בחילה, הקאות, חרדה ודיכאון הפיכים. **לסיכום:** תרופות יכולות להוות תוסף לשינוי בהרגלי החיים, להשריית אבדן משקל ושיפור מטבולי רב יותר אך מתון. יעילותן מוגבלת לכ- 10% אבדן משקל בממוצע, אפקט המגיע לאיזון תוך כחצי שנה, עת מתקבלת התייצבות או עליית משקל. הטיפול התרופתי מלווה בתופעות לוואי הנעות בין קלות למסכנות חיים, רובן הפיכות עם הפסקת נטילת התרופה. השפעת התרופה חולפת עם הפסקת נטילתה והמטופלים חוזרים לרוב למשקלם ההתחלתי.

הטיפול הניתוחי בהשמנת יתר חולנית

לאור ההבנה כי השמנת יתר מהווה בעיה בריאותית במימדי מגיפה, התכנסה ועידת מומחים של ארגון הבריאות הלאומי בארה"ב (national health institution – NHI) ב-1991 ולאחר בחינת הנושא הוציאה הוועדה קונצנזוס, לפיה ניתוח הוא הדרך היחידה להשיג ירידה עקבית במשקל הנשמרת לאורך זמן ומלווה בשיפור ניכר במחלות רקע הקשורות להשמנה, עבור אלה הסובלים מהשמנת יתר חולנית. מאז, יצאו מחקרים רבים התומכים בהצהרה זו וכיום ברור כי פתרון ניתוחי הינו הפתרון המעשי היחיד עבור אוכלוסייה זו.

הטיפול הניתוחי בהשמנת יתר משתמש במספר צירים לצורך השגת המטרות הסופיות שעיקרן ירידה משמעותית במשקל ושמירה עליה לאורך זמן, שיפור או ריפוי מחלות רקע והפחתה מקסימאלית של הסיכונים, הסיבוכים, ותופעות הלוואי של הפרוצדורות השונות. הפרוצדורות השונות נבדלות ביניהן במידת השימוש (או חוסר השימוש) בצירים אלה:

1. הגבלה (מכאנית) של כמות האוכל הנאכל – Restriction
2. הפחתה בספיגת המזון הנאכל – Malabsorption
3. השריית ירידה בתיאבון ודחפי אכילה – Anorexinogenic

במסגרת כתבה זו לא נעסוק בסקירה היסטורית מקיפה של הניתוחים שבוצעו בעבר וננטשו (את חלקם מזכיר תוך התייחסות לפרוצדורות מודרניות יותר) אלא נציג את הפרוצדורות הנפוצות כיום לטיפול בחולים במחלת השמנת יתר חולנית, כפי שהוגדרה בתחילת הכתבה, ומקובלות כהוריות קונצנזוס. כלל הניתוחים שיוזכרו ניתנים לביצוע בצורה זעיר פולשנית (לפרוסקופית). בשיטה זו מבוצע הניתוח ללא פתיחה רחבה של דופן הבטן אלא דרך מספר פתחים קטנים (5-15 מ"מ), דרכם מוחדרים מצלמה ומכשור המאפשר מניפולציה של הרקמות כולל דיסקציה, חיתוך, תפירה וכדומה. לשיטה זו יתרונות משמעותיים, בייחוד באוכלוסייה הכבדה: ישנה הפחתה ניכרת של סיבוכי פצע (זיהומים), הפרדות הפציה ובקעים, שימוש בתרופות נוגדות כאבים, ירידה בשכיחות סיבוכים ריאתיים וניוד מוקדם של החולים, המפחית את הסיכון לפקקת ורידית ותסחיפי ריאה באוכלוסיית סיכון זו. כל זאת, ללא עליה בסיכוי הניתוח עצמו יחסית לשיטה "פתוחה".

טבעת מתכווננת (laparoscopic adjustable gastric banding – LAGB)

זהו ניתוח המנצל את ציר ההגבלה בצורה בלעדית (purely restrictive) והנפוץ ביותר בשימוש בארץ ובאירופה. בניתוח זה מושתלת טבעת סיליקון סביב חלקה העליון של הקיבה. לטבעת בלון פנימי הניתן לניפוח דרך צינורית המחוברת למאגר תת-עורי. ניפוח או ריקון הטבעת יקבעו את קוטר הפנימי ואת מידת ההגבלה למעבר מזון דרכה. הטבעת מחלקת את הקיבה לשני חלקים פונקציונליים ללא חיתוך או כריתה כלשהם. החלק העליון, בנפח של כ- 20 סמ"ק, מתמלא מהר יחסית, קירותיו נמתחים ומשרים תחושת שובע. כאשר האוכל או השתייה עוברים להמשך הקיבה ומערכת העיכול, מתחדשת תחושת הרעב. היירדה במשקל מושגת על ידי הקטנה משמעותית של כמויות האוכל הנאכלות.

יתרונות: בניתוח זה אין כל חיתוך, כריתה או חיבור של מעי, ומכאן היעדר סיבוכי דלף ודמם מקו סיכות או הווצרות כיבים והיצריות בהשקות. זהו הניתוח בעל שיעור התמותה והסיבוכים המוקדמים הנמוך ביותר הקיים. בניתוח זה אין כל מרכיב של תת-ספיגה ועל כן אין צורך בטיפול ממושך בויטמינים. הניתוח ניתן לכוונן כך שניתן להתאימו לצרכי החולה הבודד, לקצב היירדה במשקל ולטיפול בבעיות שעשויות להתפתח עם הזמן (ראה חסרונות להלן). הניתוח הפיך ולמעשה ניתן להוציא הטבעת או תכולתה במידת הצורך ללא סיכונים משמעותיים. זהו הניתוח היחיד מאלה שיוזכרו

להלן שיכול להתהדר בשתי תכונות אחרונות אלה. חסרונות: בהיותו ניתוח מגביל בלבד, תלוי ניתוח זה בצורה גורפת בשיתוף פעולה מוחלט של המטופל. לאחר ניתוח זה חייב המנותח לשנות לחלוטין את הרגלי האכילה שלו ולהפוך את האכילה וההתעסקות בה לחלק משמעותי מסדר היום. לאחר הניתוח ידווח חלק לא מבטל מהחולים על תחושת רעב כמעט תמידית (למעט מיד עם תום הארוחה) וקושי בעצירה במהלך האוכל עד הגעה להקאות תכופות. במידה והרגלי האכילה לא יתאימו למצב האנטומי החדש ייתנו סיבוכים הקשורים לאכילה מוגזמת. החלקה יחסית של הטבעת והקיבה – *slippage* – ליצירת כיס של הקיבה המצוי מעל הטבעת וגורם לחסימתה, עשוי להתקדם למצב של חנק הקיבה הכלואה – מצב חירום המחייב ניתוח דחוף. הטבעת עשויה לגרום לבליה של דופן הקיבה – *band erosion* – ולנזק לתוכו או אף לתוך הקיבה עצמה. במצב זה נראה זיהומים חוזרים באיזור המאגר התת-עורי וכן העלמות תחושת ההגבלה עם עצירת הירידה במשקל או אף עליה בו. הטיפול הוא ניתוח להוצאת הטבעת וסגירת הנקב שנוצר בקיבה.

בעיות נוספות בניתוח זה: התנתקות או התנקבות הצנרת או הבלון שבטבעת עצמה והיפוך של המאגר התת-עורי שאינו מאפשר גישה אליו. סיבוכים אלה מחייבים לרוב ניתוחים קטנים, חלקם בהרדמה מקומית וחלקם לפרוסקופיה קצרה וככלל אינם מסכנים את חיי המטופלים. בהשוואה לניתוחים האחרים, לניתוח הטבעת אחוזים רבים יותר של סיבוכים מאוחרים המחייבים התערבות כלשהי.

מעקף קיבה (laparoscopic Roux-Y gastric bypass)

הניתוח הנפוץ ביותר בארצות הברית ונחשב לניתוח הבחירה (*gold standard*) לטיפול בהשמנת יתר חולנית עבור מרבית החולים. מאז שהוחל בביצועו בשיטה זעיר-פולשנית (בסוף שנות השמונים) עלה מספר הניתוחים בצורה אדירה בארה"ב (מכ- 10,000 מקרים בשנה בתחילת שנות התשעים לכ- 160,000 ניתוחים בשנת 2006). ניתוח זה מנצל את שלושת הצירים שהחזרו ומוגדר כניתוח משולב תת-ספיגתי ומגביל.

הניתוח מבוצע על ידי חלוקת הקיבה לשני חלקים – חלק קטן בנפח של כ- 20 סמ"ק המשכי לושט, וחלק גדול המנותק ממנו לחלוטין. את הפאן' הקטן שנוצר מחברים ישירות ללולאת מעי דק וחבויר זה יוצר מעקף של מרבית הקיבה, התריסרון וחלקו הראשון

של הג'ג'נום. ניקח איברים אלה עם מיצי העיכול שמגיעים אליהם מהמרה ומהפרשות הלבב, מתבצע בהשקפה רחוקה יותר הממוקמת במרחק שבין 100 ס"מ ל- 250 ס"מ (בהתאם למידת ההשמנה והרטיטנה הנהוגה במוסד). הירידה במשקל מושרית על ידי ירידה דראסטית בכמות האוכל הנצרכת והצורך בו.

יתרונות: לניתוח זה תוצאות מצוינות ושמירה לאורך שנים של משקל נמוך, שיפור מרשים ביותר בתסמונות מטבוליות עם ריפוי לחלוטין או שיפור של מרבית ממחלות הרקע הנפוצות. לאחר ניתוח זה צפויה ירידה של 75% במוצע מעודף המשקל תוך כשנה, עם שמירת הירידה לאורך שנים. בניתוח זה קיימת הגבלה הדומה לזו של ניתוח הטבעת, אך כאן אין הפרעה חסימתית אלא הגבלה כמותית אמיתית (*restrictive vs. obstructive*) אירועי חסימה והקאות נדירים יותר. מידת תת הספיגה המושרית בניתוח זה אינה גדולה ולא נצפות בו תופעות קשות של שלשול מרובה, כאבי בטן וגזים. מנותחים שעוברים פרוצדורה זו מדווחים על ירידה חדה בתיאבון והעלמות דחפי אכילה מיד לאחר הניתוח, כתוצאה משינוי פעילות הציר ההורמונלי מעי-מח המתקבל עם מעקף חלקה הראשון של מערכת העיכול (קיבה, תריסרון וג'ג'נום פרוקסימאלי). דבר זה תורם רבות ליכולתם העתידית להתמיד בדיאטה הדרושה לאחר הניתוח. לאחר ניתוח זה, אין כמעט הגבלה בסוגי האוכל הניתנים לאכילה (למעט צורך להימנע ממזונות מרכזי סוכר עקב תסמונת הצפצפה – *dumping syndrome* – המהווה כלי חשוב בשמירה על כללי אכילה נכונים).

חסרונות: ניתוח זה מורכב וארוך ומחייב טכניקה ניתוחית מתקדמת. בניתוח זה קיימות שתי השקפות ושינוי אנטומי נרחב ומכאן נגזרים הסיבוכים המוקדמים של הניתוח. סיכוי התמותה בניתוח גבוהים בצורה משמעותית מניתוח הטבעת אך תלויים ביותר בניסיון הצוות המבצע (נע בין 0.2% במרכזים גדולים ועד 4% במרכזים המבצעים מספר מוגבל של פרוצדורות). סיבוכים מוקדמים היום דליפה מהשקפה, תסחיף ריאתי הקשור למשך הניתוח ונטיית חולים כבדים אלה לקרישיות יתר ודמם מקווי הסיכות. סיבוכים מאוחרים כוללים היצרות וכיבים בהשקות, בקעים פנימיים וחסרים תזונתיים המחייבים נטילת ויטמינים לכל החיים.

שרוול קיבה (laparoscopic sleeve gastrectomy)

ניתוח זה חדש יחסית וקיים כניתוח עצמאי כ- 5 שנים בלבד. תחילתו כחלק ראשון מניתוח מורכב יותר, שכמעט ואינו בשימוש בארץ – הטיית לב-מרה

(*biliopancreatic diversion*), המבוסס על תת-ספיגה משמעותית ומגבילה, ומיועד לחולים כבדים במיוחד עם מחלות נלוות קשות. בחלק מהחולים בהם בוצע רק שלב השרוול נצפתה ירידה יפה במשקל, ירידה בתחושת הרעב ודחפי האכילה וחלקם לא היו מעוניינים בהשלמה לניתוח הגדול יותר. מעקב אחריהם הוליד את האופציה להסתפק בשרוול בלבד. בניתוח זה נכרתים כ- 75% מהקיבה, הנותרת כצינור צר המשכי לושט לאורך העקומה הקטנה. זהו ניתוח מגביל (ולא חוסם) המשתמש גם במרכיב הציר ההורמונלי. בדיווחים הראשוניים נראה כי יעילותו בהורדת כ- 60% מעודף המשקל, מעט טובה יותר מהטבעת. מיועד כיום לחולים מסובכים או כבדים מאוד או לאחר פרוצדורות קודמות המעלות סיכויי ניתוח מעקף.

יתרונות: אין שינוי ברצף האנטומי של מערכת העיכול ועל כן אין תת-ספיגה. אין השקות (למרות קיום קו סיכות ארוך למדי באזור הכריתה) ולכן הסיכוי לדלף קטן. אחוזי התמותה נמוכים ממעקף אך גבוהים מטבעת (שוב, כתלות בניסיון הצוות מ- 0.2% ועד כ- 1%). ניתוח זה יכול להוות חלק ראשון למעבר לניתוח מורכב יותר בעתיד, אם הירידה במשקל תהיה לא מספקת.

חסרונות: עיקרם בחוסר המינע על תוצאות ארוכות טווח. בנוסף – קיים סיכון לדלף מקו ההשקה הארוך או דימום ממנו. רפלקס קיבה-ושט יכול להתגבר לאחר ניתוח זה עקב הרס חלק ממנגנון הסוגר הוושטי התחתון. התרחבות הפאן' עם הזמן היא נושא לדאגה, אך תוארו מקרים בהם בוצע שרוול חוזר במצבים אלה.

לסיכום: טיפול ניתוחי בהשמנת יתר מהווה את הסיכוי הטוב ביותר כיום לריפוי או שיפור המחלה. יש להדגיש, כי הצלחת הניתוח תלויה בשיתוף פעולה משמעותי של המנותח ובתוספת של הגברת פעילות גופנית התורמת רבות לקצב הירידה, ההרגשה הכללית וההצלחה הסופית. בהתאם לניתוח שנבחר ניתן לצפות לירידה של 50%-75% מעודף המשקל תוך כשנה עד שנתיים. קיימות מספר פרוצדורות אחרות יש להתאים אישית למטופל לאור ההיכרות עמו, יכולת שיתוף הפעולה שלו וגורמים מלווים נוספים. לאחר הניתוח צפויה לא רק ירידה במשקל, אלא גם שיפור והיעלמות מחלות רקע, שיפור באיכות ותוחלת החיים והתמדת תוצאות אלה לאורך זמן. הסיכונים הניתוחיים קיימים ומרתיעים, אך יש לזכור כי השמנת יתר מסוכנת יותר מהניתוחים לטיפול בה.

ד"ר דוד גיטין, מנהל השירות לטיפול ניתוחי בהשמנת יתר, מח' כירורגית ג', מרכז רפואי שיבא, תל השומר