

medicine

הכל בראש

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני • מערכת החיסון ותחזוקת המוח • פיתוח תרופות לטיפול במערכת העצבים • איתור המוקד האפילפטי • אבחון כאב ראש מקבצי • אופציה טיפולית חדשה להקטנת תמותה ושיפור התפקוד לאחר שבץ מוחי





דבר העורך

תודה לקוראיו על המחמאות הרבות שקיבלו עבור החוברת הראשונה של **medicine** נויירולוגיה. אנו מקווים כי בעזרתכם נמשיך לשמור על רמה טובה וניצור אכסניה נעימה ומספקת. בחוברת זו מספר חידושים: במדור "התייעץ עם המומחה" הפנינו שאלה זהה למספר מומחים בשטח. השאלה היתה מה לעשות כאשר מתן אספירין נחוץ למניעת אירוע מוחי ומאידך החולה מועמד לניתוח כאשר בו התרופה עלולה להגביר את הדימום. התשובות מעניינות וכדאי לקרוא אותן. בגליונות הבאים נתייחס לשאלות בתחומים נוספים – אנא הפנו אלינו שאלות אשר לדעתכם יש להן מקום.

מדור נוסף מתייחס לחידושים בתחום התרופות בארץ. כאן נביא לידעתכם מידע בדבר תרופות חדש שנרשמו, או הרחבת התוויות. חברות התרופות ומשרד הבריאות פועלים לשיפור ולטיפול הטיפול התרופתי וכך אנו זוכים לחידושים לבקרים. מובן שהמידע הזורם אלינו מחייב אותנו להתעדכן חזרה מטרם המדור עלי לציין כי המגבלות הכלכליות העומדות בפני משרד הבריאות וקופות החולים מציבות בפניהם אתגרים לא פשוטים. החברה הנוירולוגית, כמו חברות מקצועיות אחרות, אינה משותפת במידה מספקת בשיקולים הללו. כך למשל, התרופה Pregabalin, אשר אושרה לאחרונה לטיפול בכאבים, אושרה רק במגבלות בלתי סבירות. רוב המידע בעולם על תרופה זו נוגע דווקא להשפעה נוגדת אפילפסיה. למרבית הצער, התוויה זו – המקובלת בעולם כולו – לא נרשמה בישראל, וכן לא נרשם הטיפול במצבי חרדה. האישור להתוויות אלו קיים בארה"ב, באירופה ובמרבית ארצות העולם. בארץ אנו במצב מבין כי נויירולוג שירצה לרשום תרופה זו, למשל לחולה הסובל מהתקפי אפילפסיה והתקפי חרדה, יצטרך לבקש אישור מיוחד (טופס 29 ג'), ולחולה יהיה קושי לקבל את התרופה בקופות החולים.

עוד חמור מכך המצב בטיפול בכאב כרוני. חולים הסובלים מכאבי ראש ממושכים או מנואורופתיה סוכרתית מכאיבה נמצאים בטיפול של נויירולוגים, אך אנחנו איננו רשאים לרשום את התרופה, בעוד שהתרופה נכללת בסל התרופות אך נרשמת רק על ידי רופאי מרפאות הכאב או מומחים בתחום הסוכרת. מצב זה אינו סביר ואינו קביל.

פרופ' עמוס קורצ'ין

מחלקת עצבים, בית החולים איכילוב
ראש הקתדרה לניירולוגיה ע"ש שירצקי
בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

מו"ל: שלמה בואנו

עורכת: אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

איור שער: גיא מורד

איורים: גיא מורד

משתתפים: טל דניאל חבקוק, אביחי דר, ד"ר אבי רובינשטיין, הילי גוטשל, טטיאנה גורביץ, ויויאן א. דורר, יורם שגב, ד"ר מחאג'נה עאיד, ד"ר יאיר למפל, ד"ר בלה גרס, פרופ' נתן בורנשטיין, פרופ' מיכל שוורץ, פרופ' מוסה יודעים, ד"ר מרדכי מידוודובסקי, ד"ר דנה אקשטיין, ד"ר רונית גלעד, ד"ר אלי הימן, ד"ר ירון ריב, ד"ר אייל רוזנברג, ד"ר גל איפרגן, ד"ר ענת קסלר, פרופ' אסתר כהנא, גילה ברונר, ד"ר גיל רביב, פרופ' אבי יצמן

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבנון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 03-6493667 פקס.

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@f-media.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

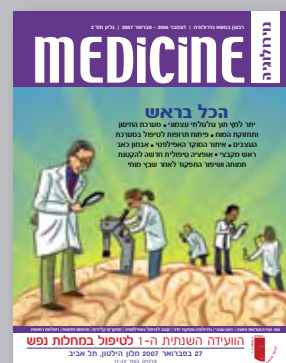
כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

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 המודעות ועיצובן.

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

לפקס: 03-6493667

ט.ח.



תוכן עניינים

מדורים:

בית מרקחת - חדש בסל התרופות

תחנת מחקר - מחקרים קליניים חדשים

דין ומשפט - איחור באבחון גידולים בראש

< אביחי דר, ד"ר אבי רבינשטיין

תיאור מקרה - שיתוק מבודד של העצב ההיפוגלוסלי

< ד"ר הילי גוטשל, ד"ר טטיאנה גורביץ', ד"ר וידיאן א. דרורי, ד"ר יורם שגב, פרופ' עמוס קורצ'ין

התייעץ עם המומחה - להפסיק או לא את האספירין?

< ד"ר מחאג'נה עאיד, ד"ר יאיר למפל, ד"ר בלה גרוס, פרופ' נתן בורנשטיין

כתבות:

סיעור מוחות < טל דניאל חבקוק

פרופ' מיכל שוורץ ופרופ' מוסה יודעים על הגילויים האחרונים החשובים במחקר הנירולוגי בישראל

מגנטואנצפלוגרפיה (MEG) באפילפסיה < ד"ר מרדכי מידוודובסקי, ד"ר דנה אקשטיין

שיטה בלתי פולשנית לקביעת מיקום המוקד האפילפטי ואזור הניתוח

אפילפסיה בגיל מבוגר < ד"ר רונית גלעד

גורמי האפילפסיה, שכחותה, אבחונה והטיפול בה באוכלוסיית הגיל המבוגר

קוצבים את ההתקף הבא < ד"ר אלי היימן

סקירת פרסומים על שימוש בקוצב ווגאלי vns לטיפול באפילפסיה

אתגר ושמו כאב עצבי < ד"ר ירון ריבר

תרופות וכלים עדכניים לטיפול בכאב עצבי

כאב ראש מקבצי וכאבי הראש הטריגמינליים-אוטונומיים < ד"ר אמנון מוסק

האבחון והטיפול בכאב ראש מקבצי, הצורה הקשה ביותר מבין כאבי הראש הראשוניים

תרומבופיליות ואירועים מוחיים < ד"ר אייל רזנברג

מתי מומלץ לבצע בדיקת סקירה לתרומבופיליה

שימוש בפקטור VII משופעל בדמם תוך מוחי לא חבלתי < ד"ר גל איפרגן

אופציה טיפולית יחידה ובתולית, שעשויה להקטין תמותה ולשפר תוצאה תפקודית לאחר דמם תוך מוחי

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני < ד"ר ענת קסלר

חשיבות האבחון המהיר של תסמונת ילת"ע והטיפול בה

השפעת ההגירה על טרשת נפוצה < פרופ' אסתר כהנא

מחקרים על הגירה, גיל וטרשת נפוצה

התפקוד המיני והחולה הנירולוגי < גילה ברונר, ד"ר גיל רביב

אבחון הפרעות בתפקוד המיני אצל החולה הנירולוגי והטיפול בהן

פרח לב הזהב < פרופ' אבי ויצמן

היפריקום - מיצוי טבעי לטיפול בדיכאון

8

9

12

14

16

6

18

20

22

24

30

34

38

40

44

48

52



38



06



48

סיעור מוחות

פרופ' מיכל שוורץ, פרופ' לנויר-אימונולוגיה מהמחלקה לנויר-ביולוגיה במכון ויצמן, שיחד עם הצוות שלה מצאה קשר בין מערכת החיסון למערכת העצבים המרכזית, ופרופ' מוסה יודעים, פרופ' לפרמקולוגיה מהפקולטה לרפואה בטכניון, מספרים על כמה מהגילויים האחרונים במחקר הניורולוגי בישראל

טל דניאל חבקוק

חזה יותר מ-20 שנה עוסק פרופ' מוסה יודעים בחקר מחלות ניוורופסיכיאטריות, מחלות ניווניות של המוח. לאחרונה זכתה תרופה שפיתח, רסאג'לין, או בשמה המסחרי אזילקט (Azilect) באישור מינהל התרופות האמריקאי לטיפול בחולי פרקינסון. רסאג'לין נבחרה כנושא מחקר עיקרי למחלות נויר-דגנרטיביות במסד היקרתי NIH בארה"ב. מחקרים שנערכו בישראל, באירופה ובארה"ב הראו שיפור בסימפטומים של חולי פרקינסון שטופלו בתרופה. "בשנת 2003 הוכתרו הניסויים בחולי פרקינסון בהצלחה", מספר פרופ' יודעים. "כיום ידע שרסאג'לין יכולה לשמש כתרופה בודדת או בקונטייל תרופות לחולי פרקינסון המצויים בשלבים שונים של המחלה".

מחקר ב-5,000 חולים בכל העולם בודק בימים אלה את השפעת התרופה על תאי העצב במוח, מעבר למה שכבר נמצא, דהיינו: עצירת המחלה ושיפור הסימפטומים שלה. תוצאות מחקר ראשוני זה, המבוצע על ידי קבוצה בינלאומית לחקר מחלת פרקינסון, הראו שרסאג'לין היא בעלת תכונות ייחודיות נוספות הקשורות לריפוי המחלה.

"פרופ' ג'ון פינברג ואני התחלנו לעבוד על תרופות לטיפול במחלת פרקינסון, כאן בטכניון, בממר שהיה ביני הפקולטה לרפואה", משחרר פרופ' יודעים את

פריצת הדרך שהובילה אותו לפיתוח תרופה רב תפקודית למוח. "זכרתי שמבנה תרופות אלו דומה לזה של התרופה סלאג'לין, שהינה דור ראשון למעכבי האנזים מונואמין אוקסידאז-B להעלאת רמות הדופאמין במוח של חולי פרקינסון. בשנת 1981 כבר ידענו שיש לנו תרופה פוטנציאלית אשר מאוחר יותר קיבלה את השם רסאג'לין".

פריצת הדרך המדעית העכשווית של פרופ' יודעים מתבססת על ההשערה שתורפות רב תפקודיות יכולות לטפל במספר מוקדים במוח בו זמנית, עוברת כעת לייצור תרופות מדור שני על בסיס הרסאג'לין.

פרופ' יודעים עוסק מראשית הקריירה שלו ביצירת תרופות שנועדו לטפל בהפרעות במערכת העצבים הגורמות למחלות ניווניות. בשנים האחרונות הוא מפתח סדרה שלמה של תרופות חדשניות לטיפול במחלות אלצהיימר, פרקינסון, מחלת "לו גריג" והנטיגטון. התרופות הללו נקראות גם תרופות רב תפקודיות (מולטיפונקציונליות), כיוון שהן פועלות על מספר מנגנונים המגינים על תאי עצב ומונעים את מותם של התאים במחלות ניווניות.

"במוחם של החולים פעילים מספר מנגנונים נויר-כימיים, שכל אחד מהם רעיל וגורם למוות של תאי עצב", מסביר פרופ' יודעים. "לפיכך", הוא אומר, "חשוב לחסום מספר גדול ככל שניתן של מסלולים כאלה

ולהפעיל מנגנון שימנע מוות תאי עצב. "התרופות המקובלות כיום מכוונות לפעולה באתר אחד ספציפי של המוח, תרופות בעלות פעילות פרמקולוגית אחת שנועדו להקל על הסימפטומים של המחלה. אף אחד מהטיפולים הקיימים כיום אינו יכול לעצור את התפתחות המחלה", אומר פרופ' יודעים. עד לעשר השנים האחרונות, התרופות לטיפול בחולים במחלות ניווניות נועדו לפגוע בתא מטרה אחד על מנת לרפא את ההפרעה בתאים העצביים. כיום ברור שהפגיעה במחלות הניווניות אינה מתמצה רק באנזים או בחלבון אחד, ולכן אי אפשר להסתפק בתרופה אחת ויש לחפש תרופה שיכולה לפעול במקביל במספר מוקדים.

רסאג'לין היוותה את הבסיס לפיתוח ראשוני של סדרת תרכובות דו ערכיות המונעות מוות תאי עצב, מגינות על התאים במוח ויכולות לשמש כתורפות למחלת אלצהיימר.

דסטיג'יל היא התרופה הרב תפקודית הראשונה לטיפול באלצהיימר שפיתח פרופ' יודעים, על בסיס הרסאג'לין, בשיתוף עם פרופ' מרתה וינטקוק מהאוניברסיטה העברית ביחשלים, בתמיכת חברת התרופות הישראלית טבע. התרופה משלבת במולקולה אחת מבנה של מעכב מונואמין אוקסידאז B ומעכב של אצטיל-כולינאסטרז, היכול לסייע



פרופ' שורץ: "באחרונה נמצא בחיות מעבדה המשמשות כמודל למחלת אלצהיימר כי טיפול אימונולוגי מפחית במידה ניכרת את הפגיעה ביכולות הקוגניטיביות ובהצטברות רבדים של עמילואיד ביתא במוח. עוד נמצא שטיפול אימונולוגי לאחר שבץ יוצר תנאים מתאימים להתחדשות תאי עצב במוח גם באזורים שבהם על פי רוב אין התחדשות תאים"

לחולי אלצהיימר הסובלים גם מתופעות פרקינסוניות. דוסטיג'יל נמצאת כיום בשלב השני של מחקרים קליניים על חולי אלצהיימר.

פריצת הדרך של פרופ' יודעים היא יצירת תחפה הפועלת ביותר מאתר אחד במוח. כך למשל, M-30, תרופה חדשה הנמצאת כעת בביתנו, משלבת מנגנון לעיכוב פעילות האנזים מונואמיין אוקסידאז-8 וקולטן של ברזל, ובכך מפחיתה את הנזקים שגורם הברזל במוחם של חולי פרקינסון. למעשה, מגמות דומות לפיתוח של תרופות מולטי-פונקציונליות לסרטן, איידס, סכיזופרניה, מחלות לב וכלי הדם, נבחנות כיום על ידי צוותי חוקרים נוספים.

"התרופות החדשות שאנו עובדים עליהן כעת ומקבלות הכרה בינלאומית", אומר פרופ' יודעים, "כוללות את סדרת ה-M-30 של תרופות רב תפקודיות המסיחות את הברזל, שהוא גורם רעיל לתאי עצב, ומעכבות את פעילות האנזימים המחמצנים ובכך מגינות על התא". התרופות הללו פותחו כדור שני של תרופות לטיפול בחולים במחלות ניווניות של המוח. מדובר בתרופות שפותחו עם פרופ' מתי פרידקיין וד"ר ויילין זוג ממכון ויצמן ברחובות. פרופ' יודעים מאמין כי הטיפולים העתידיים במחלות הנוירולוגיות הללו ידרשו תרופות שהפעילות שלהן תותאם למחלה. תרופות אלו מוכיחות פעילות טובה יותר במעבדה ובמחקרים על חיות יותר מאשר התרופות מהדור הראשון למחלות אלצהיימר ופרקינסון.

מערכת החיסון ותחזוקת המוח

"היום אנו מבינים שמערכת החיסון נחוצה לתחזוקה של המוח", אומרת פרופ' מיכל שורץ, פרופ' לנויה-אימונולוגיה מהמחלקה לנויר-ביולוגיה במכון ויצמן, העומדת בראש צוות של חלוצי התפישה כי מערכת החיסון הכרחית לתחזוקה ולריפוי של מערכת העצבים המרכזית. "בין השאר חשפה העבודה שלנו קשר גומלין בין המערכת החיסונית לתאי הגזע הבוגרים במוח", היא מסבירה.

המסע לגילוי הקשר בין מערכת החיסון למערכת העצבים המרכזית החל לפני שמונה שנים, מתארת פרופ' שורץ. "עד לשנת '98, התייחסה הקהילה המדעית ובעיקר קהילת הרופאים, אל מערכת החיסון בהקשר של מחלות ניווניות, כאל מערכת הפוגעת במוח ולא כמערכת המסייעת לו. ולכן, כשגילינו את חיוניותה של מערכת החיסון לתחזוקה שוטפת ולתיקון של המוח, הגילוי היה מהפכני. דלקת או תגובה חיסונית

מתרחשת במוח במחלות ניווניות, דוגמת אלצהיימר, פרקינסון, ובייחוד טרשת נפוצה, בה היה מקובל לטפל בתרופות המדכאות את מערכת החיסון מתוך מחשבה שדיכוי פעולת מערכת החיסון במוח יביא לשיפור במצב הקליני. הגישה הזו התגלתה כשגויה".

מאז הגילוי והפרסום ההוא בשנת '98 ועד היום, הקדישה פרופ' שורץ עם צוותה את מרבית עבודתה להבנת מנגנון הריפוי, המתווך על ידי מערכת החיסון. "אנו חוקרים את המנגנון הזה – מתי הוא עובד, מתי הוא מזיק (אם הוא מזיק) ואיך אפשר להפוך את התובנה הזו לריפוי. הדבר הראשון שהבחנו בו היה שהתאים של מערכת החיסון הם תאים אוטואימוניים. ההבנה הזו נפלה כרעם מאוד גדול, כי התופעה האוטואימונית ככלל היתה מוכרת רק בהקשר השלילי של מחלות אוטואימוניות.



**פרופ' יודעים:
"התרופות
החדשות, שאנו
עובדים עליהן
כעת ומקבלות
הכרה בינלאומית,**

**כוללות את סדרת ה-M-30 של
תרופות רב תפקודיות המסירות
את הברזל, שהוא גורם רעיל
לתאי עצב, ומעכבות את פעילות
האנזימים המחמצנים ובכך מגינות
על התא"**

חיוניותם של התאים האוטואימוניים לתהליך הריפוי של מחלות ניווניות התגלה במהלך מחקר על חבלות טראומטיות של עצבים במערכת העצבים המרכזית (עצבי ראייה ועצבי חוט שדרה). "התיאוריה הזו התפרסמה במגזין Nature Medicine ובתחילה הקהילה המדעית התנגדה אליה מאוד כיוון שסתרה את הדעות המקובלות ביחס לתאים האוטואימוניים. נדרשנו לספק את תשובות לשאלות ולהראות את ההבדל בין תאים אוטואימוניים טובים לתאים אוטואימוניים רעים. כאשר מנגנון הבקרה על התאים האוטואימוניים אינו תקין, גוברת הרגישות למחלות אוטואימוניות. כפי שאנו רואים זאת, בגוף מתקיימת מעין 'פשרה אבולוציונית' בין הצורך בתאים אוטואימוניים לתחזוקה ולריפוי, ובין הסיכון למחלה אוטואימונית במקרה של כשל במנגנוני

הבקרה", מסבירה פרופ' שורץ. תפקידם של התאים האוטואימוניים הוא לווסת את התגובה המקומית של מערכת החיסון בפגיעות מוח וחוט שדרה, והשנה הציגה פרופ' שורץ את ההפתעה הגדולה ביותר שאליה הגיעה בעבודה משותפת עם צוותה: התאים האוטואימוניים שנועדו להגן על הגוף מתחזקים את המוח גם במצב בריא. במאמר שהתפרסם לפני מספר חודשים הוצגה התיאוריה החדשה על פיה באדם בריא, העדר תאים אוטואימוניים המזהים מרכיבים במוח גורם לירידה ביכולת הקוגניטיבית ולירידה בייצור תאי עצב חדשים במוח.

"התובנה שהתאים הללו אינם נחוצים לתיקון בלבד, אלא שהם גם מתחזקים את הפלסטיות של המוח, חיזקה את התובנה הראשונית, על פיה היומיום שלנו עם כל הסטיות הקטנות בשינוי המשקל, מתווכזק על ידי התאים האוטואימוניים ובזמן מחלות ניווניות, יש להעלות את רמת התאים האוטואימוניים בגוף. תובנה זו הובילה לפיתוח חיסונים להאטת קצב התקדמות המחלות הניווניות. בשלב זה אין מדובר במניעה אלא רק בהאטה, והדרך למצוא את החיסון הטוב ביותר עדיין ארוכה, כיוון שמדובר במחלות לאורך חיים ויש למצוא את המשטר הנכון לחיסון.

"באחרונה נמצא בחיות מעבדה המשמשות כמודל למחלת אלצהיימר כי טיפול אימונולוגי מפחית במידה ניכרת את הפגיעה ביכולות הקוגניטיביות ובהצטברות רבדים של עמילואיד ביתא במוח. כמו כן, נמצא בחיות מעבדה שטיפול אימונולוגי לאחר שבץ יוצר תנאים מתאימים להתחדשות תאי עצב במוח גם באזורים שבהם על פי רוב אין התחדשות תאים. בניגוד לטיפול תרופתי, שניתן לתת במינונים שונים, המשטר בחיסונים משנה מאוד את אופן הטיפול. אם מחסנים אחת לשבוע, אחת ליום או אחת לחודש, מקבלים תוצאות שונות.

"לפני כעשור", מספרת פרופ' שורץ, "גילתה קבוצה אחרת של חוקרים, שבמוח יש תאי גזע האחראים על התחדשות המוח, בחלק האחראי על התפקוד הקוגניטיבי. אנו מצאנו שפגיעה בהיפוקמפוס, אזור במוח החשוב בעיקר לזיכרון, תימצא אצל מי שחסרים לו תאים אוטואימוניים. גילינו שאפשר לטפל בפגיעה הזו באמצעות חיסון, שימריץ את התחדשות תאי הגזע במוח בריא, שלו חסרים בהתחדשות תאי גזע באזור ההיפוקמפוס. ולגילוי זה יש השלכות על שימוש בתאי גזע בחיסון", מסכמת פרופ' שורץ.



חדש בסל התרופות

Lyrica

חברת פיזר

שלוש התרופות נרשמו לאחרונה בישראל לטיפול בכאב ניורופטי. כזכו, פרגבלין ונאורונטין הן תרופות אנטי-אפילפטיות. פרגבלין גם בעלת השפעות נוגדות חרדה בולטות ("Medicine ניורולוגיה", אוקטובר 2006). מדובר בתרופה אשר דומה מבחינה כימית (ופרמקולוגית) לגאבאפנטין המוכרת. דולוקסטין (Cymbalta) היא בנוסף בעלת השפעה נוגדת דיכאון. שלוש התרופות כלולות בסל התרופות רק כאשר הן נרשמות על ידי מומחים לכאב או על ידי אנדוקרינולוגים. זאת למרות העובדה שחולים רבים עם תסמונות כאב כרוניות על רקע מחלות ניורולוגיות נמצאים במעקב של ניורולוגים, ומרבית הפרסומים על תרופה זו נעשים בעיתונות הניורולוגית.

Betaferon, Rebif, Copaxone

חברות: טבע, סחנר, שרינג (בהתאמה)

הטיפול בתרופות המאושרות בישראל לטרשת נפוצה, קופקסון והאינטרפרונים, הוא בעל יעילות מוכחת (אם כי לא גדולה) בחולי טרשת נפוצה מסוג התקפי. מאידך, אין נתונים משכנעים בדבר יעילות התרופה בשלב כרוני של המחלה, ולכן התרופה לא אושרה בישראל לטיפול בחולים בשלב זה. מצב זה הקשה על אותם חולים אשר מחלתם עברה משלב התקפי לשלב מתקדם-כרוני, כאשר קופות החולים סירבו להמשיך ולספק להם את התרופות.

משרד הבריאות נקט בצעד מתבקש והקים ועדת מומחים לדון בסוגיה זו. החלטות הוועדה (חוזר 2006/30 מטעם ד"ר ברלוביץ, המשנה למנכ"ל משרד הבריאות) קובעות את התנאים להפסקת הטיפול בתרופות אלו:

1. כאשר מספר ההתקפים בשנה הוא שלושה ומעלה.
 2. כאשר מספר ההתקפים בשנה הוא שלושה ומעלה.
 3. כאשר קצב ההחמרה מהיר, דהיינו עלה בשתי יחידות EDSS בשנה בחולים עם EDSS מעל 4 (אני זוהר שראיתי חולה עם הידרדרות כה מהירה - ע"ק).
 4. הוועדה ממליצה גם להפסיק את התרופות בעת הריון או הנקה.
- הוועדה הבהירה כי במהלך מתקדם משני ניתן להמשיך במתן התרופות, ובכך הרחיבה הוועדה את ההתוויות למתן התרופה מעבר למקובל בחב המדינות ולמעשה גם ללא עדות משכנעת בדבר יעילות התרופות במצב זה.

Exelon - ריבסטיגמין - הרחבת התוויות

חברת Novartis

התרופה, המאושרת מזה זמן רב לטיפול בחולי אלצהיימר בדרגה קלה עד בינונית, זכתה לאחרונה להרחבת התוויה לחולים עם מחלת פרקינסון הסובלים מדמנציה באותה חומרה. הרחבה זו היא חשובה משום שעד כה לא התאפשר לתת את התרופה לחולים אלה. בשלב זה התרופה טרם נכללה בסל התרופות להתוויה זו. אגב, הנתונים בספרות מצדיקים את מתן התכשיר לחולים עם דמנציה וסקולרית או דמנציה מעורבת, אך ההתוויה למצבים אלה טרם אושרה (וגם לא הוגשה), ולכן הטיפול בחולים אלה הוא בינתיים מחוץ להתוויה (off label), למרות שאין סיבה רפואית למנוע מהם את הטיפול.

Galantamine

חברת Janssen Cilag

התרופה אושרה לשימוש בישראל בחולי אלצהיימר בהתוויות דומות לאלו של ריבסטיגמין ודונפזיל. בשלב זה טרם נכללה בסל התרופות ויש לרכוש אותה באופן פרטי.

כמו עם יתר חוסמי האמזים כולין-אסטרזה, יש הצדקה לעלות עד המינון המרבי הנסבל (16 מ"ג ליום או פחות, בשתי מנות מחולקות).

במהלך השנה הקרובה תיכנס לשימוש גם טבליה עם שחרור מושהה, שאותה ניתן יהיה לקחת פעם אחת ביום בלבד.

קלופידוגרל (Plavix)

חברת סנופי אוונטיס

קלופידוגרל הוא תכשיר הבולם שפעול טסיות, וכך מונע אירועים חוזרים של שבץ מוח איסכמי חוזר.

התרופה משמשת כקו הגנה שני, היא מאושרת לשימוש בארץ מזה זמן, אך לאחרונה נכנסה לסל הבריאות לחולים שלקו בשבץ מוח איסכמי חוזר למרות טיפול באספירין, וכן במקרים בהם יש רגישות יתר לאספירין, או הוראת נגד למתן אספירין.



מחקרים קליניים חדשים



ALS

טיפול בחולי ALS: GSF - Bone marrow simulator (Neucogen), בבית החולים איכילוב.
חולים בדרגה קלה-בינונית.
(פרטים אצל ביאטריס, טל: 03-6973689).



אירועים מוחיים

אוטם מוחי - RE-LY למניעה שניונית של אירועים מוחיים בחולים עם אוטם בעבר ופרפור פרוזדורים (התקפי או כרוני). המחקר משווה בין תכשיר הניסוי Ximelagatram לקומדין.
לא ייכללו חולים עם מסתמים לב מלאכותיים, אוטם מח קשה במחצית השנה האחרונה, או חולים עם סיכון מוגבר לדימומים.
המרכזים המשתתפים: בית החולים איכילוב (פרטים בטל: 03-6973414).



אפילפסיה

Retigabine לאפילפסיה - ניסוי כפול סמיות, לעומת פלצבו, לחולים מבוגרים (מגיל 18) עם אפילפסיה מוקדית (עם או בלי הכללה משנית) עמידה לטיפול - לפחות ארבעה התקפים בחודש. חולים שייכללו יקבלו כולם 1-3 תרופות.
המרכזים המשתתפים: בית החולים אסף הרופא (ד"ר גנדלמן), בית החולים וולפסון (ד"ר גלעד), בית החולים שיבא (ד"ר בלט), בית החולים נהריה (ד"ר גרוס), רמב"ם (ד"ר שילר), בית החולים איכילוב (פרופ' נויפלד, טל: 03-6973418), בית החולים ברזילי (ד"ר וולצ'ק).



פרקינסון

טיפול בחולי פרקינסון בשלב מוקדם, במסגרת מחקר Rembrandt. ייכללו חולים שאינם מקבלים תכשירים דופא או אגוניסטים (תרופות אחרות מותרות). התכשיר הנבדק הינו בעל השפעה דופאמינרגית וסרטווגרית. ניסוי כפול סמיות לעומת פלצבו למשך שבעה חודשים.
המרכזים המשתתפים: בית החולים איכילוב (ד"ר בלש, טל: 03-6974914), בית החולים שיבא (ד"ר שרון), רמב"ם (ד"ר שלזינגר), בילינסון (שירי בידרמן, 09-8645673).



טרשת נפוצה

Copaxone

מחקר משווה בין השפעת הטיפול של 20 מ"ג ביום למינון של 40 מ"ג ליום. במחקר נכללים חולים שלא קיבלו את התרופה בעבר. כל החולים מקבלים חומר פעיל ואין קבוצת פלצבו.
המרכזים המשתתפים: בתי החולים שיבא (חנית זימן, אחראית מחקרים, פרטים בטל: 0542-323450), ברזילי ואסף הרופא.

FTY720

טיפול נסיוני בתכשיר FTY720 של חברת נוברטיס. בטיפול ייכללו חולים מגיל 18 עד 55 שנה, עם אבחנה של טרשת נפוצה עם מהלך של התקפים והפגות מאושרת על ידי רופא. החמרה אחת לפחות במשך השנה האחרונה, או שתי החמרות במשך השנתיים האחרונות. חולה שאינו יכול או אינו חצה לקבל את התרופות האחרות הקיימות היום. חולים במחלות מסוימות המלוות, בין היתר, מחלה חיסונית כרונית, סוכרת, זיהומים מסוימים, הפרעות לב-דם מסוימות ואחרות, לא יוכלו להשתתף במחקר.
המחקר כפול סמיות, אקראי, רב מרכזי, מבוקר אינבו, בקבוצות מקבילות, למשך 24 חודשים להשוואת היעילות והבטיחות של FTY720 במינון 1.25 מ"ג ובמינון 0.5 מ"ג הניתנים דרך הפה פעם ביום לעומת אינבו בחולי טרשת נפוצה עם מהלך של התקפים והפגות. FTY720 הוא תכשיר פומי (כמוסה הניתנת דרך הפה) הפועל על סוגים מסוימים של כדוריות דם לבנות (לימפוציטים) האחראיות לתגובות חיסוניות.
המרכזים המשתתפים: בית החולים צפת (ד"ר שיין, טל: 04-6858927/8), ברזילי באשקלון (ד"ר מילר, טל: 08-9745981), כרמל בחיפה (פרופ' מילר, טל: 04-8250851), מאיר בכפר סבא, בית החולים שיבא (חנית זימן, אחראית מחקרים, פרטים בטל: 0542-323450).

CIS

לחולים עם פגיעה ראשונה של "טרשת נפוצה" (עם או בלי מוקדים נוספים ב-MRI). החולים יקבלו מינון גבוה של Rebif או פלצבו.
המרכזים המשתתפים: בית החולים שיבא (חנית זימן, אחראית מחקרים, פרטים בטל: 0542-323450).

Tizanidine להקלת ספסטיטיות בחולי טרשת נפוצה

חולי טרשת נפוצה עם ספסטיטיות שדורשת טיפול תרופתי; EDSS עד 5.5; חולים שאינם מקבלים תרופות ליתר לחץ דם או תרופות אנטיאפילקטיות.
המחקר מבוצע בבית החולים איכילוב (פרטים אצל ד"ר קרני, טל: 0524-266733).



ההשלכות המשפטיות של איחור באבחון גידולים בראש

אביחי דר, ד"ר אבי חבינשטיין

קצר, עם או ללא סימנים מניבאליים, עם או ללא הקאות או סימנים קליניים אחרים, יהיה צורך במסגרת האבחון בחדר המיון, לערוך לו בדיקת דם על מנת לחפש דימום תת עכבישי כתוצאה מפריצת אנווריזמה, או אולי הידחצפולס חסימתי חריף. במידה שהשיקול התקציבי תמיד ירחיק ברכק, עלול הרפא להסיט את מחשבתו מהאבחנה הניוירולוגית המתבקשת ולהיתלות באבחנות רפואיות אחרות שאינן דורשות בדיקת דם, כמו סיווג הכעיה כנפישית.

תקצר היריעה ולא זו הבמה לדיון האם הרפא (להבדיל מההנהלה) צריך או לא לבוא חשבון עם קריטריונים של "עלות-תועלת". ברם, בית המשפט הן במקרה מסוים לא יתחשב ככלל במשבר התקציבי-כלכלי ובסוגיה של "רפואה מתענגת". מעבר לזמן שעלול להיגרם לחולה הספציפי עקב ה"חיסכון" בבדיקות, ימצאו עצמם המוסדות הרפואיים חשופים לתביעות רשלנות רפואיות, כך ששכרם ייצא בהפסדם. ציין כי "הכס העמוק" המממן את הבדיקה אינו תמיד זה המממן את הפיצוי, על אף שבאחחונה במספר מוסדות בישראל מונהגת "השתתפות עצמית" של המוסד הרפואי.

אין לעבור מקיצוניות לקיצוניות. ואכן, לא כל מקרה של "סאב ראש" מחייב - בעיני בית המשפט - הכניה לבדיקת הדמיה. כדוגמה נביא את עניין חני גרין, שם דובר על גבר בן 30 שהופנה לבדיקת ניוירולוג לאחר שהתלח על סאב ראש חוזרים ושנים במשך תקופה של תשעה חודשים ובתדירות של פעם בחודש עד חודשיים. לסאבים קדמו תחושות נימול לאורך היד ועד לפה - ברוב הפעמים ביד ימין, ובמקרה אחד ביד שמאל. לאחר שהתובע הולך לישון למשך שעה-שעתיים, היו הסאבים חולפים. כמעט בכל המקרים הופיעו הסאבים בשעות אחר הצהריים והערב, אך לא בבוקר.

בדיקת EEG שבוצעה לתובע היתה תקינה. הניוירולוג אבחן את התובע כסובל מ-Classic Migraine ולא מצא לנכון לשולחו ל-CT. הוא רשם לתובע כדורי טמיגן, ולטענת התובע אמר לו כי מעבר לכך "אין מה לעשות". על סמך דברים אלה נמנע התובע בשנים הבאות מלהוסיף ולהתלח על סאב הראש שנמשכו, עד שכעבור שבע שנים נתגלתה מניגומה אצל התובע.

התובע טען כי הניוירולוג התרשל בכך שלא הפנה אותו לבדיקת דם ובכך שלא דאג להמשך מעקב אצלו או אצל חפאים אחרים. הנתבע טען כי "אין צורך ולא מקובל לבצע CT בכל מקום שהחולה מתלח על סאב ראש המאובחן כמיגרנה, כאשר יש תסמינים סובייקטיביים ניוירולוגיים אופייניים בדומה למקרה של התובע", ועל דברים אלה הוסיף הרפא המומחה מטעם ההגנה ואמר כי "שכיחות המיגרנה באוכלוסיה הכללית היא כעשרה עד 12 אחוז ולפיכך, הצורך לסאורה לבצע בכל אוכלוסיה זו בדיקת דם הוא בלתי ריאלי ובלתי ניתן ליישום".

בסופו של דבר, נדחתה התביעה נגד הניוירולוג על בסיס העובדה שהחולה דיווח על נימול גם במחצית הגוף השמאלי (ובהסתמך על ה-Practice Guideline של ה-American Academy of Neurology בעניין). היעדר הפוקליות של תחושות הנימול שלל את האפשרות שהתובע סבל מנימול במוחו וממילא גם לא הצריך הכניה ל-CT או המשך מעקב על ידי הרפא.

לעתים הגורמים לאיחור באבחון של הגידול התוך גולגולתי יכולים להיות חוסר ביחור מספיק של הרפא בעת לקיחת האנמנה, אי רישום נאות של תלונות החולה, הימנעות מקריאה בעיון של מכתב הרפא השולח, או נטילת אנמנה מן משפחה ולא מהחולה עצמו. על כך נרחיב במאמרו הבא.

לצערנו קורה שרפא מחמיץ אבחנה של גידול בראשו של חולה, ובכך מתאחר באופן משמעותי הטיפול הדרוש להסרת הגידול. להחמצה זו יכולות להיות סיבות שונות, ולעתים באופן שיעלה כדי חריגה מסטנדרט טיפול ראוי. הימנעות מבדיקת הדמיה במקום שהיתה חובה לבצע אותה, על סמך הנתונים שנגלו בפני הרפא, יכולה לבסס תביעה בעילה של רשלנות רפואית כנגד הרפא. נדגים זאת באמצעות פרשת תרצה גיל.

שנחנה בבית המשפט העליון. על אף שהדברים ידועים, חשוב להעיר כי השופט הן בתביעה אינו בקי בחי חוכמות הרפואה, ובשיטת המשפט המהגת בישראל עליו לקבל בסופו של יום את טענות התובע או את אלו של הנתבע, וזאת על פי יכולתם וכישוריהם של הצדדים לשכנעו בצדקת טענותיהם. בנסיבות אלו יכול השופט גם לטעות, כך בעיניו של הרפא הקורא את העובדות המוצגות בפסק הדין.

באותו מקרה של גיל, חבר בתובעת שהחל מגיל 25 לערוך סבלה מהתקפים של סאב ראש בלתי פוסקים שלוו בטשטוש ראייה והקאות. בהיותה בת 27 אובחנה על ידי חפאה ניוירולוגית כסובלת מהתקפי מיגרנה. בהיותה בת 33 (והשנה היא 1980) שבה ובדיקה התובעת על ידי אותה חפאה, כשהיא מתלוננת על התנבחתם של סאב הראש. כן התלוננה על aphasia כרבע-חצי שעה לפני כל התקף. הניוירולוגית ערכה לתובעת בדיקה קלינית ולאחריה הכנתה אותה לבדיקת EEG שנמצאה תקינה. לאור זאת, שבה וקבעה החפאה כי התובעת סובלת ממיגרנה. כעבור שלוש שנים אובחנה התובעת כסובלת ממניגיומה בראשה עם עיוורון בעין שמאל.

התובעת טענה כי בבדיקה שבוצעה לה שלוש שנים לפני גילוי של הגידול, שומה היה על הניוירולוגית להכמות אותה לבדיקת דם, על מנת שתובא באבחנה המבדלת אפשרות של גידול.

בדיון בבית המשפט הסכימו המומחים מטעם שני הצדדים כי דיווח החולה על aphasia חייב ביחור נוסף על הביחור הקליני שנעשה. הוכח כי כבר בשנת 1980 היה ידוע שבדיקת דם היא בדיקה מהימנה יותר לגילוי גידולים במוח מאשר בדיקת EEG שלעיתים קרובות מחמיצה את האבחנה. אם כן, מדוע לא הופנתה התובעת לבדיקה זו?

מעדותה של החפאה בבית המשפט עלה שהיו "מגבלות" בשליחת חולים לבדיקת דם - אמרה ולא כיהשה. בית המשפט העליון, מפי השופט אור, דחה את הטענה ופסק שלא היה בה כדי להצדיק את ההימנעות מהבדיקה, כאשר לא הוכח שגם לאחר טיפול אדמיניסטרטיבי מתאים לא היה ניתן לבצע את הבדיקה.

פסק הדין מציף בעיה שמוכרת לנו גם כיום: ניסיון של גופי הבריאות לחסוך לעצמם את עלויות בדיקת ה-CT או ה-MRI, גם כאשר אין ספק שבדיקות אלו הן האופציה האבחנתית והטיפולית המועדפת לחולה. החפאים בשטח מועלים לעתים על סמך מדיניות זו של "קפיצת יד" במתן הכניה לבדיקות ההדמיה, והתוצאה היא איחור באבחון. בפני דילמה שכזו מוצא עצמו בעיקר הרפא במרפאת הקופה אך גם הרפא בחדר המיון. בסיטואציה האחרונה קיימים בדרך כלל הסכמים עם קופת החולים על "מחיר קבוע" לביקור במיון, ועלות בדיקת דם, למשל, מגיעה לסכום של אותו "מחיר קבוע". בנסיבות אלו, בחר שכת החולים ייצא מפסיד אם תתבצע הבדיקה. מוכן מאליו שההתוויית בחדר המיון שונות בדרך כלל מאלו שבמרפאה. לדוגמה, במקרה של חולה שבא למיון בגלל סאב ראש כתאומי עד במיון, כמוהו לא חווה מימיו, עם או ללא אובדן הכרה

אביחי דר, ד"ר אבי חבינשטיין, משרד עו"ד חבינשטיין-יקריביץ



שיתוק מבודד של העצב ההיפוגלוסלי עקב שאת מסוג glomus jugulare

מקרה מיוחד של דלדול חד צדדי של הלשון בגבר בן 58 עקב שאת מסוג glomus jugulare, אשר הודגמה רק לאחר שימוש בשיטת ההדמיה אנגיוגרפיה בתהודה מגנטית דינמית, Resonance dynamic magnetic angiography

ד"ר הילי גוטשלי¹, ד"ר טטיאנה גורביץ'¹, ד"ר ויזאן א. דהורי¹,
ד"ר יורם שגב², פרופ' עמוס קורצ'ין¹

דלדול של הלשון עשוי להיווצר עקב הפרעות רבות הכוללות נגעים במע המוח עצמו, וכן כגיעות בעצב ההיפוגלוסלי בגולגולת או מחוצה לה. האבחנה קלה במקרים מסוימים, אולם לעתים עשויה להתעכב, או אז עולה צורך בשיטות הדמיה חדשניות וסגוליות.

אנו מתארים מקרה שבו רק הדמיה באנגיוגרפיה בתהודה מגנטית הצליחה להדגים שאת מסוג glomus jugulare בנקב הגיגולרי ובתעלה ההיפוגלוסלית: גבר בן 58 הסובל מהפרעה מתקדמת בדיבור ובבלעיה, וריוח מצד ימין של הפה, במקביל להתקפים של כאב חד בעורף המקרינים לפנים מימין במהלך החודשים האחרונים.

החולה עבר ניתוח גתים אנדוסקופי (fess) שלושה חודשים טרם לכן עקב דלקת גתים כרונית.

בבדיקה נוירולוגית נצפו דיסארטריה, דלדול חד צדדי של הלשון ופסיקולציות מימין, והגבלה בתנועות הלשון לימין עם סטייה ימינה בהוצאתה. התחושה בכנים, כוח שרירי הכנים, טעם ושמימה היו שמורים, כמו גם שרירי הטרפזיוס והסטרנוקליידוסטטואיד.

לא נשמעה אוושה מאחורי האוזן, והחולה לא שמע אוושות או נקישות באוזנו.

רישום פעילות חשמלית (EMG) הראה דנרבציה של המחצית הימנית של הלשון, המחצית השמאלית היתה שמורה.

בדיקת על-שמע של עורקי התרדמה היתה תקינה, ובכך נשללה מפרצת בהם.

טומוגרפיה ממוחשבת והדמיה בתהודה מגנטית בלי ועם חומר ניגוד של הראש פורשו כתקינות, וכן סריקת עצמות עם טכניקת 99 ובדיקות מעבדה שגרתיות - כולן ללא ממצא המסביר ההסתמנות הקלינית של החולה.

בירור ממוקד תוך שימוש בשיטת ההדמיה אנגיוגרפיה בתהודה מגנטית דינמית (dynamic MRA) (תמונה 1) הדגים נגע בעל אות מוגבר הנמתח מהנקב הגיגולרי לתוך התעלה ההיפוגלוסלית. הנגע עבר האדרה לאחר הזרקת גאדוליניום, ונראה עשיר בכלי דם וכן מוזן על ידי כלי דם רבים. ממצאים אלה אבחנתיים לשאת מסוג glomus jugulare.

דין

דלדול לשון חד צדדי חדיד עשוי להתפתח עקב תהליכים תוך-תוכיתיים כגון פוליומיאליטיס, נגעים וסקולריים - כדוגמת תסמונת ע"ש ג'קסון (תסמונת מצליבה במע המוח עם מעורבות של העצב התנועה והעצב ההיפוגלוסלי המובילה לשיתוק חד צדדי של החיך הרך, מיתר הקול, ומחצית הלשון בצד הפעוע, וחוסר תחושה במחצית הגוף בצד הנגדי לפגיעה) ומחלת תא עצב מוטורי.

גורמים אפשריים נוספים הם תהליכים תוך גולגולתיים חוץ-תוכיתיים

תופסי מקום, חוץ גולגולתיים כגון מפרצת של עורקי התרדמה, דלקת עורק הרקה / דלקת עורקים ע"ש טאקאיסו.

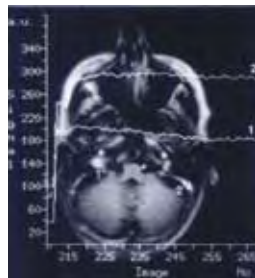
שאת מסוג glomus jugulare עשויה לגרום לפגיעה חד צדדית מבודדת בעצב גולגולתי (העצב ההיפוגלוסלי הימני במקרה זה), אשר עלולה לא להיחשף בשיטות דימות שגרתיות כטומוגרפיה ממוחשבת והדמיה בתהודה מגנטית.

אנגיוגרפיה בתהודה מגנטית דינמית (dynamic MRA) מבוססת על צבירה עוקבת של דימויות והחסרתן; שימוש בשני עקרונות אלה מפיק תוצאות שוות ערך לאלו המושגות באנגיוגרפיה פולשנית מסורתית, כמובן בשיטה נוחה יותר וללא סיכויי האנגיוגרפיה. עקומת זמן-עוצמה באזור הנגע מציגה את היעלמות חומר הניגוד מהרקמה בצורת שקע בעקומה במהלך שלב ההאדרה המוקדמת (תמונה 2). נראה כי השקע בעקומה, הנובע כנראה מתופעה פארמאגנטית במהלך שלב ההאדרה המוקדמת, סגולי לשאתות מסוג glomus. הזרקת כמות רבה של גאדוליניום עשויה להדגים דפוס דינמי ייחודי לשאתות מסוג glomus jugulare, כך ניתן להבדיל בין לבין סוגי שאתות אחרים של בסיס הגולגולת, כיוון ששאתות מסוגים אחרים כגון מינגיומות ושוואנומות, ומגוון של נגעים אחרים מציגים עלייה רציפה בעקומת זמן-עוצמה.

במקרה הנדון, עקב מיקום השאת, אספקת הדם העשירה שלו והפגיעה התפקודית הקלה, לאור הסיכונים הניתוחיים האפשריים המלצנו לחולה כנגד התערבות ניתוחית בשלב זה, במקביל להמשך מעקב קליני והדמייתי.

¹המחלקה לנוירולוגיה, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי, הפקולטה

תמונה 1. אנגיוגרפיה בתהודה מגנטית דינמית לאחר האדרה, מבט צירי: מדימה נגע בעל אות מוגבר (מסומן בחצים), הנמתח מהנקב הגיגולרי עד לתעלה ההיפוגלוסלית



תמונה 2. שאת מסוג glomus jugulare מודגמת באנגיוגרפיה בתהודה מגנטית דינמית (TurboFLASH) לאחר הזרקת מימן גבוה של גאדוליניום במקביל לעקומת זמן-עוצמת אות. עקומת זמן-עוצמה באזור הנגע (1) מציגה את היעלמות חומר הניגוד מהרקמה בצורת שקע בעקומה. גם באזור הגת הסינמואידלי בצד הנגדי (2) מוצגת היעלמות חומר הניגוד (תקין אולם במידה כחותה)



לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב,²המחלקה לרדיולוגיה, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב



במסגרת מדור זה אנו מבקשים מרפאים מומחים התייחסות קצרה אך מנומקת לשאלות לגביהן אין עדיין תמימות דעים. והפעם: גבר בן 70 שעבר אירוע מוחי לפני שנה, על רקע גורמי סיכון של יתר לחץ דם וסוכרת (מאוזנים), מועמד לניתוח ערמונית. האוחלז ביקש כי יפסיק את הטיפול באספירין עשרה ימים קודם למועד הניתוח המתוכנן. מהו לעתך הסיכון הכרוך בהפסקת הטיפול ומהי המלצתך?

לא להפסיק או להחליף



לעתים ובמסגרת עבודתנו הקלינית אנו נקראים ליעץ במחלקות כירורגיות, כולל מחלקה אורולוגית, אצל חולים סמוך להתערבות כירורגית, ומהר מאוד מתברר שמדובר בחולים עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים משמעותיים שבחלקם סבל מאירוע מוחי בעבר. בנוסף מתברר שחלקם היה תחת טיפול מניעתי כרוני על ידי אספירין אשר הופסק משבוע ימים עד עשרה ימים לפני ביצוע הניתוח, לרוב על סמך המלצה רפואית.

האם יש קשר בין איחזים אלה והפסקת האספירין? לצערנו, נושא זה עדיין מעורפל ואין נתונים ברורים לגבי סוגיה זו, ואין קווי הדרכה מבוססים אם להפסיק טיפול זה לפני ניתוח מתוכנן, להמשיך בו, או לאמץ שיטה אחרת, למשל החלפתו המתוכננת על ידי הפרין עם משקל סגולי נמוך בעת הפסקת האספירין.

יש מעט פרסומים שמתייחסים לנושא זה אך הנטייה היא להדגיש את הסיכון המוגבר לאירוע וסקולרי איסכמי לבבי או מוחי בתקופה שאחרי הפסקת הטיפול בעבודה אחת דווח על שכיחות של 1.1-1.4/1000 חולים בשבוע לפני ניתוח ערמונית דרך האוריסטרה. בעבודתם של Michel, Bogousslavsky דווח על סיכון כי שלושה לאירוע מוחי אצל חולים עם רקע קרדיווסקולרי לאחר הפסקת אספירין וכמו כן צוין שחב האירועים חלו בשמונת הימים הראשונים מהפסקת האספירין. בעבודות דומות בתחום הקרדיולוגי דווח על שכיחות של שני אחוזים עד ארבעה אחוזים לאירועים קרדיווגניים סמוך להפסקת אספירין. ההנחה שמדובר ברבאונד בפעילות של הטסטיות אחרי הפסקת אספירין, מצב שגורם בסופו של דבר לאגרציה עם היווצרות תחמבוס. ולא צריך לשכוח שמדובר בחולים לרוב מבוגרים עם גורמי סיכון וסקולריים משמעותיים והפעולה הכירורגית עצמה מעלה את הסיכון לאירועים איסכמיים.

מצד שני, המניע להפסקת אספירין לפני ניתוחים, כולל אורולוגיים, כרוך בסיכון לדימום שלעיתים עלול להיות קטלני. האם קיימת תמיכה מבוססת להנחה זו? בספרות הדנה בנושא קיימת הסכמה לגבי ניתוחים ניוכירורגיים בלבד ובתחומים האחרים אין קווים מנחים; בתחום האורולוגי ובפרט ניתוח ערמונית יש עבודות משני הכיוונים בעד וגד הפסקת הטיפול באספירין.

באופן אישי הייתי שוקל כל מקרה לגופו וכמובן בחולים עם סיכון גבוה לאירועים וסקולריים איסכמיים, הנטייה לא להפסיק אספירין ואם מוכרחים, אז להחליפו בהפרין עם משקל סגולי נמוך שניתן להפסיקו כ-12 שעות לפני ההתערבות, וחיזוש הטיפול באספירין מוקדם ככל האפשר, לאחר הפעולה הכירורגית.

ד"ר מחאג'נה עאיד, סגן מנהל מחלקה נירולוגית,

בית החולים בני ציון, חיפה

בפרקי זמן של שישה עד עשרה ימים לאחר הפסקת הטיפול - מועד שניתן היה לצפות לאירוע כזה בהסתמך על מאפייני מחצית זמן החיים של התחפה. MAULAZ וחבריו מלזון, שווייץ, בחנו 309 חולים עם שבץ מוחי ומצאו גם הם שכיחות גבוהה של קשר עם הפסקת נטילת אספירין (OR 3.4 CI 1.08-10.6). האיחזים התמקדו בשני שיאים, שלושה עד שישה ימים לאחר הפסקת הטיפול ו-15-25 יום. מרבית החולים טופלו במינון של 250-300 מ"ג. עבודות מקיפות ונרחבות הרבה יותר קיימות בניתוח הקשר שבין הפסקת טיפול באספירין ואירועים איסכמיים לבביים. שיעור הסיכון גם כאן נע בין 2.3 אחוזים ל-4.1 אחוזים.

עם זאת, לא ניתן להתעלם ממגבלות מחקרים אלה: המחקרים הם רטרופקטיביים ולא ניתן לצפות שיבוצע מחקר מבוקר פרספקטיבי בעתיד; אין מידע לגבי אותם מקרים שבהם זמן הפסקת הטיפול היה קצר יותר.

לסיכום, ניתן לעדתי לקבוע שקיים סיכון בחר לשבץ מוחי לאחר הפסקת טיפול באספירין. סיכון זה גבוה יותר בחולים עם גורמי סיכון וסקולריים, חולים לאחר אירועים וסקולריים לבביים ולאחר שבץ מוחי. עובדות אלו אמוחות להיות לגד עינינו בכל טיפול המצריך הפסקת מתן אספירין.

ד"ר יאיר למפל, מחלקה נירולוגית, בית החולים וולפסון, חולון

לבחוק ולהסביר הסיכונים, לא לתת טיפול חלפי



אין עדיין תמימות דעים לגבי הנושא, ואין עבודות מבוקרות שבדקו את הסיכון לשבץ מוחי עם הפסקת הטיפול באספירין. במאמרים שונים חשבו שהסיכון לשבץ מוחי לאחר הפסקת אספירין נע בין 1.5 אחוז ל-4.5 אחוזים.

עבודה שפורסמה ב-2005 Archives of Neurology הראתה

שבחולים לאחר שבץ מוחי, הסיכון לשבץ מוחי נוסף בתוך ארבעה שבועות מאז הפסקת הטיפול באספירין, גבוה פי שלושה לעומת חולים שלא עברו שבץ מוחי בעבר. לאור זאת יש חשיבות לבחוק עם המנתח האם הפסקת אספירין היא אכן הכרחית ולברר מהו הסיכון לדימום בניתוח במידה שהחולה ימשיך לקחת מינון קטן של אספירין.

אישית אני מסבירה לחולה את הסיכונים בהפסקת אספירין וכמובן מודיעה לו שאם הניתוח הכרחי ולא ניתן לבצעו תחת טיפול באספירין, אין מנוס אלא לקחת את הסיכון ולהפסיק למשך עשרה ימים את האספירין. אני אישית לא נותנת לו טיפול אנטיאגרנט או אנטי קואגולנטי חילופי.

ידוע לי שיש חפאים שמעבירים את החולים באותה תקופה לטיפול בקלקסן. אני לא מצאתי המלצה כזו בספרות ואני דוגלת בשיטה זו.

ד"ר בלה גרס, מנהלת המחלקה לעירולוגיה, בית החולים בנהיה

אין ברירה אלא להפסיק האספירין



אין נתונים מדעיים שוהים בגדר (Evidence Based Medicine) שיוכלים להנחות את הרופא המצוי בנדון. בהתייחס לנתונים המכרים, הרי שהסיכון להישנות האירוע המוחי האיסכמי בטווח עשרת הימים בהם יופסק האספירין הוא נמוך מאוד. אם יש הוריה חד משמעית לביצוע הביוסיה, הרי שאין

ברירה ועליו להפסיק האספירין (כמו שאמר הגאליציאנער: "וין ממוז' ממוז' מענטש..."). ובעברית: "אם צריך צריך".

פרופ' נתן בורנשטיין, מנהל מחלקת עצבים, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב

זהירות! שבץ מוחי



הסיכון שבהפסקת טיפול באספירין ובנוגדי צמיתות אחרים מהיבט השבץ, כפי שמוצג לפנינו, הוא נושא שמרבית החפאים נתקלים בו. בעיקר אמורים הדברים לגבי הצורך בהפסקת טיפול קודם להתערבות כירורגית נדרשת. הנושא נבחן רק לאחרונה במספר מחקרים. במחקר שבוצע על ידי SIBON

ו-ORGOGOZO בצרפת, נמצא ש-4.5 אחוזים מכלל החולים שהטיפול באספירין הופסק עבורם, פיתחו שבץ מוחי איסכמי. במחצית מחולים אלה הופסק הטיפול באספירין עקב הצורך בהתערבות כירורגית אמבולטורית. כל איחזי השבץ איתו

מגנטואנצפלוגרפיה (MEG) באפילפסיה

מא"ג מהווה שיטה בלתי פולשנית חשובה לקביעת מיקום המוקד האפילפטי בחולים עם אפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי, כאשר לא ניתן להגדיר את מיקומו של המוקד על סמך בדיקות אחרות ובמיוחד על סמך video-EEG. החשיבות העיקרית של מא"ג באפילפסיה היא בתכנון אא"ג תוך גולגולתי ובסופו של דבר, קביעת אזור הניתוח

ד"ר מרדכי מידוודובסקי, ד"ר דנה אקשטיין

ביותר לפיזור השדה הנמדד. ניתן לתאר את הפעילות המוחית הנמדדת במא"ג בשיטות שונות. בהרבה מקרים משתמשים בשיטה הנקראת equivalent current dipole אשר מהווה הפשטה מתמטית ונותנת מידע על מיקומו של המרכז הגיאומטרי של הפעילות, על עוצמת וכיוון הווקטור של השדה החשמלי (מחושב מתוך השדה המגנטי), אך אינה נותנת מידע על היקף הפיזור של הפעילות. אחת השיטות החלופיות נקראת minimal current estimate, והיא מתארת את פיזור הפעילות על פני השטח, אך אינה מספקת מידע על עומק הפעילות. הצגת תוצאות רישום המא"ג בשילוב עם הדמיה מבנית (MRI) החלה בתחילת שנות ה-90 (9, 10). שיטה זו קיבלה מאוחר יותר את השם (magnetic source imaging) MSI (11).

vectorview (neuromag 306)



שני סוגי חיישנים: מגנטומטרים וגרדיומטרים. לכל אחד מסוגי החיישנים יתרונות וחסרונות משלו ובמכשירי מא"ג שונים עושים שימוש באחד הסוגים או בשילוב של חיישנים מסוגים שונים. מכשירי מא"ג חדשים מכילים 250-306 חיישנים אשר מכסים את כל הקרקפת. מספר שנים אחרי תחילת השימוש במא"ג החל השימוש בתופעת מוליכות העל על ידי שימוש בחיישנים מסוג SQUID – superconducting quantum interference device (4). כדי להבטיח את תפקוד SQUID יש להקפיא עד טמפרטורה קרובה לאפס המוחלט באמצעות הליום נוזלי אשר מוחלף כל מספר ימים. כדי למקם את המקור המייצר שדה מגנטי, המחשב מבצע הדמיה של מגוון אפשרויות למיקום של המקור לשדה, כאשר לכל אחת מהאפשרויות מחשב את פיזור השדה ובחר את האפשרות אשר מתאימה באופן הקרוב

דוע שפעילות תקינה ופתולוגית של המוח יוצרת פלוקואציות בשדה אלקטרומגנטי. המרכיב החשמלי של פלוקואציות אלו ניתן למדידה באלקטואנצפלוגרפיה (EEG) והמרכיב המגנטי – במגנטואנצפלוגרפיה (MEG). מא"ג ואא"ג רושמים למעשה אותה הפעילות ולכן התרשימים של שניהם נראים דומים. גם הכללים של פענוח תרשימי המא"ג מבוססים על המסורת של פענוח האא"ג. אולם, ניתן להצביע על מספר הבדלים משמעותיים בין שתי שיטות הרישום של הפעילות המוחית:

1. בניגוד לרישום באמצעות מא"ג, בעת רישום אא"ג יש צורך במגע של מוליך בין הקרקפת לבין החיישנים.
2. ברישום מא"ג דרושה הגנה מכני שדות מגנטיים חיצוניים ולכן יש לבצע אותו בחדר מבודד מיוחד, ואילו רישום אא"ג ניתן לביצוע בחדר רגיל.
3. באמצעות המא"ג נרשם המרכיב הטנגנציאלי של הפעילות המוחית בלבד, כאשר באא"ג נרשמים גם המרכיב הטנגנציאלי וגם הרדיאלי של הפעילות.
4. בשתי השיטות נרשמת בעיקר פעילות פוסטסינפטית בדנדריטים האפיקלים של תאי העצב בקליפת המוח, אך האא"ג רגיש לזרמים חוץ-תאים, ואילו המא"ג – לזרמים תוך-תאים.
5. אות האא"ג עובר עיוות בעוברו דרך הגולגולת והקרקפת, כאשר האות הנקלט במא"ג אינו עובר עיוות משמעותי.

רישום ועיבוד האות המגנטי במא"ג

מאז הפרסום הראשון על מא"ג (1) ב-1968, נכתבו מספר סקירות מפורטות בנושא המתודולוגיה של רישום המא"ג (2, 3). לצורך קבלת תרשים מא"ג משתמשים בחיישנים ובמחשב אשר מעבד את האותות המתקבלים באמצעות החיישנים. קיימים

שימושים קליניים למכשיר המא"ג באפילפסיה

למא"ג שימושים בתחום הקליני והמחקרי. השימוש הקליני במא"ג מתרכז בשתי התוויות: (1) הדמיית המוקד האפילפטי (2-1) הדמיית אזורי המוח האחראים על תפקודים פיזיולוגיים. בסקירה זו נעסוק בהדמייה של מוקד אפילפטי.

זרמי החשמל בקליפת המוח מאונכים לפני שטח הקליפה. לכן הזרמים בפסגות של הגירי מכוונים רדיאלית לקרקפת ולמישור החישישים של המא"ג ובדפנות הסולצי-טנגציאלית. כיוון שהמא"ג רגיש יותר לזרמים רדיאלים והמא"ג רשם את המרכיב הטנגציאלי בלבד, מא"ג רשם בעיקר פעילות בפסגות הגירי ומא"ג בדפנות הסולצי (12), כך שמא"ג ואא"ג משלימים זה את זה, ובאופן אופטימלי מתבצע בחולי אפילפסיה רישום מא"ג במקביל לרישום אא"ג.

הבדיקה המקובלת לקביעת המיקום של מוקד אפילפטי במקרים עמידים לטיפול תרופתי היא ה-video-EEG, ולכן השאלה העיקרית לגבי מיקומו המעשי של המא"ג בתכנון כירורגי לחולי אפילפסיה היא: באילו מקרים מא"ג יכול להוסיף מידע חיוני על ה-video-EEG? מא"ג מוסיף מידע חיוני ב-40 אחוז מהמקרים של החולים אשר עברו video-EEG, ונמצא מועיל במיוחד בחולים אשר ניטור ה-video-EEG שלהם לא היה אינפורמטיבי באופן מלא או במידה חלקית בלבד.

במספר עבודות, רישום מא"ג בוצע בו זמנית עם אא"ג תוך גולגולת (14, 15). הנחשב כיום לבדיקה המדויקת ביותר לצורך קביעת המקור של פעילות אפילפטית. על פי עבודות אלו, ניתן לקבוע שהשטח העובר הפעלה צריך להיות לפחות 6 סמ"ר בקליפת המוח באזור טמפורלי תחתון כדי שזיז (spike) אפילפטי יירשם במא"ג, באזור טמפורלי צדי - 3-4 סמ"ר, ובאזור פרונטלי צדי נרשם במא"ג זיז אפילפטי רק כאשר שלוש אלקטרודות תת-דורליות סמוכות מופעלות. רגישות המא"ג יורדת ככל שהמרחק בין האזור הפעיל במוח לבין החיישים גדול יותר ולכן פעילות אפילפטית באזורים תחתונים של המוח עשויה לא לבוא לידי ביטוי במא"ג (וגם לא באא"ג) (16). מסיבה דומה, מא"ג יותר שימושי במקרים של אפילפסיה ניאוקורטיקלית, מאשר טמפורלית מזיאלית (17).

כיום, ברוב מרכזי האפילפסיה בעולם, לא מקובל להסתמך על בדיקות בלתי פולשניות (כולל מא"ג), לצורך כריתת אזור אפילפטוגני במוח, אלא לבצע קודם רישום אא"ג תוך גולגולת. אולם, קיימות עבודות אשר מעלות גם אפשרות לכריתת בלא שימוש באא"ג תוך גולגולת; לאחר שילוב של מא"ג עם PET (18) או עם SPECT איקטלי (19). ואכן, מספר עבודות הראו התאמה טובה בין ממצאי המא"ג לבין אלקטרוקורטיקוגרפיה (EcoG) (18, 20, 21, 22, 23, 24, 25).

לפי מספר עבודות (26, 27, 28), ניתן לקבוע את מיקומה של פעילות אפילפטית רקתית מתוך כיוון וקטור הדיפול: במידה שהדיפול הנמצא טמפורלית-קדמית מראה פעילות בכיוון אנכי, קרוב לוודאי שמדובר במיקום רקתי מזיאלי של הפעילות המוחית; במידה שאופקית - רקתי תחתון או בקוטב של האונה הטמפורלית. אם דיפול טמפורלי אחורי מכיוון אנכי ניתן לחשוך במקור רקתי צדי.

נושא מעניין נוסף שבו מתבררת חשיבות קלינית לרישום המא"ג הוא קביעת מיקום הפעילות האפילפטית בנוכחות נגע תוך גולגולת. ייתכנו שני מצבים בהם מא"ג יכול להיות כלי אבחוני חשוב בנוכחות נגע: (1) כאשר יש מספר נגעים ויש צורך לקבוע איזה מהנגעים הוא אפילפטוגני; (2) כאשר יש נגע אחד, אך ייתכן שהאזור האפילפטוגני הוא אקסצטורי יחסית לנגע. לגבי המצב הראשון הדוגמה הטובה ביותר היא Tuberous sclerosis, כאשר בחלק מהמקרים מתוך מספר נגעים רק אחד הוא אפילפטוגני. יש נתונים המראים כי ניתן לקבוע איזה טובר הוא האפילפטוגני בעזרת מא"ג באופן מדויק יותר מאשר בעזרת ה-video-EEG. לגבי המצב השני, יש עבודות המראות את חשיבות המא"ג בקביעת מיקום האזור האפילפטוגני סמוך לדיספלזיה קורטיקלית מוקדית (31, 32) או סמוך למלפורמציה עורקית-ורידית (33).

דוגמה ייחודית לחשיבותו של המא"ג באפילפסיה היא תסמונת לנדאו-קלפנר (Landau-Kleffner), שבה הידרדרות תפקודית של ילדים מתרחשת במקביל לפעילות קבועה או כמעט קבועה של זיז וגל דו-צדדי ברישומי האא"ג. באמצעות מא"ג ניתן למקם את הפעילות האפילפטית באזור הסייליאני ולקבוע לטרליזציה בחלק מהמקרים. ביצוע ניתוח דו-צדדי (חיתוך סובפיאלי) הביא במקרים אלה לשיפור משמעותי בתפקודי השפה של הילדים (35).

בעיית אבחון נפוצה באלקטרופיזיולוגיה קלינית היא secondary bilateral synchrony, כאשר למרות שמדובר במוקד אפילפטי אחד מוביל, קיים מוקד תלוי נוסף בהמיספירה השנייה. על סמך מא"ג קשה מאוד לקבוע איזה מהמוקדים הנראים ברישום הוא המוביל, אך מא"ג עשוי לסייע בפתרון בעיה זו.

התוויה אפשרית נוספת למא"ג באפילפסיה היא בירור לפני קלחוטומיה. בעזרת מא"ג ניתן לקבוע אם יש התפשטות של הפעילות האפילפטית דרך סקירה (Corpus callosum) ולכן להחליט לגבי הצורך בקלחוטומיה.

היות שבמהלך רישום מא"ג החולה חייב להימצא בתוך המכשיר והוא מוגבל בתנועותיו, לא ניתן כיום לבצע רישום לאורך זמן רב בחולה יחיד (בדרך כלל מדובר ברישומים בני מספר שעות בלבד). מסיבה זו, רוב הניסיון במא"ג במחלת האפילפסיה מבוסס על רישום פעילות אינטראיקטלית, יחד עם זאת, יש דיווחים גם

על רישום איקטלי במא"ג (25, 28, 38, 39, 40, 41), אם כי לא ברור עד כמה הוא מוסיף מידע בעל משמעות קלינית על הרישום האינטראיקטלי.

מדוע עשוי המא"ג להיות מדויק יותר מאשר אא"ג בקביעת המוקד של פעילות אפילפטית? קיימות שתי סיבות, לכל הפחות (2):

1. היות שהגולגולת והקרקפת אינן מעוותות את האות הנרשם באמצעות מא"ג.

2. כיוון שמא"ג רגיש למרכיב הטנגציאלי של הזרם החשמלי בלבד, איתור מקור הפעילות פשוט יותר, מאשר לגבי אא"ג.

השימוש במא"ג באפילפסיה הוא בעיקר בחולים בהם יש צורך בטיפול כירורגי. במקרים רבים, הבדיקה הטובה ביותר בקביעת מיקומו של המוקד האפילפטי היא אא"ג תוך גולגולת, ובמידה שהמגעים ממוקמים במקום מתאים, ניתן קרוב לוודאי לקבל מידע מדויק לגבי המיקום של הפעילות האפילפטית, אך קיימת בעיה מעשית הנובעת מהעובדה שלא ניתן לכסות שטחים נרחבים מאוד של קליפת המוח במגעים. ניתוחים חוזרים לשינוי מיקום המגעים מעלים משמעותית את הסיכון לסיבוכים וגם לעיתים מסובכים מבחינה טכנית בשל הידבקויות אשר נוצר לאחר ניתוח קודם. מסיבה זו, לפני תחילת השלב הפולשני של הבירור יש צורך בהשערה בדבר מיקום המוקד. בחלק מהמקרים ניתן לבסס השערה זו על סמך Video-EEG בלבד או בשילוב עם בדיקות אחרות כמו PET, SPECT איקטלי או MRS (magnetic resonance spectroscopy). כאשר אמצעים אלה אינם מספקים, מא"ג עשוי להיות חיוני והוא עוזר לקבלת ההחלטה הסופית בעשרה אחוזים מהמקרים.

לסיכום: מא"ג מהווה שיטה בלתי פולשנית חשובה לקביעת מיקום המוקד האפילפטי בחולים עם אפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי, כאשר לא ניתן להגדיר את מיקומו של המוקד על סמך בדיקות אחרות ובמיוחד על סמך video-EEG. החשיבות העיקרית של מא"ג באפילפסיה היא בתכנון אא"ג תוך גולגולת ובסופו של דבר, קביעת אזור הניתוח.

(רשימה ביבליוגרפית שמורה במערכת)

ד"ר מרדכי מידחובסקי, מעבדת ביומאג, אוניברסיטת הלסינקי, פינלנד; דר' דנה אקשטיין, המחלקה הניורולוגית, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים

תודה לד"ר ריטוה פאטאו (Ritva Paetau) מהמחלקה לאפילפסיות ילדים, בית החולים לילדים ועער בהלסינקי, על עזרתה בכתבת מאמר זה

אפילפסיה בגיל המבוגר

מכלול ההבדלים בין גורמי מחלת האפילפסיה, שכיחותה, אבחונה והטיפול בה באוכלוסיית הגיל המבוגר לעומת חולים צעירים מצריך לימוד מעמיק של מאפייני המחלה בשכבות הגיל השונות, וכשמדובר במבוגרים, אף לחלוקה לתת קבוצות גיל ומחלות נלוות. סקירה

ד"ר רונית גלעד

(מגיל 85 ומעלה, old-old). תת חלוקה נוספת של אוכלוסיית הגיל המבוגר יכולה להיות לפי מצב החולה: מבוגר עם אפילפסיה ללא מחלות נוספות, מבוגר עם מחלות נוספות ומבוגר חלש (frail). תת חלוקה זו חשובה לגבי טיפול ולגבי אינטראקציה של טיפול אנטי-אפילפטי עם תרופות אחרות. אבחנה של אפילפסיה נעשית בדרך כלל על סמך שני התקפים אפילפטיים או יותר למרות זאת, עדיין קיים ויכוח בספרות האם להתחיל בטיפול אנטי-אפילפטי לאחר התקף ראשון באוכלוסייה מבוגרת, זאת כיוון שהסיכוי להתקף שני בקבוצה זו גבוה יותר יחסית לקבוצת הצעירים ועל לפי עבודות שונות בין 40 ל-90 אחוז. בנוסף, במקרים אלה יש עלייה בנטייה לנפילות וחבלות בגלל ההתקפים. מאידך גיסא, טיפול אנטי-אפילפטי גורם לתופעות לוואי ולאנטראקציה עם תרופות אחרות וכן עלול לגרום להפרעות קוגניטיביות ולירידה באיכות החיים.

סוג ההתקפים

סוג ההתקפים השכיח ביותר בגיל המבוגר הוא אפילפסיה חלקית (partial seizures), שיכולה להיות פשוטה (simple partial seizures) או מורכבת (complex partial seizures), האחרונה שכיחה יותר. התקפים חלקיים יכולים לעבור הכללה משנית בכ-25 אחוז מהמקרים. ההתקפים האפילפטיים מסוג CPS במבוגר שונים מאשר בצעיר כיוון שבדרך כלל מקורם מחוץ לאונת הרקע (לרוב ממקור פרונטלי); אאורה במבוגרים פחות שכיחה. ההתקף במבוגר יכול להתבטא בבהייה בלבד ללא אוטומטיזם או בהפסקות קצרות דיבור, או במצבי בלבול חולפים. המצב הפוסט איקטלי במבוגר יכול להימשך זמן רב ביותר יחסית לצעיר, לכן, יש נטייה לאבחן פחות, או מאוחר יותר, את מקרי האפילפסיה בגיל המבוגר.

הסיבות לקושי באבחון כוללות את כל הבאים: שכיחות נמוכה של התקפים כלליים (GTCS כ-25 אחוז); התקפי ה-CPS בגיל המבוגר יכולים לדמות

גיל מבוגר מוגדר כגיל 65 ומעלה ואנשים בגיל זה מהווים כיום מספר הולך ועולה מכלל האוכלוסייה הכללית. מדוע חשוב ללמוד על אפילפסיה בגיל המבוגר? כיוון שחולים במבוגרים, יחסית לצעירים הסובלים מאפילפסיה, שונים מבחינת שכיחות המחלה, הסיבות למחלה, הביטוי הקליני, פרוגנוזה, וכן התגובה לטיפול אנטי-אפילפטי והרגישות לתרופות. מחלת האפילפסיה בגיל המבוגר קשה יותר לאבחון מאשר בגיל הצעיר. התכונות בגיל המבוגר נטות יותר לחזרה מאשר בגיל הצעיר מחד, אך מאידך הן ניתנות לשליטה טובה יותר על ידי טיפול תרופתי יחסית לצעירים. יחד עם זאת, סבילות הטיפול התרופתי האנטי-אפילפטי במבוגרים נמוכה יותר בגלל תופעות לוואי ואינטראקציות עם תרופות אחרות.

ממחקרים אפידמיולוגיים עולה כי שכיחות מחלת האפילפסיה גבוהה יותר באוכלוסיית הגיל המבוגר יחסית לכל קבוצות הגיל האחרות. מחקר אפידמיולוגי שבוצע ברוצסטר מצא כי שכיחות התקף אפילפטי ראשון בקרב בני 60 שנה ומעלה הוא כ-27 ל-100,000 איש. באוכלוסייה בגיל 60 שנה ומעלה השכיחות היא בסביבות אחוז אחד בקרב האוכלוסייה הכללית (במבוגרים השוהים במוסדות מוגנים, השכיחות נראתה עולה לחמישה אחוזים). ברור הוא כי אוכלוסיית הגיל המבוגר אינה קבוצה הומוגנית ולכן יש נטייה לחלקה לקבוצות: "הזקן-הצעיר" (young-old, גילאי 65-74), "הזקן-האמצעי" (middle-old, 75-84), "הזקן-זקן"

סיבות לאפילפסיה בגיל המבוגר

בגיל המבוגר חשוב מאוד להבדיל בין סיבות הגורמות לאירועים של התכווצויות ואיבודי הכרה לבין סיבות הגורמות לאפילפסיה.

מצבים רפואיים שונים יכולים לגרום להתקפים דמויי אפילפסיה: הפרעות קרדיאליות הפרעות מטבוליות אי ספיקה נשימתית הפרעות טוקסיות כמו אלכוהולים.

בגיל המבוגר הסיבות השכיחות שיכולות לגרום לאפילפסיה הן: אירוע מוחי איסכמי או המורגי

מצב כמו דליריום, דמנציה, TIA, מחלות לב כולל הפרעות קצב עם היפוקסיה מוחית, TGA, הפרעות מטבוליות (היפונתרמיה, היפוגליקמיה, היפרגליקמיה או ספסיס) וכן תופעות לוואי של תרופות או מצבים טוקסיים; לפחות כ-30 אחוז מהחולים אינם מודעים להתקפים שלהם; השינויים ב-EEG אינם ספציפיים והתרשמים יכולים להיות תקינים או להראות האטה מוקדית או כללית ללא פעילות אפילפטית אינטראיקטלית; הימצאות של מחלות נוספות וגורמי סיכון וסקולריים דוחה את האבחנה. אבחנה מבדלת חשובה בגיל המבוגר היא "convulsive syncope". במקרה זה יש התכווצויות על רקע היפופרכזיה מוחית.

אבחנה

יש להתרכז באנמנזה טובה מפי החולה ומעדי ראיה. בדיקה גופנית, בעיקר בכיוון של מחלת לב. יש לשקול ביצוע Tilt test. הדמיה מוחית חשובה בעיקר משום שמדובר בדרך כלל באתילוגיה סטרוקטורלית מוחית. EEG – הממצאים יכולים להיות בלתי ספציפיים או תקינים. אם יש ספק לגבי האבחנה, חשוב להפנות חולים אלה לניטור וידיאו-EEG. מחקרים מראים שיותר ממחצית מהחולים שאובחנו כסובלים מאפילפסיה מעל גיל 60 שנה, שעברו ניטור וידיאו אובחנו כחולים לא אפילפטיים (ההתקפים כללו אירועים לבביים, סינקופה, TIA, הפרעות שינה), וזהו ממצא חשוב כי רבים מהחולים טופלו בתרופות אנטי-אפילפטיות לשווא.

טיפול תרופתי

השאלה האם להתחיל טיפול אנטי-אפילפטי בגיל המבוגר לאחר התקף בודד של התכווצויות מסביבה לא ידועה (unprovoked) עדיין נתונה לוויכוחים בספרות ואין קונצנזוס לגבי החלטה זו, בעיקר אם לחולה יש אנמנזה של אירוע מוחי בעבר. הסיכוי, כאמור, להתקף חוזר גבוה והתגובה לטיפול באוכלוסייה זו היא טובה. מצד שני, יש לשקול את תופעות הלוואי של התרופות ואת האינטראקציה עם תרופות אחרות.

תהליך ההזדקנות משפיע על תהליכי הפרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה של תרופות.

השינויים הפרמקוקינטיים כוללים:

ירידה של חלבוני הפלזמה בגיל המבוגר גורמת לירידה של קשירת התרופה לחלבונים ובנוסף לזה יש תחרותיות עם תרופות אחרות. ממצא זה חשוב בעיקר לתרופות שיש להן קשירה גבוהה בדם כמו פניטואין, וחומצה ולפראית. במקרים אלה ניתן לפתח תופעות טוקסיות בריכוזי תרופה נמוכים יותר, ולכן יש להתחיל טיפול בטיטציה איטית וכן יש לזכור כי מינונים נמוכים יותר של תרופות אנטי-

אפילפטיות אלו דרושים לאיזון ההתקפים.

התפקוד הכלייתי יורד עם הגיל, דבר הגורם לירידה בפינוי של התרופות אשר מופרשות בעיקר דרך הכליה (מקבוצת התרופות החדשות: levetiracetam, gabapentin, vigabatrin, pregabalin) ולכן יש להתאים להן גם מינונים נמוכים יותר. הפינוי של רוב התרופות האנטי-אפילפטיות, גם החדשות וגם הישנות, יורד עם הגיל (יש לבדוק רמת קריאטינין בדם).

תפקוד הכבד יורד עם הגיל ולכן פעילות האנזימים, כמו CYP450, גם היא יורדת, דבר שעלול לגרום להאטה במטבוליזם של התרופות. יש להביא בחשבון את התרופות שלהן משרות את אנזימי הכבד כמו: פניטואין, קרבמזיפין, פנוברביטל, וכן את התרופות שגורמות לעיכוב של אנזימי הכבד, כמו חומצה וולפראית. בנוסף יש להביא בחשבון תרופות אחרות, כמו למשל אירטומיצין ואחרות שמעכבות CYP3A4 ועל ידי כך מעלות את ריכוז הקרבמזיפין בדם.

הפרעה בספיגה ממערכת העיכול חלקית המופיעה עם הגיל עלולה אף היא להשפיע על יעילות התרופות. בנוסף יש להביא בחשבון את השפעת התרופות על מטבוליזם העצם שמגבירה אוסטיאופורוזיס ואוסטיאופניה.

שינויים פרמקודינמיים כוללים תגובת אתר המטרה לתרופה. למשל, בגיל המבוגר חולים רגישים יותר לתופעות לוואי של מערכת העצבים המרכזית שנגרמות מתרופות מסוימות כמו בנזודיאזפינים.

ליסיכום: ההמלצות של ה-European white-book של

2003 (ועדיין יש חילוקי דעות גם לגבי אלו – ראו מאמר של Perucca - Acta Neurologica scand 2006) כוללות:

- « קרבמזיפין ופניטואין הן תרופות שקשה להשתמש בהן בגיל המבוגר בגלל אינטראקציה עם תרופות אחרות.
- « חומצה ולפראית יעילה לכל סוגי ההתכווצויות ודי סבילה בגיל המבוגר.
- « פנוברביטל ניתנת לשימוש אך גורמת לתופעות לוואי סדטיביות ולהפרעות התנהגותיות בלתי רצויות.
- « ייתכן שלתרופות חדשות כמו למוטריגין, גבפנטין ואוקסקרבזיפין, יש פחות תופעות לוואי ופחות אינטראקציה עם תרופות אחרות, אך הן לא נבדקו מספיק עד עתה.
- « ללמוטריגין בעיקר יש תפקיד חשוב באפילפסיה בגיל המבוגר, אולם דרושים יותר מחקרים עם תרופות אלו לשם הסקת מסקנות.
- לגבי תרופות חדשות אחרות:

טופירמט – קשור ב-20 אחוז לחלבוני הסרום ועובר

מטבוליזם בכבד וכן מופרש בשתן. תרופה זו לא נבדקה בגיל המבוגר, אך ייתכן כי הפינוי שלה יורד עם הגיל. גם ההשפעה שלה על התפקוד הקוגניטיבי, בעיקר במינונים גבוהים, עדיין לא נבדקה במבוגרים. **לבטיצטם –** קשור רק בעשרה אחוזים לחלבוני הסרום, אין לו אינטראקציה עם תרופות אחרות והוא אינו מתפרק בכבד. נמצא יעיל בגיל המבוגר במינונים נמוכים יותר יחסית לגיל הצעיר (1,500 מ"ג ליום).

מחקרים הראו כי פחות חולים שהיו תחת טיפול עם תרופות מהקבוצה החדשה עזבו את המחקרים בשל תופעות לוואי יחסית לתרופות הישנות. אולם, בשתי קבוצות הטיפול מספר הנושרים עקב תופעות לוואי היה גבוה יחסית. לכן, מומלץ להתחיל טיפול אנטי-אפילפטי בגיל המבוגר במינונים נמוכים יחסית וייתכן שיש מקום לשקול להתחיל טיפול באחת מהתרופות החדשות, כמו למוטריגין וגבפנטין. התחלת טיפול אנטי-אפילפטי צריכה להיעשות כמובן בהתייעצות עם החולה ומשפחתו ולאחר הסברים ברורים לגבי היתרונות אל מול החסרונות של התחלת טיפול אנטי-אפילפטי.

ד"ר רונית גלעד, מחלקה נירולוגית, בית החולים וולפסון, חולון



קוצבים את ההתקן הבא

סקירה רפואית כללית (מתוך פרסומים מדעיים בעולם) על שימוש בקוצב ווגאלי VNS לטיפול באפילפסיה

ד"ר אלי היימן

"... קיימות הוכחות מדרגה ראשונה בכדי לדרג את VNS כטיפול יעיל ובטוח לאפילפסיה" (AAN - American Academy of Neurology)

אפילפסיה היא הפרעה נוירולוגית כרונית הפוגעת בכ-0.7 אחוז מכלל האוכלוסייה. כ-25 אחוז מחולים אלה מוגדרים כ"עמידים לטיפול תרופתי". כחמישה עד עשרה אחוזים מה"עמידים לתרופות" הם חולים קשים במיוחד המהווים נטל כבד על מערכת הבריאות, על משפחתם ועל החברה בכלל, עקב צריכת כמות גדולה ומגוונת של תרופות חדשות ויקרות, ביקורים תכופים בחדרי מיון, יחידות טיפול נמרץ וימי אשפוז רבים. חולים אלה מופנים במקרים רבים לניתוח, אולם רק כשליש מהם נמצאים מתאימים. קיימת גם אפשרות טיפולית של דיאטה קטוגנית, אולם השימוש בה אינו שכיח והוא מוגבל לקבוצה קטנה. חולים קשים אלה נמצאים בסיכון גבוה לחבלות

תוך כדי התקפים בלתי נשלטים, ובנוסף, על רקע הטיפול התרופתי, סובלים מתופעות לוואי קשות כגון עייפות, סחרחורת, בחילות, השמנת יתר, בעיות בתפקוד קוגניטיבי והפרעות במצב הרוח.

במאמר שהתפרסם בשנת 2002 כותבת פרופ' אלינור בן מנחם: "קוצב עצב הווגוס (VNS) הפך זה מכבר לטיפול מקובל בחולי אפילפסיה מורכבים. מחקרים קליניים רבים מצביעים כי VNS משפיע על אזורים שונים במוח כדוגמת התלמוס.

"יעילות טיפול ה-VNS בהתקפים מוקדיים מבוססת היטב גם עבור חולים מורכבים שנכשלו בניתוחי מוח. מחקרים גלויי תווית (Open Label) נוספים מראים יעילות בטיפול גם בסוגי התקפים נוספים. לפיכך נראה כי VNS הוא טיפול רחב טווח באפילפסיה. השיפור אינו מיידי אלא נבנה וגדל במהלך 18-24 חודשי הטיפול הראשונים. רוב המחקרים מראים בנוסף גם שיפור סובייקטיבי במגוון מדדי איכות חיים".

הקוצב ותהליך ההשתלה

קוצב ה-VNS דומה לקוצב לב והוא מושתל מתחת לעצם הבריח השמאלית בסמוך לבית השחי. שתי אלקטרודות סליליות דו קוטביות מלופפות סביב עצב הווגוס השמאלי לאחר שנחשף באזור הצוואר. החיבור תמיד בצד עצב הווגוס השמאלי ולא בצד הימני, זאת כדי להקטין את הסיכוי לברדיקרידיה או הפרעות קצב. הניתוח מתבצע בהרדמה מקומית או כללית ואורך כשעה-שעתיים. ההתאוששות מהניתוח מהירה ויש מרכזים רפואיים המבצעים אותו על בסיס אשפוז יום. לאחר הניתוח ניתן להפעיל את הקוצב על ידי שימוש במחשב ו"שרביט" תכנות טלמטרי.

מוות פתאומי מאפילפסיה - SUDEP

מחקרים מראים כי קיים קשר בין אי שליטה על ההתקפים בקבוצת החולים העמידה לתרופות, לבין סיכון גבוה יותר למוות פתאומי מאפילפסיה (SUDEP). למעשה ניתן לקבוע כי אפילפסיה עמידה לתרופות



הפחתה במינון וכמות תרופות

בעבודה שהתפרסמה על ידי ד"ר טאטום בשנת 2001, הציג החוקר הפחתה במספר התרופות אצל 43 אחוז מהחולים כ-13 חודשים לאחר השתלת קוצב ה-VNS והפחתה במינונים אצל 19 אחוז מהחולים, כל זאת ללא חרפה במצב ההתקפים ולשביעות רצון החולים.

היבטים של חיסכון כלכלי

מחקרים כלכליים שבוצעו ברחבי העולם הוכיחו כי השתלת קוצב ה-VNS מאפשרת חסכון משמעותי בהוצאות הרפואיות הישירות של מערכות הבריאות על החולים המושתלים. אחד המחקרים בנושא נערך בבלגיה על ידי פרופ' בון ופורסם ב-2002 בעיתון *Epilepsia*. במחקר זה בוצעה השוואה של ההוצאות הרפואיות הישירות של חולי אפילפסיה משלוש קבוצות שונות (תרופות, ניתוח, VNS) לפני ואחרי כל טיפול. בקבוצת ה-VNS נרשמה ירידה של כ-50 אחוז בהוצאות. זו הירידה הגדולה ביותר בהוצאות מבין כל שלוש הקבוצות.

במחקר נוסף שפורסם על ידי פרופ' אלינור בן מנחם בשנת 2002 בעיתון *Neurology* נערך מעקב אחרי 43 חולים מושתלי VNS במשך 18 חודשים לפני ההשתלה ו-18 חודשים לאחריה. התוצאות הצביעו על חיסכון כספי לאחר ההשתלה בפרמטרים הבאים: ירידה בביקורים בחדר מיון – 31 אחוז פחות ביקורים למושתל במהלך 18 חודשים לאחר ההשתלה; ירידה בהגעה לטיפול נמרץ – 100 אחוז ירידה במהלך 18 חודשים לאחר ההשתלה; ירידה בימי אשפוז – 86 אחוז ירידה במהלך 18 חודשים לאחר השתלתו. סה"כ חיסכון של כ-3,000 דולר בשנה לחולה.

העמיד בטיפול באפילפסיה בעזרת VNS

"... כיום השתלת ה-VNS מבוצעת אצל חולים שאינם מועמדים לניתוח או שתוצאות הניתוח אינן משביעות רצון. מרבית החולים האלה כבר טופלו במספר תרופות אנטיאפילפטיות עוד לפני ההשתלה. יש לבצע יותר מחקרים בכדי לבדוק את יעילות הטיפול בחולים פחות מורכבים. קיימת הסכמה בקרב רוב הנוירופיזיולוגים כי יש להציע לחולה השתלת VNS לפני ביצוע Callosotomy בגלל היותו פחות פולשני ובזכות היותו יעיל בקרב חולים הנחשבים מועמדים לניתוח" (פרופ' אלינור בן מנחם, *The Lancet Neurology*, Vol 11, December 2002)

ד"ר אלי הימן, מנהל המחלקה לניוירולוגיית ילדים ושיקום ניוירולוגיית ילדים, המרכז הרפואי אסף הרופא

חודשים הפחיתו 37 אחוז מהחולים שהושתלו בקוצב יותר מ-50 אחוז ממספר ההתקפים, ולאחר שנתיים עלה המספר ל-43.2 אחוז מהחולים.

במחקר רב מרכזי שפרסמה ד"ר הלמרס בשנת 2001 נבדקה יעילות קוצב ה-VNS בטיפול בילדים. נמצא כי לאחר שלושה חודשים, 53 אחוז מהנבדקים הפחיתו יותר מ-50 אחוז ממספר ההתקפים ו-29 אחוז הפחיתו יותר מ-75 אחוז. ההפחתה במספר ההתקפים לא היתה תלויה בסוג ההתקף ולא הבדילה בין התקפים מוקדיים לסוגי התקפים אחרים.

פרופ' אלינור בן מנחם, בסקירה שפורסמה ב-*Lancet*, מציינת כי קיימים דיווחים רבים על VNS בסוגי אפילפסיה שונים כגון: *Tuberous Sclerosis, Status Epilepticus, Hamartoma Syndrom, Infantile Spasms, Progressive Myoclonic Epilepsy of Unverricht-Lundborg*. בכל המקרים דווח על יעילות טובה ותדירות נמוכה של תופעות לוואי.

במחקר רב מרכזי נוסף נבדקו 50 ילדים עם תסמונת *Lennox Gastaut*. הגיל הממוצע בעת ההשתלה היה 13. 36 אחוז מהם ניסו דיאטה קטוגנית ולחלקם בוצע בעבר ניתוח *Callosotomy*. לאחר שישה חודשים, 58 אחוז מהחולים הפחיתו לפחות 50 אחוז מכמות ההתקפים. מספר ההתקפים האטוניים פחת ב-55 אחוז לאחר שלושה חודשים וב-88 אחוז לאחר שישה חודשים. מושתלי ה-VNS שעברו בעבר *Callosotomy* הפחיתו 73 אחוז מכמות ההתקפים בתוך שלושה חודשים ו-69 אחוז לאחר שישה חודשים. במחקרים קטנים אחרים נצפו תוצאות דומות.

חשוב לציין כי אצל למעלה מ-80 אחוז ממושתלי ה-VNS נצפו שיפורים משמעותיים במגוון מדדי איכות חיים, כגון: עתות, זיכרון, כושר דיבור, חינויות, מצב רוח, זמן חזרה למצב נורמלי מהתקף, הישגים כלליים ועוד.

השתלה חוזרת ותופעות לוואי

כיום יש בעולם כ-32 אלף מושתלי VNS (פרופ' בן מנחם, *Lancet Neurology* 2002). מהניסיון המצטבר עולה כי 74 אחוז מהחולים שהושתל בהם קוצב, חזרו להשתלה נוספת בתום חיי הסוללה (אחוז חזרה – *Retention Rate* – גבוה במיוחד).

VNS בעל פרופיל בטיחותי גבוה, אין בטיפול כל אינטראקציה עם תרופות ואין כל תופעות לוואי מערכתיות קשות. תופעות לוואי קלות מוכרות בקרב חלק מהמושתלים: צרידות, שיעול קל ודגדג באזור הגרון. תופעות אלו עלולות להופיע רק בעת הגיחוי, הן זמניות ובדרך כלל חולפות תוך מספר חודשים. מגנט מיוחד המסופק לחולה מאפשר לו במידת הצורך להפסיק תופעות אלו ומחזק את תחושת השליטה העצמית. בנוסף נצפו בסמוך להשתלה תופעות של זיהום מקומי (אחוז אחד), שיתוק של מיתר קול חד צדדי (אחוז אחד) תופעה שחולפת לאחר מספר חודשים.

היא מחלה מסכנת חיים. אין כל ספק כי קבוצת חולים זו זקוקה לטיפול ארוך טווח אשר ישכר את השליטה בהתקפים ללא תופעות לוואי קשות ויאפשר שיפור באיכות חייהם.

במחקר שהתפרסם בשנת 2000 סוקר ד"ר אנגרס את אחיזת התמורה במשך שנתיים בקרב מושתלי VNS בהשוואה לאוכלוסיות חולי אפילפסיה אחרים. שיעורי התמורה ממות פתאומי מאפילפסיה אצל מועמדים לניתוח (שהם גם מועמדים לקוצב VNS) גבוהים פי 12 משיעורי התמורה הממוצעים אצל כלל חולי האפילפסיה.

שיעורי התמורה הגבוהים האלה פוחתים ב-40 אחוז בתקופה של עד שנתיים של שימוש בקוצב VNS וב-82 אחוז לאחר יותר משנתיים של שימוש בקוצב. מכאן שלטיפול VNS תרומה אפשרית משמעותית להפחתת מקרי מוות פתאומי אצל חולי אפילפסיה קשים שאינם מתאזנים באמצעות תרופות.

יעילות הטיפול

VNS נמצא במחקרים רפואיים כטיפול יעיל להפחתה משמעותית בתדירות ההתקפים האפילפטיים, בעוצמתם ובמשכם. במחקר שנערך על ידי מוריס על 454 חולים (*Neurology* 53, 1999) נמצא כי בתוך 12

אתגר ושמו כאב עצבי



**אנו מבינים כיום
את מורכבות היווצרותו
של כאב עצבי ויש בידנו
אמצעים רבים אשר
מסייעים להפחתתו. עם
זאת, כאב עצבי מהווה
עדיין אתגר לא פשוט.
הטיפול הנכון בו לא כולל
רק התאמה מיטבית של
משלבי תרופות אלא גם
התייחסות נכונה לכל
מרכיבי הסבל של החולה**

ד"ר ירון ריבר

מטבוליים (סוכרת), לכידה של עצב, פגיעה איסכמית, וזיהומים (HIV, הרפס זוסטר וכיו"ב). הסיבות לכאב עצבי מרכזי כוללות אוטמים, גידולים, מחלות זיהומיות, טראומה וניתוח.

הסימן החשוב ביותר של כאב עצבי הוא התופעה של היפואסטיה דולורוזה, משמע הופעה של כאב עצבי באזור של הגוף שבו יש חסר או אובדן תחושה. תופעה זו, שהיא פרדוקסלית לכאורה, נובעת משימור חלקי של עצבוב פריפרי ופעילות פראוקסיסמלית בלתי תקינה של התאים הביפולרים בגנגליונים האחוריים וריגוש של תאי עצב בקרן האחורית של חוט השדרה.

אנו מבדילים בכאב עצבי בין סימפטומים וסימנים המופיעים לאחר גירוי חיצוני לבין סימפטומים וסימנים המופיעים באופן ספונטני. לסוג הראשון של סימפטומים/סימנים שייכת התופעה של אלודיניה – כאב הנובע מגירוי בלתי כואב; סימן נוסף – כאב חד המתפתח באזור מצומצם אשר מתחתיו יש נזרועה; היפראלגיה – ירידת הסף לכאב ותגובת יתר לגירוי כאב; היפרפטיה – כאב מתפרץ וממושך המופיע כאשר גירוי עובר את סף התחושה הרגיל; סיכום בזמן (temporal summation) – עלייה בתדירות הגירוי אך לא בעוצמתו מייצרת כאב רב ומתגבר. לחלופין, גירוי רפטטיבי יוצר תגובה מושהית (after sensation), תחושה כואבת הנמשכת גם

כאב עצבי נגרם בשל נזק או הפרעה בתפקוד של מערכת העצבים ההיקפית או המרכזית. כאב מסוג זה מתאפיין במידה המופלגת של אי נעימות, באיכויותיו כפי שהוא נחוה על ידי החולים ובחסר העצבי המלווה אותו. הכאב העצבי מתמשך מעבר לתקופת הפגיעה החריפה בעצב בשל שינויים בעצב וריגוש של מערכת העצבים המרכזית (מע"מ). התמשכות זו של הכאב היא גורם לנכות בחולים עם תסמונת כאב עצבי. על פי מחקרים מארה"ב ואירופה, השכיחות של כאב עצבי נעה בין 1.3 אחוז לשישה אחוזים.

כאב עצבי פוגע באופן חמור מאוד באיכות החיים של הלוקים בו. הוא משבש שינה, כרוך בדיכאון, הפרעות קשות בפעילות פנאי ובפעילות חברתית.

היבטים קליניים

אנו מבדילים בין כאב עצבי היקפי, המופיע לאחר נזק לעצב היקפי, שורש עצבי, או למקלעת הבריקאלית או הלומבוסקרלית, לבין כאב עצבי מרכזי הנגרם בשל פגיעה במוח, גזע המוח, או חוט השדרה.

הגורמים לכאב עצבי היקפי כוללים: חבלה, ניתוח, קרינה, כימותרפיה וטוקסינים, גורמים

לאחר חלוף הגירוי.

סימפטומים/סימנים אשר אינם קשורים לגירוי כוללים פראסטיות – תחושות בלתי תקינות אך לא כואבות כמו דגדג או נימול; דיסאסטיזה – תחושות בלתי תקינות ובלתי נעימות אך לא בהכרח כואבות כמו תחושת "מחטים"; הבזקי כאב (paroxysms) המתפשטים ככאב מיוחס, בדרך כלל בפזיר של עצב, שרש, או מקלעת עצבית.

כאב עצבי מתלווה לא פעם בחסר תחושתיות או חסר מוטורי. לפרקים הוא מלווה בהפרעה אוטונומית בולטת כמו שינויים בצבע העור, טמפרטורה והזעה. במקרים ממושכים יש לא פעם שינויים בטפולות העור: שינויים בדפוס צמיחה של השערות, יובש של העור, הידקקות של העור ושינויים בציפורניים.

יש מספר כלים אבחנתיים לכאב עצבי: השאלון של Galer בוחן את איכויות הכאב ותופעות נלוות, וקובע לפיהן הסבירות לכאב עצבי. השאלון של Leeds בוחן איכויות דומות של הכאב אך מוסיף הערכה על ידי הרופא של אלודיניה ושינוי בסף לתחושת דקירת מחט.

מנגנונים להיווצרות כאב עצבי

עצבים רגישים מאוד לשינויים בסביבתם. תגובתם לנזק מורכבת מסנסיטיזציה היקפית ומסנסיטיזציה מרכזית. שינויים אלה מערבים קולטנים שונים, ציטוקינים, מתווכים תוך-תאיים, תעלות יוניות ושינוי בדפוסי הפעלה עצבית במערכות תחושתיות ובמערכות מוחיות החיוניות לעיבוד האספקטים הרגשיים של הכאב.

סנסיטיזציה היקפית – לאחר הפגיעה העצבית יש עלייה בברדיקינין, סרוטונין, אדנוזין ופרוסטגלנדינים, ובשל כך, עלייה בביטוי של קינזות המביאות לפוספורילציה של מספר תעלות יוניות ולעלייה בביטוי של קולטנים לחום (TRPV1) האחראים לירידה בסף לכאב בטמפרטורות גבוהות. בנוסף, יש עלייה בריכוז של תעלות נתרן וסידן המעלות אקסיטביליות עצבית, עלייה ב-nerve growth factor המשנה פנוטיפ של סיבי עצב עטופי מיאלין וגורם להם לבטא סמנים של סיבי C. בנוסף, בהשראת השינויים האמורים יכולה להיות הסתעפות יתר של סיבי עצב בעור או התנוונות שלהם.

שינויים במערכת סימפתטית – עצבים שנפגעים עלולים לבטא קולטנים α אדרנרגים. קולטנים אלה עלולים להביא לדפולריזציה של האקסון בהשפעת אדרנלין ונוראדרנלין. בנוסף, עצבים סימפתטיים מסתעפים לתוך הגנגליונים האחוריים. סיבי תאים הביפולרים בגנגליונים

נוירופטיה סוכרתית אינה הנוירופטיה היחידה המביאה לכאב עצבי. האבחנה המבדלת של נוירופטיות כואבות כוללת: מחלת פבר, עמילואידוזיס, וסקולטיס, תסמונת עייש גיליאן ברה, ברי-ברי, הרעלת תליום וארסן ואייס

הם יוצרים מבנים דמויי שק. הצמיחה הזו עלולה לגרום להפעלה של התאים הביפולרים כל אימת שיש הפעלה סימפתטית.

שינויים בקרן האחורית של חוט השדרה – הפגיעה באינפורמציה הרציפה המגיעה לקרן האחורית מעלה אקסיטביליות בלמיה ו/ולמיה V. יש תמותה של אינטרנוירונים אינהיביטורים בלמיה II, ייתכן שעל רקע מנגנון אקסיטוטוקסי. קימות עדויות, אך העניין שנוי במחלוקת, כי אקסונים מטיפוס $\alpha\beta$, אשר ברגלי יוצרים סינפסה בלמיה IV ומעבירים מידע מכני לא כואב, מסתעפים ללמיה II ויכולים כעת להפעיל תאי עצב בלמיה II, הקשורים להעברת איתותי כאב, בהשפעת גירוי מכני רגלי. יתר על כן, בהשפעת הירידה באוכלוסיית סיבים מטיפוס C ו- δ יש ייצור מופחת של substance P ושל CGRP. סיבי $\alpha\beta$ עוברים שינוי פנוטיפי ומיצרים כעת מתווכים עצביים אלה.

יש עדויות לכשל באינהיביציה בקרן האחורית, ירידה בריכוזי הקולטנים לאנדורפינים ושינוי בזרמי כלוריד בלמיה I של חוט השדרה.

מיקרוגליה – מיקרוגליה יוצרים הסביבה שבה נמצאים תאי עצב. לאחר נזק עצבי הם עוברים אקטיבציה ומבטאים מספר קולטנים התורמים לכאב עצבי כמו P2X_4 ו-MAPK. בשנים האחרונות נתגלה מנגנון נוסף הקשור לשינויים בקרן האחורית. הסתבר כי בעקבות פגיעה עצבית, BDNF משתחרר על ידי מיקרוגליה. פקטור זה גורם לירידה בביטוי של KCC2 , משאבת כלוריד אשלגן בסימונים התחושתיים בלמיה I. ירידה זו משנה את ההומאוסטזיס של כלוריד ומשנה את הגרדיאנט שלו משני צדי התא. שינוי זה גורם לכניסת יוני כלוריד לתא רק בפנוציאל הרבה יותר חיובי. בשל כך, הפעלת GABA וגליצין לא גורמת לאינהיביציה הרצויה אלא דווקא לדפולריזציה תלוית זרמי סידן. יוצא מכך, שיש כשל במנגנונים המעכבים בחוט השדרה.

ציטוקינים – שורה של ציטוקינים פרו-דלקתיים מופרשים בעת הפגיעה העצבית, למשל TNF. בנוסף, מופרשים גורמי גידול כמו GDNF, BDNF ו-NGF.

גלומטמט – הפעלה אקסיטטורית במערכות תחושתיות כרוכה בהפעלת קולטנים גלומטמט, בעיקר AMPA. ברם, הפעלת יתר של סיבי C, או כל הפעלה ממושכת, גורמת לריגוש מרכזי (סנסיטיזציה), המתבטאת בביטוי יתר של קולטני גלומטמט מטיפוס NMDA. ביטוי היתר של קולטנים אלה קשור להפעלת חלבונים ממשפחת G, קינזות שונות ובעיקר PKC וטירוזין קינזה. הפעלת חלבוני G מושרית על ידי קולטנים לנוירוקינים ופקטורים אחרים. העלייה בריכוז ומידת ההפעלה של קולטני NMDA, מביאה לעלייה בזרמי סידן איטיים לתא, ייצור יתר של NO, שחרור יתר של גלומטמט, ותוצאה משותפת של עלייה ביעילות העברה הסינפטית בסינפסות אקסיטטוריות. מנגנון זה הוא ככל הנראה קריטי בריגוש המרכזי.

מערכת העצבים המרכזית – בנבדל מגירוי כואב שאינו עצבי, הסתבר בניסויים עם PET, כי אלודיניה בחולים עם תסמונת כאב עצבי מביאה להפעלת יתר של מרכזים מוחיים הקשורים בעיבוד ההיבט הרגשי השלילי של האלודיניה כמו האינוסולה, קורטקס אורביטו-פרונטלי וסינגולום.

המגוון הגדול של שינויים אשר ניתן לראותם בכאב עצבי מסביר אולי את עמידותו הרבה להתערבות טיפולית, שכן נראה כי בתסמונות כאב אלה יש לשלב מספר אמצעים.

הגישה לחולה עם כאב עצבי

1. איתור האטיולוגיה הבסיסית וניסיון לטפל בה.
2. הערכה של מידת הפגיעה העצבית בהיבט מוטורי, תחושתיות ואוטונומי.
3. אפיון של כלל מרכיבי הסבל והמצוקה של החולה: תיעוד כלל הסימפטומים (קוצר נשימה, בחילה וכיו"ב), מידת הדיכאון, המצב החברתי, אמונותיו ופרשנותו של החולה את מצבו. בין הסימפטומים השונים, המצב הרגשי, והמצב הקוגניטיבי מתקיים קשר גומלין מורכב המשפיע מאוד על מכלסי הכאב.
4. האם מקור הכאב העצבי בעצב מסוים אשר ניתן לאלחשו?
5. מה היו האמצעים השונים אשר כשלו בטיפול בכאב עד כה?
6. מחלות נלוות המקשות על הטיפול או עשויות להשפיע על אופיו.
7. ניסיון לאפיין סוגי טיפול לא פרמקולוגי אשר ישפרו את מצב החולה כמו הרפיה, מוזיקה, טיפול רוחני, גרייה חשמלית וכיו"ב.

צפוי כי אנטגוניסטים חדשים לגלוטמט, תרופות הבולמות עלייה ב-PAC, חוסמי תעלות סידן ופקטורי גדילה (כמו GDNF) יגדילו את היכולת להתמודד ולהדביר כאב עצבי

כאב עצבי בממאיריות

כאב עצבי לכשעצמו מופיע בחמישה עד עשרה אחוזים מהחולים עם ממאירות. ברם, כאב עצבי מעורב, דהיינו כאב נוציצפטיבי יחד עם כאב עצבי יש, על פי סדרות שונות, ב-30-50 אחוז מהחולים. כאב עצבי קשור לא פעם לכישלון טיפולי שכן האונקולוג או הרופא המטפל לא מזהה אותו. העוצמה הרבה של הכאב, מופעו הבלתי ניתן לתצפית, המחלה הבסיסית והכישלון בהדברתו, מביאים את החולה למפלסי מצוקה גבוהים במיוחד.

מסתבר כי בניגוד לדעה רווחת, אופיאואידים יעילים גם בכאב עצבי. כיוון שהם יעילים גם בכאבים אחרים, השימוש המושכל בהם הוא אבן פינה בטיפול. בין האופיאואידים לתכשירים כמו גבהפנטין ופרהגבלין מתקיים אפקט אדיטיבי ושילובם רצוי. בנוסף, לסטרואידים יש משקל חשוב בטיפול בהקטנים הבצקת סביב מבנים עצביים שנפגעו. שיקולים נוספים בטיפול קשורים להקרנה, הן כגורם לנזק לרקמה העצבית והן כאמצעי להקטין בצקת הנובעת מלחץ והסננה של הגידול לעצב היקפי.

כאב עצבי בחולי סוכרת

עשרה אחוזים עד 20 אחוז מהחולים עם סוכרת יסבלו מכאב עצבי בשל נוירופטיה. 30-60 אחוז מחולי סוכרת יפתחו נוירופטיה בשל פגיעה מיקרוסקולרית בעצב, עקה אוקסידטיבית, ייצור יתר של כהלים סוכריים על ידי האנזים אלדוז רדוקטז, גליקוזציה יתר של חלבונים בתא ועלייה תוך-תאית של PAC (כמו בסוגים אחרים של כאב עצבי). זולת הנרמול של רמת הסוכר ונסיגות מוקדמים עם מעכבים של אלדוז רדוקטז, אין דרך להביא לשיפור של ממש בנוירופטיה וממילא להביא לירידה בעוצמת הכאב העצבי. בשנים האחרונות התברר כי לחומצה α ליפואית ולקרנית לייזר בתחום האינפרא אדום יש השפעה מיטיבה אך מתונה על הנוירופטיה העצבית והכאב העצבי.

הטיפול הפרמקולוגי בכאב העצבי של חולי

שינויים דלקתיים ברקמה עם היפרמיה. קיבוע של גפה לבדו עלול לגרום להפרעה אוטונומית. בספר החשוב של WALL על כאב מצוטט מחקר של BICKERSTAFF על כאב שלאחר גיבוס. לאחר הסרת הגבס, 54 אחוז מהחולים סבלו מהפרעות אוטונומיות סוגסטיביות ל-CRPS. לאחר שנה סבלו עדיין 14 אחוז מהחולים מכאבים ומבצקות באצבעות.

הכאב הרב נובע מסנטיזציה מרכזית. בנוסף, יכולה להופיע חולשה מוטורית כדי שיתוק של גפה, דיסטוניה, רעד ונטייה של ההפרעה להתפשט לאזורים סמוכים. ההסבר לליקוי המוטורי כרוך בשינויים בייצוג של הגפה המעורבת בקורטקס סנסורי-מוטורי. הורדת מפלסי הכאב מביאה גם לשיפור מוטורי.

הטיפול בתסמונת כאב עצבי זו שונה במידה מסוימת מתסמונות כאב עצבי אחרות. הוא כולל פיזיותרפיה מדורגת כרכי העיקרי בטיפול, חסימה סימפטטית וחסימה של עצבים היקפיים, תכשירים כמו פרהגבלין, נוירונטין, לידוקאין דרך הווריד וקטמין דרך הווריד. בנוסף, ובשלבים מסוימים של התפתחות התסמונת, ניתן להוסיף תרופות נוגדות דלקת, סטרואידים, אופיאואידים, תרופות סימפטוליות וקלציטונין. בחולים שאינם מגיבים לטיפול יש מקום לשקול גרייה חשמלית של עצב או חוט השדרה. אמצעים אלה מביאים לשיפור נוסף ביותר מ-50 אחוז מהחולים.

טיפול פרמקולוגי בכאב עצבי

הכניסה של שלוש תרופות כנגד כאב עצבי, גבפנטין, פרהגבלין ודולוקסטין (Neurontin, Lyrica, Cymbalta) לסל התרופות הגדילה את האפשרויות העומדות בפני הרופא המטפל בכאב עצבי.

השאלה המתעוררת לנוכח הריבוי באמצעים טיפוליים היא איזה אלגוריתם טיפולי הוא ראוי: האם אלגוריתם לינארי המעביר בסך את כל התרופות, תוך הפעלת נסיונות תרופתיים עוקבים, או שמא אלגוריתם רב ממדי המנסה להתאים תרופה לסוג הכאב העצבי, הסימפטומטולוגיה הייחודית לו, ועוצמת הכאב. אין בידנו לעת הזו מסיפק ידע על מנת לאמץ אלגוריתם רב ממדי. עם זאת, אימוץ דוגמתי של אלגוריתם לינארי בחולה עם ממאירות או בחולה עם כאב עצבי עז ביותר הוא איזולת שתגביר את סבלם של החולים.

סוכרת כולל תכשירים טריציקלים, Duloxetine, ותכשירים נוגדי פרכוס כמו גבפנטין ופרהגבלין.

אין אלגוריתם מקובל לגבי בחירת התכשיר לטיפול אך יש להתחשב בפגיעה באיברי מטרה כמו הכליה, שכן מיון תרופות מסוימות עשוי לרדת, ובעוצמת הכאב אשר תתווה את האינטנסיביות של הנסיונות הטיפוליים.

ככלל, בכאב צורב רצף ניתן לתת אמיריפטילין ובהמשך לנסות Duloxetine. בכאב מתפרץ, פראוקסיסמלי, יש מקום לנסות גבהפנטין או פרהגבלין. ניתן לשלב מספר תכשירים.

חשוב לציין כי נוירופטיה סוכרתית אינה הנוירופטיה היחידה המביאה לכאב עצבי. האבחנה המבדלת של נוירופטיות כואבות כוללת: מחלת פברי, עמילואידוזיס, וסקולטיס, תסמונת ע"ש גיליאן ברה, ברי-ברי, הרעלת תליום וארסן ואיידס.

תסמונת כאב אזורית CRPS

תסמונת כאב אזורית CRPS (complex regional pain syndrome) תסמונת כאב זו מתייחדת בכך שמדובר בתסמונת כאב עצבי עם פגיעה מובהקת במערכת האוטונומית. שני וריאנטים לתסמונת זו: האחד, ללא פגיעה עצבית, והשני עם פגיעה שכזו. הקריטריונים לתסמונת זו כוללים:

1. היסטוריה של פגיעה (חבלה עם או ללא קיבוע) באיבר הכואב.
 2. כאב ספונטני ו/או אלודיניה והיפראלגיה מעבר לטריטוריה של עצב אחד.
 3. הכאב בדיספרופורציה למידת הנזק של הפגיעה הראשונית.
 4. יש או היתה עדות לבצקת, הפרעות בזרימת הדם, הפרעות בהזעה באזור הכאב או הפגיעה הראשונית.
- האבחנה אינה מתקבלת במידה שיש מצבים המסבירים את הכאב והנכות. תסמונת כאב זו מופיעה, כאמור, לאחר טראומה עם או ללא קיבוע של הגפה הכואבת. היא מתייחדת בפגיעה האוטונומית, עוצמות כאב גבוהות מאוד,

כאב ראש מקבצי וכאבי הראש הטריגמינליים-אוטונומיים

**בשנים האחרונות
הולך ומתחזק
שקיים טווח רחב של
כאבי ראש המלווים
בתופעות אוטונומיות
הדומים במאפיינים
הפנומנולוגיים, אולם
שונים בשכיחותם
בין המינים ובתגובה
לטיפול. כאב ראש
מקבצי נחשב לצורה
הקשה ביותר מבין כאבי
הראש הראשוניים. זוהי
צורה מיוחדת של כאב,
עם מאפיינים ייחודיים
באופיו, משכו, צורת
הביטוי שקשורה לשעון
הביולוגי והשכיחות
הגבוהה שלו בגברים**

ד"ר אמנון מוסק

הבסיס הפתופיזיולוגי של כאב הראש המקבצי (cluster headache) והצורות האחרות של כאבים אלה אינו ידוע. הקבוצה הוגדרה לאחרונה תחת הכותרת Trigeminal autonomic cephalgias על סמך מאפייניהם שיתוארו כאן. התיאור הראשון של סוג כאב זה נמצא כבר במאה ה-17 ותואר בהמשך תחת שמות שונים: sphenopalatine ganglion neuralgia, migraineous neuralgia, Horton's headache, histaminic cephalgia ואחרים. השם cluster headache הוכנס לשימוש בשנת 1952 על ידי Kunkle et al. עד 1988 היתה ההתייחסות לכאב המקבצי כלסוג מיוחד של מיגרנה, אולם משנה זו נעשתה בקלסיפיקציה של International Headache Society הפרדה ברורה בין שתי התסמונות. השכיחות המשוערת של הכאב המקבצי נעה בין 0.07 אחוז עד 0.24 אחוז וההבדלים נעוצים כנראה בהבדלים באבחנת הכאב, גיל הנבדקים וגודל המדגם בין המחקרים. הכאב המקבצי שכיח יותר בגברים מנשים. בסקירה גדולה של מקרי כאב מקבצי שכללו בה 1,176 חולים נמצא יחס 6.7:1 נשים:גברים. במחקרים חדשים יותר מדווח על יחס נמוך יותר, 3.5:1, כשלא ברור אם יש עלייה אמיתית בכאב מקבצי בנשים או שיכולת האבחנה עלתה. הגיל של הופעת כאב ראש מקבצי נע בין עשר שנים עד 68 שנה, עם שיא בגילאים 20-29 שנה, בשני המינים. בנשים תואר גם שיא מאוחר של התחלת כאב סביב גיל 61 שנה.

הכאב המקבצי מתאפיין בהתקפים של כאב ראש חזקים ביותר הנחשבים לכאבי הראש הראשוניים הקשים ביותר (טבלה 1). בניגוד למיגרנה, הכאב

מתחיל בפתאומיות ובתוך דקות מגיע לשיאו. לחולה אין זמן להתכונן והוא מצוי מיד במרכזה של סערת כאב ממושך. הכאב ממוקם עמוק בתוך העין ובאופן שכיח מתארים החולים תחושת לחץ קשה בחלק האחורי של העין, כאילו היא נדחפת כלפי חוץ, או כאילו מסמר מלובן חודר מבפנים לתוך גלגל העין. הכאב הקשה יכול להקרין לרקוה או לאזור שסביב לעין כשבחלק מהחולים מתפתחת תחושת לחץ קשה בשיניים העליונות בצד הכאב ובעד 20 אחוז מהם יוקרן הכאב לשיפולי הגולגולת בצד הכאב. הכאב נמשך 15 דקות ועד שלוש שעות כשהתקף ממוצע נמשך כשעה. לאחר ההתקף נותר כאב עמום שיכול להימשך שעות רבות. הכאב הקשה מלווה בסימנים המצביעים על מעורבות מערכת העצבים האוטונומית-הפאראסימפתטית, כגון: אודם של הלחמית, דמעת חסימת נחיר או דלף מהנחיר, והסימפטטית - כמייחז או פטוסיס או הזעה במצח ופנים. כל הסימנים הללו מופיעים באופן חד צדדי ורק בצד הכאב. דמעת היא התופעה השכיחה ביותר ואולם כשלושה אחוזים מהחולים יתארו כאב המתאים להגדרת כאב מקבצי אך ללא סימנים אוטונומיים. המהלך בזמן הוא מאפיין חשוב של הכאב המקבצי. הכאב מופיע בקבצים הנמשכים לפחות שבעה ימים ועד שלושה חודשים ובממוצע כארבעה שבועות, וקרויים Cluster period. בתקופה זו יסבול החולה מכאב כל יומיים ועד שמונה התקפות כאב ביום. תקופת הכאב מתרחשת על פי רוב בעונות המעבר, כש-85 אחוז מהחולים סובלים מהצורה האפיזודית עם תקופת כאב אחת בשנה. באחרים ניתקן צורה

טבלה 1.
מאפיינים לאבחנת כאב ראש מקבצי על פי
הגדרות ה-International Headache Society
(2004)

לפחות חמישה התקפים ממלאים קריטריונים
ב'ד'.

כאב חזק או חזק מאוד, חד צדדי, באזור ארובת
עין, מעל ארובת עין ו/או ברקה, הנמשך מ-15
עד 180 דקות ללא טיפול.

הכאב מלווה בלפחות אחד מהבאים:

- 1. אודם לחמית העין ו/או דמעת בצד הכאב.**
 - 2. גודש ו/או דלף מהנחיר בצד הכאב.**
 - 3. בצקת בעפעף בצד הכאב.**
 - 4. הזעה במצח ובפנים בצד הכאב.**
 - 5. מיזג ו/או פטוויס בצד הכאב.**
 - 6. תחושת חוסר מנוחה או אי שקט.**
- תדירות התקפי כאב, מאחד כל יומיים עד**
שמונה ביום.
לא קשור למחלה אחרת.

הקשר בין המערכת הטריגמינו-וסקולרית והמערכת הפאראסימפתטית נוצר על רקע קשת רפלקס בין הגרעין הקאודאלי הטריגמינלי בגזע המוח לבין הגרעין הפאראסימפתטי superior salivatory nucleus.

ממצאים אלה תומכים במעורבות של המערכת הטריגמינו-וסקולרית והפאראסימפתטית בכאב ראש מקבצי ואינם מאפיינים כאב שבו אין הפעלה של המערכת האוטונומית. מצד שני, לא ידוע מהו הגורם להפעלתן של מערכות אלו והתפתחותן הכאב.

אחד מהמאפיינים הבולטים של כאב ראש מקבצי הוא המהלך בזמן שבו מופיע הכאב עם התקופתיות היומית והשנתית. המאפיין הזה מעלה את הקשר האפשרי בין כאב הראש המקבצי והמרכז הקשור לשעון הביולוגי באדם המצוי בהיפותלמוס. הוכחה ישירה לתפקיד היפותלמי בפיתוגנזה של כאב מקבצי מגיעה מהדמיה פונקציונלית ומורפומטרית. במחקר עם PET imaging נמצאה עלייה ניכרת באות מה-ipsilateral ventral hypothalamic gray matter בזמן התקף של כאב מקבצי. תופעה דומה נראתה גם בזמן של התקף בחולה עם SUNCT, אך לא בחולים עם מיגרנה או בגירוי מלאכותי של העצב האופתלמי. עם זאת, עדיין רב הנוסח, והגורם להפרעה החד צדדית של הכאב, השוני בין צורות הכאב, התגובה השונה לטיפול והפיזור בין המינים, מלמדים שייתכן שמדובר בפנומנולוגיה דומה, אולם הגורמים שונים.

ד"ר אמנון מוסק, סגן מנהל המחלקה לעירולוגיה,
המרפאה לטיפול בכאבי ראש ופנים, המרכז
הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

ומתרחשים בתדירות של 200-3 פעמים ביום. צורת כאב זו אינה שכיחה, היא תוארה בעיקר בגברים והיא מגיבה באופן חלקי ביותר לטיפול שנמצא יעיל בצורות הקודמות.

HC (Hemicrania continua) – הכאב ב-HC הוא כרוני, קבוע, ממוקם בצד אחד בחלק הקדמי של הראש. על רקע הכאב הכרוני ייתכנו התקפי כאב עז שנמשכים כ-20 דקות ודומים באופיים לאלה של הכאב המקבצי. בשליש מהחולים ייתכנו התקפות ליליות. התקפי הכאב שונים מהכאב המקבצי בקשר חלש יותר לעונות השנה; הסימנים האוטונומיים בולטים פחות; ייתכנו רגישויות לאור ולעש המאפיינות מיגרנה. בדומה ל-PH, צורת כאב זו מגיבה בצורה מוחלטת לטיפול באינדומטצין! HC אינה שכיחה ועל אף דמיונה לקודמות היא עדיין אינה מוגדרת כחלק מה-Trigeminal Autonomic Cephalgias.

הפתופיזיולוגיה של כאבי ראש טריגמינליים-אוטונומיים

המנגנון הפתופיזיולוגי והגורמים המעוררים התקף של כאב ראש מקבצי ושאר צורות הכאב שתוארו, אינם ידועים במלואם. מרבית המידע קיים לגבי כאב הראש המקבצי. שלושת המרכיבים העיקריים של כאב הראש המקבצי – מיקום הכאב בפיזור טריגמינלי, הסימנים האוטונומיים והתבנית האפידורית של התקפי הכאב – מלמדים שהכאב המקבצי מבטא פעילות טריגמינלית ואוטונומית מקבילות וייתכן גם היפותלמית מרכזית. אחת ההשערות לגבי מיקום אוטומי אפשרי, שיכול להיות מקור לכאב המקבצי, היתה בסינוס הקרנטוסוס, שם נמצאים בחפיפה אחת כל דם, ענפים של העצב הטריגמינלי וסיבים אוטונומיים שיכולים ליצור את תמונת הכאב. ההשערה שתהליך דלקתי אפיזודי בסינוס גורם לכאב נתמכה בתצפיות מוקדמות שהראו הרחבה של עורק האופתלמי בצד הכאב בזמן התקף של כאב ראש מקבצי. מצד שני, בדיקות MRI בחולי כאב ראש מקבצי לא הדגימו שינויים באזור הסינוס קרנטוס. מחקר בעזרת SPECT של האזור הפאראסלרי הראה פעילות יתר באזור זה בחולי כאב מקבצי, אבל גם במיגרנה ובתסמונות אחרות, ולכן קרוב לוודאי שהשינויים בזרימת הדם באזור הסינוס קרנטוס אינם ספציפיים לכאב המקבצי ומתרחשים על רקע הפעלתה של המערכת הטריגמינלית המלווה תהליכים אלה. מעורבותה של המערכת הטריגמינו-וסקולרית בהקשר לכאבי ראש הודגמה על ידי עלייה ניכרת של רמת הנוירופפטיד CGRP בווריד הגולגולרי במהלך התקף של כאב ראש מקבצי, מיגרנה וגם paroxysmal hemicrania. בנוסף, הודגמה בזמן התקפי כאב מקבצי הפעלה של המערכת הפאראסימפתטית על ידי עלייה ברמת VIP. ממצא זה היה ספציפי לכאב המקבצי ולא נמצא בזמן התקפי מיגרנה.

כרונית של הכאב המקבצי המתבטאת בהתקפי הכאב הנמשכים יותר משנה ללא הפסקה, או שבין תקופות הכאב יש הפסקות קצרות מחודש.

הקשר בין הכאב המקבצי והשעון הביולוגי מתבטא גם בנטייה להופעת הכאב במהלך השנה ובייחוד בעת מחזור ה-REM הראשון, כשעה וחצי לאחר ההירדמות. שכיבה מחמירה את הכאב והחולים נוטים להתנהל בחדר כארי בסוגר החולים בכאב ראש מקבצי תוארו עם תווי פנים עזים וכ-80 אחוז מהם מעשנים. לא ברור מהם הגורמים שמביאים להתחלת התקפים. בתקופת הכאב, שתיית אלכוהול והימצאות באזורים בהם ריווי החמצן נמוך יכולות להביא להתחלת התקף.

הטיפול בכאב ראש מקבצי

הטיפול בכאב ראש מקבצי מכוון לעצירת התקף הכאב ולמניעת התקפים נוספים. הטיפול בהתקף מבוסס על אמצעים שיכולים להביא להקלה מהירה בכאב ומושגת על זריקת סומהטריפטן 6 מ"ג לתת עור, או 5-10 מ"ג של זולמטריפטן במשאף נוזלי ושאיפת חמצן למשך 10-15 דקות, שעשויה להביא להקלה משמעותית בעוצמת הכאב בעד 70 אחוז מהחולים.

למניעת ההתקפים ניתן להשתמש בארגוטאמין 1 מ"ג לפני השינה, ובחוסמי סידן הניטלים לאורך המשך הצפי של תקופת הכאב, או לחלופין פרנדיזון במינון יורד.

במקרים של כאב מקבצי כרוני ניתן להשתמש בליתיום קרבונט תוך ניטור קבוע של רמת התרופה. לאחרונה נעשה שימוש בהחדרת קוצב מוחי להיפותרמוס בחולים קשים שאינם מגיבים לטיפול אחר. שיטה זו, שנמצאת עדיין בחיתוליה, יעילה ויכולה להביא להפסקה מוחלטת של הכאב.

PH (Paroxysmal hemicrania) – גם בצורת כאב זו מופיעים כאבים חד צדדיים, עזים, המלווים בסימנים אוטונומיים. עם זאת, PH נבדלת מהכאב המקבצי בהתקפים קצרים יותר שנמשכים מספר דקות (2-30 דקות בממוצע); בתדירות כאב של לפחות חמישה התקפים ועד עשרות התקפים ביום; מרבית החולים הן נשים וצורת כאב זו מגיבה באופן חד משמעי לטיפול באינדומטצין (ולא NSAID אחרים), 75 מ"ג ליום בממוצע, תחופה שאינה יעילה בכאב המקבצי.

גם כאן תיתכן צורה כרונית שבה נמשכים ההתקפים ללא הפסקה או שבין תקופות הכאב יש רמיסיה קצרה מחודש.

SUNCT (Short-lasting, Unilateral, Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) – סינדרום זה נבדל מהקודמים בהתקפים קצרים מאוד שנמשכים חמש שניות ועד ארבע דקות

תרומבופיליות ואירועים מוחיים

במקרים של אירוע מוחי בגיל צעיר, ללא גורמי סיכון שכיחים כגון יל"ד, סוכרת, עישון ומשקל עודף, עולה הדרישה לביצוע בדיקת סקירה לתרומבופיליה. אך מתי מומלץ וכדאי לבצע בדיקת סקירה כזו?

ד"ר אייל רחבעם

גורם הקרישה 5 לידן – גורם הקרישה 5 לידן (Factor V Leiden) מהווה חלק מתלכיד הקרישה פרוטרומבין. גורם הקרישה מנוטרל על ידי חלבון C בשלושה אתרי ביקוע, כאשר החשוב מביניהם מצוי במיקום 506 בשרשרת חומצות האמינו מהקצה ה-N של השרשרת. מוטציה במיקום זה משחלפת את הארגינין בגלוטמין, ובעקבותיו חלבון C אינו יכול לבקע את גורם הקרישה. כתוצאה מכך יש אובדן במנגנון הבקרה. שחלוף בגורם קרישה זה נפוץ בקרב האוכלוסייה, אולם אין תמימות דעים לגבי שיעורו הנע בין שני אחוזים ל-15 אחוז במחקרים שונים. בעבודה שנעשתה על ידי פרופ' זליגסון מבית החולים תל השומר נמצא ששיעור הנשאים מגיע עד ל-15 אחוז בקרב האוכלוסייה הערבית, כחמישה אחוזים בקרב האוכלוסייה האשכנזית והספרדית, ובשיעור נמוך באוכלוסייה האתיופית והתימנית. רמתו של גורם קרישה 5 יכולה להשתנות במספר מצבים: הריון, שימוש בקומדין, גלולות נגד הריון, אירוע מוחי, עלייה בגורם קרישה 8, DIC והימצאות נוגדים כנגד החלבון.

פרותרומבין – שחלוף אדין בגואנין במיקום 20210 על פני הגן לפרותרומבין, באזור הלא מתורגם של ה-DNA. קיים באוכלוסייה הלבנה, נדיר ביותר באוכלוסיות אחרות, וגורם לעלייה בהתבטאות החלבון פרוטרומבין וכתוצאה מכך אף לעלייה ברמות תרומבין. עצם העלייה מהווה גורם סיכון לקרישות יתר. יש מספר סברות בדבר המנגנון האחראי לעלייה

לקרישיות יתר במנגנון הנובע מליקוי בנטרול או כשל בייצור תרומבין.

אנטיתרומבין הוא גליקופרוטאין המיוצר בכבד, שתפקידו מניעת קרישיות יתר. דרך פעולתו על ידי סילוק תלכיד הקרישה (9A, 10A, 11A) ותרומבין. ידועות מעל 120 מוטציות באנטיתרומבין המתאגדות לשני סוגי הפרעות: הפרעה איכותית בטווח הפעילות והפרעה כמותית. המוטציות הללו הן נדירות וקיימות בכ-0.02 אחוז מכלל האוכלוסייה. רמתו הנמדדת של אנטיתרומבין יכולה להשתנות גם במספר מצבים לא תורשתיים: מחלות כבד, שימוש בהפרין, תסמונת נפרטית וכן DIC.

חלבון C אף הוא גליקופרוטאין המיוצר בכבד, ותלוי פעולה בויטמין K ובפוספוליפידים. לאחר שנקשר לתרומבין, החלבון משופעל ומסייע לפירוק גורמי קרישה 8A, 5A. ידועות מעל 160 מוטציות הפוגעות בתפקוד החלבון. שכיחות המוטציות באוכלוסייה מגיעה ל-0.2-0.3 אחוז. רמתו הנמדדת של חלבון C יכולה להשתנות גם: במחלות כבד, שימוש בקומדין, חסר ויטמין K, DIC וקיום נוגדים כנגד החלבון.

חלבון S הוא חלבון התלוי בויטמין K. החלבון מאפשר הפיכתו של פרוטרומבין לתרומבין על ידי התקשרותו לתלכיד של פרוטרומבין 8A, 5A פוספוליפיד. רמתו הנמדדת יכולה להשתנות במספר מצבים: מחלת כבד, שימוש בקומדין, חסר ויטמין K, DIC נוגדים כנגד החלבון, הריון, גלולות ותסמונת נפרטית.

אירוע מוחי מהווה את התחלואה והתמותה הגדול בחשיבותו בעולם המערבי. רוב האירועים מתרחשים בגיל מבוגר על רקע של גורמי סיכון רבים: יתר לחץ דם, סוכרת, יתר שומנים בדם, עישון ומשקל עודף. במקרים של אירוע מוחי בגיל צעיר, ללא גורמי סיכון אלה, עולה לעתים קרובות הדרישה לביצוע בדיקת סקירה לתרומבופיליה. מאמר זה ידון בקשר בין תרומבופיליות למיניהן לבין אירועים מוחיים. תחילה נסקור את התרומבופיליות המורשות העיקריות: חסר אנטיתרומבין, חסר חלבון C, חסר חלבון S ומוטציות בגן לגורם הקרישה 5 ובגן לפרותרומבין. בהמשך נבחן האם קיים קשר בין תרומבופיליות לאירועים מוחיים תוך התייחסות לחומרת התרומבופיליה, ולבסוף נסכם ונדון בצורך לקיים מבחנים אלה בחולים צעירים לאחר אוטם אישכמי במוח. רוב התרומבופיליות המורשות גורמות

ברמת פרוטרומבין: סברה אחת טוענת לעלייה בכושר הייצוג, מול סברה שנייה הטוענת להגדלת יציבות החלבון.

תרומבופיליות וקרישים במערכת הורידית

הקשר בין תרומבופיליות להיווצרות קרישים במערכת הורידית העמוקה והשטחית מבוסס ומתואר מזה מספר רב של שנים מאז מציאת התרומבופיליה המורשת הראשונה – חסר באנטי-תרומבין 3.

אירוע מוחי במערכת הורידית אינו נפוץ בקרב האירועים המוחיים, אך הוא בעל הופעה סוערת, המביאה עד לשמונה אחוזי תמותה (22). האירוע משפיע לרוב על נשים צעירות ונשים בגיל הביניים (23). הסימפטום הבולט (הופיע בכ-87 אחוז מכלל המקרים) הוא כאב ראש, והסימן הבולט בבדיקה הוא בצקת פטמות. עד 25 אחוז מכלל המקרים נמצאו תקינים לחלוטין בבדיקה הגופנית (24). מבין מערכת הסינוסים הורידית, הסינוס הרוחבי מהווה את האתר השכיח ביותר. הסינוס הסגיטלי והסינוס הסיגמואידאלי מהווים מיקומים שכיחים נוספים (24).

בחיפוש קשר בין תרומבופיליה לאירוע מוחי ורידי, יש לשלול גורמים היכולים להשפיע על קשר זה, לדוגמה מצב דלקתי, שימוש בגלולות וכו'. בסיכום מספר עבודות מצומצם שכלל אירועים ורידיים מוחיים ללא גורם ידוע נמצא קשר בין שחלוף G20210A בגן לפרותרומבין, ובשיעור פחות שחלוף G1691A בגן לגורם הקרישה 5 לבין אירוע ורידי מוחי (25-30), לא נמצא קשר בין אירועים ורידיים אלה לבין חסרים בחלבון C או S או באנטי-תרומבין, ייתכן עקב מספר חולים מצומצם (25, 31).

תרומבופיליות וקרישים במערכת העורקים

בפגיעות עורקיות המצב עוד פחות ברור. בנייתוח התוצאות של כלל החולים שעברו אירוע מוחי עורקי איסכמי, ללא התייחסות לתת קבוצות מיוחדות, לא נמצא קשר בעל משמעות סטטיסטית בין תרומבופיליה הנושאת שחלוף בגן בודד לבין אירוע מוחי עורקי חריף. בנוסף לא נמצא קשר בעל משמעות סטטיסטית בין תרומבופיליה מעורבת (שילוב בין סוגי תרומבופיליה שונים) לבין אירוע מוחי עורקי חריף, אפילו כאשר מתייחסים למגוון היווצרות האירוע המוחי (אירוע תסחיפי,

אירוע אתרוטרומבטי בכלי הדם הגדולים, אירוע אתרוטרומבטי בכלי הדם הקטנים).

חוסר מציאת הקשר המובהק בין התרומבופיליה והאירוע המוחי נכון באוכלוסיות מעורבות. אולם בפירוק המכלול ובבחינה יותר מדוקדקת של הפרטים, ניתן להבחין בתת קבוצות (חולים צעירים, חולים עם קיום דלף בין המערכת הימנית למערכת השמאלית בלב, חולים לאחר אירוע מוחי במערכת הורידית) המעלות את הזיקה בין התרומבופיליה לאירוע מוחי, בהן נעסוק בהמשך. שיעורן כגורם לאירוע מוחי הוא אחוז אחד עד ארבעה אחוזים מכלל המקרים.

מספר רב של עבודות בדקו את הקשר בין הוריאנט של גורם קרישה 2 או 5 לבין אירוע מוחי באנשים צעירים. מעט עבודות בדקו את הקשר בין חסר בחלבון C או S ואנטי-תרומבין לבין אירוע מוחי. מתוך עבודות הבדקות את הקשר בין נשאים הטרומבוגנים של שחלוף G1691A בגן לגורם הקרישה 5 לבין אירוע מוחי, נמצא כי שכיחות המוטציה אינה שונה באופן משמעותי מאוכלוסיית הביקורת (7-10). עבודה שהציגה נתונים הפוכים הכילה קבוצת נחקרים קטנה (11). במחקרים שבדקו את הקשר בין נשאות הטרומבוגנית של שחלוף G20210A בגן לפרותרומבין לבין אירוע מוחי לא נמצאה עלייה בנשאות וריאנט זה בהשוואה לקבוצת הביקורת (12-14). עבודה הסותרת נתונים אלה והמראה קיום קשר הכילה קבוצת נבדקים עם רקע של קרישים במערכת הורידית העמוקה בגביים תחתונות (15).

תרומבופיליה, אירועים מוחיים ודלף בלב

תרומבופיליה ידועה כגורם סיכון לקרישיות יתר במערכת הורידית, ולכן הועלתה ההשערה שאירועים מוחיים במקרים אלה נגרמים על ידי כך שקריש ממערכת הורידים נסחף אל המוח, למשל דרך דלף מימין לשמאל בלב (to left shunt right).

הקשר בין אירוע מוחי לבין תרומבופיליה בקרב אנשים עם דלף בין המערכת הימנית לשמאלית נבחן במספר עבודות, רובן סדרות מקרים קטנות. מניתוח התוצאות נמצא כי יש סיכון משמעותי לאירוע מוחי בכלי הדם העורקיים. כאשר קיים דלף גדול (ההגדרה לדלף משמעותי מתייחסת לבדיקה של בועות זעירות, מעל 50 באופן ספונטני, או מעל 10 באופן ספונטני, אך מעל 80 לאחר פרובוקציה (18-19). עבודות נוספות מצאו קשר בין קיום דלף דרך מחיצות הלב 20 לחסר בחלבון C וכן לגורם

הקרישה 5 ללידן (21).

השלכות טיפוליות

על רקע ממצאים אלה עולה השאלה בדבר הצורך בביצוע מבחני סקירה לגורמי קרישיות יתר אלה, בייחוד מאחר שתוצאות בדיקות אלו משפיעות על פחות מ-25 אחוז מכלל הרופאים בקבלת החלטת רפואיות טיפוליות (33). ואכן, מחקרים אחרונים מעלים שאלה לגבי הטיפול באנטיקוגולנטים בהפרעות של תרומבופיליה לגבי הישרדות או שיעור חזרה. שיעור החזרה של אירוע קרישה במוח או בכלי הדם ההיקפיים בחולים עם קרישיות יתר נע בשיעור של 33-41 אחוז (25, 34) במקרה של טיפול באנטיקוגולנטים, ללא השפעה על הישרדות החולים בהשוואה לטיפול בפלזמה. קיים חוסר בעבודות המשוות טיפול בחולים עם אוטם מוחי לתרומבופיליה בהשוואת טיפול אנטיקוגולנטים לאנטיאגרנטים או בין אנטיאגרנטים לבין פלזמה.

מאידך גיסא, עומד נייר העמדה של ה-EFNS האירופאי הממליץ על טיפול באנטיקוגולנטים למשך שישה עד 12 חודשים במקרה של תרומבופיליה קלה או טיפול ממושך במקרה של תרומבופיליה קשה.

לסיכום: סקירת הספרות מראה שקיים קשר בין תרומבופיליה לבין אירוע מוחי עורקי רק באנשים צעירים עם היסטוריה של קרישה תוך ורידית ובמיוחד בנוכחות דלף בלב. יש לסייג נתון זה עם מיעוט עבודות שבוצעו עם חסרים בחלבון הקרישה C, S ואנטי-תרומבין. לא בוצעו עבודות גדולות במקרים של קרישיות יתר במוטציה הומוזיגוטית של הגן לפרותרומבין או הגן לגורם הקרישה 5 ללידן, ולכן אין מספיק נתונים לקבוע את הקשר ביניהם לבין אירועים מוחיים עורקיים.

מכאן נראה שמומלץ לבצע בדיקת סקירה לתרומבופיליה באוכלוסיות נבחרות הכוללות אירוע מוחי ורידי, הימצאות דלף גדול בין המערכת הימנית לשמאלית בלב, היסטוריה של הפלות חוזרות, קיום אירוע נוסף חוץ מוחי המצביע על קרישיות יתר, ואולי גם היסטוריה משפחתית של קרישיות יתר.

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

ד"ר אייל רחזברג, מחלקה נירולוגית, המרכז הרפואי סוראסקי, תל אביב

שימוש בפקטור וו משופעל בדמם תוך מוחי לא חבלתי

השימוש ב-rFVIIa לדמם תוך מוחי בטיפול מוקדם עשוי להקטין תמותה ולשפר תוצאה תפקודית. אמנם הטיפול הוא עדיין בבתוליו והנתונים לגביו ראשוניים ומוגבלים למחקר משמעותי אחד בלבד, אך למעשה מדובר באופציה טיפולית יחידה במחלה הקטלנית

ד"ר גל איפרגן

תמם תוך מוחי ICH (Intracerebral Hemorrhage) הוא הסוג הקטלני ביותר והמגביל ביותר של שבץ מוחי והוא גם הכחות ניתן לטיפול. שכיחותו היא למעלה מכפליים מזו של דם תת עכבישי. למעלה מ-15 אחוז ממקרי השבץ נגרמים עקב דם זה.

גיל מבוגר יותר לחץ דם גורמי הסיכון החשובים ביותר לדם תוך מוחי, יחד עם אנגיופתיה עמילואידית וטיפול נוגד קרישה. סיבות אחרות לדם הן מלכורמציות וסקולריות, מפרצות, הפרעות קרישה שונות, דם לתוך אוטם או גידול ושימוש בסמים. המחלה שכיחה מעט יותר אצל גברים מאשר אצל נשים, ובקרב אפרו-אמריקאים מאשר בקרב לבנים.

ההופעה הטיפוסית של דם תוך מוחי היא חסר נוירולוגי המגיע לשיאו בתוך דקות עד שעות, המלווה בדרך כלל בכאב ראש (כ-40 אחוז מהחולים), הקאה, שינוי במצב הכרה (המופיע בשלב מוקדם בכ-50 אחוז מהחולים) ועלייה בלחץ הדם.

החמרה הדרגתית של הסימפטומים שכיחה מאוד אצל חולים הסובלים מדם תוך מוחי. רק אצל 38-44 אחוז מהסובלים מדם תוך מוחי הסימפטומים הם מקסימליים בתחילת האירוע. אצל 51-63 אחוז מהחולים קיימת החמרה הדרגתית של הסימפטומים, זאת בניגוד לסובלים משבץ איסכמי (5-20 אחוזים) או דם תת עכבישי (14-18 אחוז), שבהם רק במיעוט המקרים הנזק הנוירולוגי מחמיר בהדרגה.

התמותה לאחר דם תוך מוחי ומצבם התפקודי של החולים תלויים בעיקר בגודל ההמטומה, אשר גדולתה היא הגורם העיקרי להידרדרות נוירולוגית מוקדמת (בניגוד להידרדרות מאוחרת הקשורה בעיקר להתרחבות הבצקת סביב הדם). גדילה זו שכיחה בשעות הראשונות לאחר הדם, והיא מתועדת ב-38 אחוז מהחולים שעברו CT ראשון בתוך שלוש שעות מהאירוע, וב-16 אחוז מהחולים אשר ה-CT הראשון שלהם היה שלוש עד שש שעות לאחר תחילת הדם. נראה שתהליך גדילת ההמטומה הוא תהליך דינמי של דם רציף או דימומים חוזרים ונשנים, הנמשך מספר שעות.

ניקוז כיחסי מוקדם בדם תוך מוחי לא הוכח כיעיל. פינוי מוקדם של ההמטומה לא מביא לשיפור בשיעורי התמותה, והשפעתו על התוצאה התפקודית שנויה במחלוקת.

פקטור VII משופעל (recombinant activated factor VIIa) הוא חלק ממערכת הקרישה הפיזיולוגית. כאשר הוא נקשר לפקטור הרקמדי (Tissue Factor) הוא משפיעל את פקטורים X ו-V, ובהמשך להמרת פרוטומבין לתרומבין. המשכו של התהליך מביא לשפעול של פקטורים VIII, V וטסיות, וליצירת קריש המוסטטי על ידי המרת פיברינוגן לפיברין. מתן מנות פרמקולוגיות של פקטור VII מביא לשפעול פקטור X על פני טסיות משופעלות ובכך לייצור תרומבין, ובהמשך לעלייה מקומית בכמות הפיברין.

פקטור VII משופעל משמש כבר מספר שנים לטיפול בדםם אצל חולים הסובלים מהמופיליה, אך נמצא יעיל גם בשליטה על דימומים טראומטיים ואחרים, שאינם נשלטים כיחסי, אצל חולים עם מערכת קרישה תקינה. בישראל הצטבר ניסיון רב יחסית בטיפול בנפגעי טראומה, בעיקר נפגעי פגיעים.

למרות השכיחות הגבוהה של דםם תוך מוחי, אין לקלינאי, וכן להיום, טיפול אפקטיבי להציע לחולים מעבר לטיפול תומך. לאחרונה התפרסמו נתונים המצביעים כי ייתכן שטיפול מוקדם בפקטור VII משופעל עשוי להוות טיפול יעיל למחלה קטלנית זו.

הרציונל לטיפול הוא כי עצירת הדימום לפני הגעת ההמטומה למלא גודלה תקטין את גודל הדימום המקסימלי, ובכך תשפר את הפרוגנוזה של החולים.

במחקר Phase 2B, טופלו 399 חולים ב-rFVIIa במינונים שונים ($40, 80, 160 \mu\text{g per kilogram}$) או בבלבן, תוך פחות מארבע שעות מתחילת הסימפטומים. החולים שהוכללו סבלו כולם מדםם ספונטני סופראסטוריאלי, ולא סבלו מהפרעת קרישה. נכח ההמטומה הממוצע היה 24 מ"ל.

בקבוצת הפלצבו הודגמה עלייה ממוצעת בגודל ההמטומה של 8.7 מ"ל, בעוד בכלל קבוצות הטיפול נמצאה עליית נכח ממוצעת של 4.6 מ"ל (כמעט מחצית מהעלייה ללא טיפול), השפעה שהייתה משמעותית יותר במינונים הגבוהים.

התמותה לאחר שלושה חודשים היתה 29 אחוז בקבוצת הפלצבו, ו-18 אחוז בקבוצת הטיפול (הפחותה משמעותית של 38 אחוז בתמותה). גם התוצאה התפקודית לאחר שלושה חודשים היתה טובה יותר בקבוצת הטיפול על פי כל הסקאלות שנבדקו – NIHSS, modified Rankin Scale ו-Barthel Index. בעוד 69 אחוז מהחולים בקבוצת הביקורת מתו או היו כפועים קשות לאחר שלושה חודשים, היו רק 53 אחוז מהם במצב כזה בקרב המטופלים.

תופעות הלואי הצפויות של הטיפול ב-rFVIIa הן בעיקר אירועים תרומבטיים או תסחיפיים למוח וללב. במחקר זה נמצאו אירועים משמעותיים כאלה בחמישה אחוזים מהמטופלים, אך לא בקבוצת הביקורת. רוב האירועים בקרב המטופלים התרחשו בתוך שלושה ימים מהטיפול.

מגבלות הטיפול

מנגנון פעולתו של rFVIIa בדםם תוך מוחי אינו ברור די צרכו, אך נראה כי הוא פועל דרך האצת הקרישה בכלי הדם המדממים. למרות שזמן מחצית החיים של התרופה הוא רק 2.6 שעות, השפעתה נמשכת זמן רב יותר, מאחר שהקריש הנוצר לאחר מתן מנה אחת הוא קשה יותר ועמיד יותר לתהליכי פיברינוליזיס פיזיולוגיים. למרות שהמיתע לגבי טיפול זה מוגבל למחקר משמעותי אחד, הרי שנתונים אלה פותחים בפניו אופציה טיפולית

יחידה למעשה במחלה קטלנית זו. נראה כי טיפול מוקדם עשוי להקטין תמותה ולשפר תוצאה תפקודית. יחד עם זאת, לטיפול קיימות מספר מגבלות:

ראשית, הטיפול אינו מטפל בפגיעה הקיימת מהדימום שכבר התרחש. הוא יעיל רק באותם מקרים שבהם מתרחשת גדילה של ההמטומה. אין לו כל סמן מוקדם לכך שההמטומה תגדל, ולכן ניאלץ לטפל בחולים רבים שלא ייהנו ממנו.

שנית, הצורך בטיפול מוקדם יהפוך אותו ללא רלוונטי לחולים רבים, כפי שקורה בטיפול התרומבוליטי בשבץ איסכמי. יחד עם זאת, במקומות שונים בעולם הודגמה עלייה בחולים המגיעים בזמן לטיפול התרומבוליטי בעקבות התערבויות קרדיולוגיות, ויש לצפות שבהדרגה תופעה דומה תתרחש גם בחולים עם דימומים תוך מוחיים.

הנתונים אינם מתייחסים לדםם אצל חולים המטופלים בנוגדי קרישה. ייתכן שאצלם יש צורך בטיפול בללא מופשרת ובקריופרסיפיטאט בוסף לטיפול ב-rFVIIa. כמו כן, הנתונים לא מתייחסים לדימומים בגומה האחורית.

גורם נוסף המעבי על יעילות האפשרות של הטיפול הוא תופעות הלואי: במחקר שבצע נמצא שיעור משמעותי של אירועים איסכמיים, זאת למרות שחולים עם תחלואה איסכמית לא נכללו מראש במחקר. לאחרונה הולכים ומצטברים דיווחים ממרכזים המשתמשים בטיפול זה שלא במסגרת מחקר, על סיבוכים תרומבטיים לא מעטים.

בהעדר נתונים מספקים קשה לדבר על מיון מומלץ. מיון של $160 \mu\text{g/kilogram}$ הוא מיון גבוה כמעט פי שניים מזה הניתן לחולי המופיליה, והניסיון בשימוש בו הוא מועט. היות שהאוכלוסיה הסובלת מדםם תוך מוחי היא בדרך כלל מבוגרת יותר ועם גורמי סיכון קרדיווסקולריים רבים יותר מזו הסובלת מדימומים טראומטיים, יש להיזהר בשלב זה משימוש במיון כה גבוה.

למרות כל הנאמר, לראשונה מסתמן כי יש בידינו כלי טיפולי יעיל בחלק מסוים מהסובלים מדםם תוך מוחי. אנו זקוקים למידע נוסף, אך נראה שלחולים המגיעים לטיפול זמן קצר לאחר תחילת הדםם, במצב הכרה עדיין וללא תחלואה קרדיווסקולרית משמעותית, יש מקום לשקול טיפול זה.

השימוש ב-rFVIIa לדםם תוך מוחי הוא עדיין בבתוליו ולמרות הפוטנציאל הרב הגלום בו, הנתונים לגביו הם עדיין ראשוניים. מחקרים המתקיימים בימים אלה יוכלו לענות על שאלות רבות ולאפשר שימוש מושלם בתרופה בעתיד.

ד"ר גל איפרן, מחלקה נוירולוגית, בית החולים האוניברסיטאי סורוקה, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני

בתסמונת ילת"ע אין סכנה לחיים. שתי הבעיות העיקריות הן סבל קשה לחולה עקב כאבי ראש חזקים ממושכים, שאינם מגיבים לטיפול במשככי כאבים רגילים, ופגיעה בראייה עד כדי אובדן ראייה ונזק לשדה הראייה. הכרת התסמונת, מדד גבוה של "חשדנות" בחולים עם כאבי ראש, בדיקת קרקעית העין ואבחנה מהירה, יביאו לפרוגנוזה טובה יותר

ד"ר ענת קסלר

יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני (ילת"ע), הידוע גם בשמו הישן idiopathic intracranial hypertension, הוא תסמונת המתאפיינת על ידי יתר לחץ תוך גולגולתי, ללא עדות pseudotumor cerebri בהדמיה למסה תוך מוחית או להפרעה בניקוז הווריד. הכרת התסמונת ואבחנה מהירה חשובים במניעת אובדן ראייה קבוע (1). התסמונת פוגעת בעיקר בנשים צעירות בגיל הפוריות, אך לא נדיר למצוא ילדים ואנשים מעל גיל 45 הסובלים מהפרעה זו. באוכלוסיה הכללית שכיחות המחלה היא 0.9 ל-100,000. השכיחות עולה בנשים בגילאי 20-44 ל-3.5 ל-100,000, ל-13 ל-100,000 כאשר מדובר בנשים שמנות שמשקלן בעשרה אחוזים מעל משקל הגוף האידיאלי, ול-19 ל-100,000 נשים באותה קבוצת גיל, אשר משקלן הוא ב-20 אחוז מעבר למשקל הגוף האידיאלי (2). השכיחות בגברים הינה 1:8. בישראל, שאוכלוסייתה מורכבת מאנשים מארצות מוצאם שונות, השכיחות זהה לזאת של ארצות המערב (3).

סימפטומים וסימנים

ההסתמנות הקלינית מתאפיינת בראש ובראשונה בכאבי ראש המופיעים בכ-90 אחוז מהחולים. יש שהחולה מתלונן על כאב המקרין מהצוואר, נראה עקב מתיחת שורשי העצבים של חוט השדרה בעקבות הלחץ המוגבר (5). הסימפטום השני בשכיחותו בחולי ילת"ע הוא טשטושי ראייה (transient visual obscurations) לשניות, המופיעים בכ-70 אחוז מהחולים (5). טשטושי הראייה יכולים להיות חד או דו צדדיים ולרוב מוחמרים בשינוי תנוחת הראש. טשטושי ראייה אלה כסימפטום בודד אינם מהווים סמן לנזק קבוע בראייה. סימפטום שכיח נוסף המופיע בכ-60 אחוז מהחולים

הוא של תחושת תעש או "זמזום" בראש. ההשערה היא כי הרעש נובע מהפרעה בזרימת הדם הוורידית המוחית, ההופכת מלמינארית למערבולתית. ואכן, עם הורדת הלחץ, סימפטום זה חולף אצל חולים רבים. זה גם הסימן הראשון המופיע כאשר יש שוב עלייה בלחץ התוך גולגולתי. ראייה כפולה, לרוב אופקית, מדווחת בכ-40 אחוז מהחולים, עקב שיתוק עצב 6, חד או דו צדדי. בילדים לא נדיר לראות הופעת פיזילה פתאומית. קיימים גם דיווחים על שיתוק עצב 7 חד או דו צדדי בחולים עם ילת"ע (6-8).

לא נדיר למצוא התסמונת בבדיקה שגרנית כאשר מגלים בצקת פטמות (4). בעבודה שערכנו מצאנו שכיחות גבוהה של ילדים עם יתר לחץ תוך גולגולתי עצמוני שהתגלו בבדיקת עיניים שגרנית: מתוך 45 ילדים עם ילת"ע, 39 אחוז היו אסימפטומים. חשוב להיות מודעים למקרים הני"ל, לאבחן לעקוב ולטפל בהתאם לצורך. בילדים, לעתים עצם האבחון על ידי ניקור מותני משפר הסימנים והסימפטומים.

בצקת פטמות (papilledema) היא הסימן הקליני הבולט בתסמונת זו (תמונה מס' 1). הבצקת היא דו צדדית אך יכולה להיות אסימטרית. חדות הראייה לרוב שמורה, אם כי לפעמים יש ליקוי בשדה הראייה. הפרעה אופיינית בשדה ראייה היא נזק נאזלי תחתון או צמצום קווצנטרי (תמונה מס' 2). בדיקת שדה ראייה ידנית או אוטומטית מגלה הגדלת הכתם העור בכל החולים שיש להם פפילדמה. משמעותו היחידה של ממצא זה היא שקיימת בצקת דסקה, שאינה מצביעה על נזק לעצב הראייה. הבצקת כשלעצמה אינה מצביעה על הידרדרות בראייה, אם כי בצקת חיוורת של העצב משמעותה אובדן סיבי ראייה. מצב של Post papilledema atrophy קורה באותם מקרים שלא טופלו או שטופלו לא נכון.

קיימים דיווחים על חיוורון פטמות שהופיע בתוך שבועות מתחילת הופעת המחלה. מאידך, יש חולים הסובלים מבצקת פטמות במשך שנים, ללא הידרדרות בתפקודי הראייה שלהם.

אבחון

האבחנה נעשית לפי Modified Dandy Criteria (טבלה מס' 1): 1. סימפטומים וסימנים ליתר לחץ תוך גולגולתי. 2. עדות בנקור מותני לקיום לחץ תוך גולגולתי מוגבר (מעבר ל-250 מ"מ מים) עם הרכב נוזל תקין. 3. הדמיה מוחית ללא עדות לתהליך תופס מקום או חסימה ורידית.

לאבחון ילת"ע יש צורך בביצוע ניקור מותני. לחץ תוך גולגולתי תקין במבוגר הוא מתחת ל-200 מ"מ מים. על מנת שנאבחן ילת"ע יש צורך בלחץ פתיחה מעל 250 מ"מ מים. ערכים בין 210 ל-249 מ"מ מים אינם אבחנתיים. מתחת לגיל ההתבגרות נהוג להתייחס ללחץ מוגבר אבחנתי מעל 200 מ"מ מים (9).

הדמיה מוחית

מטרת ההדמיה המוחית היא, ראשית, לשלול תהליך תופס מקום לפני ביצוע ניקור מותני, ולשלול גורמים כפקקת של הסינוסים הוורדיים (Sinus vein thrombosis). מומלץ לבצע MRI כולה המאובחן כילת"ע. במקרים בלתי טיפוסיים כמו בחורים, נשים מבוגרות וילדים, יש צורך לבצע MRV (Magnetic resonance venography) בילת"ע הנובעת מלחץ תוך גולגולתי מוגבר (Empty sella). ביותר מ-50 אחוז מהחולים נמצאה עדות לסימנים רדיולוגיים נוספים שיכולים לעזור באבחנה: הרחבה של החלל התת עכבישי סביב עצב הראייה ובלט ראש עצב הראייה אל תוך גלגל העין (10).

חיצוניים, היא גורם תרומבובילי וייתכן שיש להם תפקיד בהתפתחות ילד"ע, במיוחד בחולות עם נטייה לקרישיות יתר (14).

לגבי קשר אפשרי בין נטילת גלולות למניעת הריון או טיפול הורמונלי תחליפי והופעת ילד"ע, אין מספיק דיווחים בספרות. המלצתנו היא כי באותן חולות שפיתחו ילד"ע בזמן נטילת גלולות, להפסיקן.

קרישיות יתר – היות שאחת הסיבות ליתר לחץ תוך גולגולתי היא תרומבוסיס של הסינוסים הוורידיים במוחיים (sinus vein thrombosis) העלינו את ההשערה כי בחולים עם ילד"ע יש קריש בסינוסים הוורידיים אשר אינו מודגם בדרכי ההדמיה המקובלות כיום, והוא זה הגורם לתסמונת זו. במחקר שביצענו ושהתפרסם לאחרונה (13) מצאנו עלייה באיגור כדוריות הדם האדומות בחולים עם ילד"ע. השערתנו היא שעלייה זו באיגור כדוריות הדם האדומות קשורה בזרימה קפילארית איטית, שיכולה לתרום לפתוגנזה של התסמונת. אנו ממשיכים במחקר ומנסים לברר האם יש עדות מעבדתית לקיום קרישיות יתר בקבוצת חולים זו. עדות שכזו יכולה להאיר אפשרויות טיפוליות חדשות.

דרכי טיפול

מטרת הטיפול היא שמירה על תפקוד הראייה והקלת הסימפטומים, ללא כל קשר אטיולוגי. ההמלצות לטיפול מתבססות על סדרות גדולות של מקרים וניסיון קליני של מומחים בתחום, אך חשוב להדגיש שאין כל עבודה פוסטקטיבית אקראית אשר בדקה יעילות הטיפול בתסמונת זו. לפיכך, כל התרופות שנהוג להשתמש בהן כיום בתסמונת הן למעשה off-label.

אופן הטיפול תלוי במספר גורמים: כאבי ראש חזקים, מידת ההפרעה בתפקוד הראייה, קצב הידרדרות הראייה, בצקת פטמות קשה עם בצקת מקולרית.

ירידה במשקל – מומלצת לחולים על סמך עבודות רטרוספקטיביות שהראו כי ירידה במשקל גורמת לסיעת בצקת הפטמות (11). מומלץ שילוב של דיאטנית ואימון גופני.

תרופות – התרופה המקובלת ביותר הינה acetazolamide (Diamox) המעכבת את האנזים קרבוניק אנדוידאז ומפחיתה לחץ תוך גולגולתי בחולי ילד"ע. המינון המקובל הוא 1,000 מ"ג ליום למבוגר. ניתן לתת עד 4 גרם ליום, אך לרוב עקב תופעות לוואי לא ניתן לעלות מעבר ל-2 גרם ליום. תופעות הלוואי השכיחות הן פארוסיתוזה בגיפן, עייפות, טעם מתכתי בפה וחמצת מטבולית; אבנים בכליות מופיעות לאחר שימוש ממושך; תוארה אגרוולוציטופניה במקרים נדירים.

לאנשים שאינם יכולים לקחת דיאמאקס עקב תופעות לוואי, ניתן לתת טופרמקס (Topiramate) שהינו מעכב חלש יותר של האנזים יחסית לדיאמאקס. לתרופה זו יתרון נוסף כי היא גורמת לירידה במשקל בחלק מהחולים (12). טיפול בסטואאידים ניתן רק במקרים חריפים שבהם



בצקת פטמות (papilledema) היא הסימן הקליני הבולט בתסמונת זו. הבצקת היא זו צדדית אך יכולה להיות אסימטרית. חדות הראייה לרוב שמורה, אם כי לפעמים יש ליקוי בשדה הראייה. הפרעה אופיינית בשדה ראייה היא מק נאזלי תחתון או צמצום קווצנטרי

אטיולוגיה

השערה – גורם הסיכון היחיד לתסמונת, שהוכח בעזרת עבודות מבוקרות, הוא השמנת יתר, ואכן ירידה במשקל משפרת הסימפטומים. במחצית מהחולים לא ניתן למצוא סיבה ישירה לתסמונת, בנותרים מוצאים הפרעות אשר ניתן ליחסן לתסמונת זו כהפרעות מטבוליות, הורמונליות, הפרעות ביקוק הווריד ועוד.

אנטיביוטיקה – במחלקתנו בדקנו האם קיים קשר בין מתן אנטיביוטיקה ממשפחת הטטראציקלינים, בעיקר doxylin-1 minocycline הניתן כטיפול לפצע בגרות, Acne להופעת התסמונת. מדון 243 חולים שאובחנו כסובלים מילד"ע, ב-20 חולים (8.23 אחוזים) התסמונת התפתחה לאחר טיפול במינוציקלין או דוקסילין. בשליש מהחולים הפסקת האנטיביוטיקה הביאה לסיעת המחלה. לעומת זאת, בשני שלישים מהמקרים, חרף הפסקת הטיפול, מהלך המחלה היה ממושך, החולים סבלו מהתקפים נוספים שהתבטאו בכאבי ראש ובבצקת ראש עצב הראייה. אנו משערים שבמקרים אלה, האנטיביוטיקה

יש סכנה לאובדן ראייה, והוא ניתן למשך תקופה קצרה ולפני שמחליטים על הצורך בניתוח.

טיפול ניתוחי – שיטות ניתוח מקובלות כיום היא יצירת פתח במעטפת עצב הראייה (optic nerve sheath fenestration) וכתוצאה מכך ניקוז נוזלי השדרה העוטפים עצב הראייה. ניתוח אחר הוא ניקוז נוזל השדרה, על ידי החדרת צינורית מחלל השדרה בגובה עמוד השדרה התחתון לחלל הבטן (lumbar peritoneal shunt) המוריד באופן יעיל את הלחץ המוגבר סביב המוח ועצבי הראייה. ההתוויות לניתוח הן פגיעה קשה בעצב הראייה או כאשר כל הטיפולים האחרים נכשלו. יש הממליצים לבצע לומבופרטונאל שנט, היות שהוא מטפל בפתולוגיה. במחלקתנו אנו נוהגים לדון בכל מקרה לגופו ויש מקרים בודדים שבהם יש צורך בביצוע שתי הפרוצדורות.

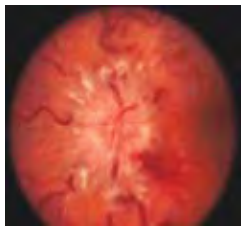
ONSF (Optic nerve sheath fenestration) – שיח כי ביצוע השנט בעין אחת משפר הבצקת גם בעין השנייה. הניתוח משחרר לחץ מעצב הראייה על ידי יצירת חלון במעטפת עצב הראייה. אין לו השפעה על כאב הראש היות שהלחץ התוך גולגולתי ממשיך להיות גבוה. בטווח ארוך עלולה להיווצר צלקת פיברוטית בין הדורה לעצב הראייה, החוסמת את ההגנה על עצב הראייה. סיבוכי הניתוח נדירים אך משמעותיים וכוללים אובדן ראייה ארעי או קבוע, ככל ראייה חיהומים.

ניקוז נוזל השדרה – היות שחדרי המוח בתסמונת זו אינם רחבים, המנותחים מעדיפים לא לבצע דלף חדרי פריטונאלי אלא דלף לומבלי פריטונאלי, שבו צינור מוחדר בין החלל הותת עכבישי לחלל הבטן. הבעיה היא כי לשנטים יש נטייה להיסתם, המביאה לצורך בריציות של השנט. סיבוכים אחרים של השנט הם לחץ נמוך מדי של נוזל השדרה, זיהומים, דריקולופטיה ונזק של הצינורית, וכתוצאה מכך כאבי בטן. תוארו התיאציות פטאליות לאחר שנט בחולים עם ילת"ע (18).

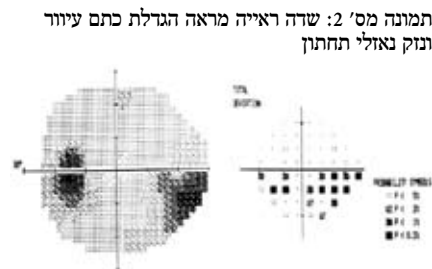
מלפורמציה על שם Chiari יכולה להופיע בחולי ילת"ע

- טבלה מס' 1: מדדים לאבחנת ילת"ע לפי Modified Dandy Criteria**
- « סימנים וסימפטומים של יתר לחץ תוך גולגולתי אצל חולה ערני ומשותף פעולה
 - « העדר סימנים ניורולוגיים ממקדים מלבד שיתוק העצב השישי
 - « הדמיה מוחית תקינה (מלבד נוכחות אוקר תורכי ריק)
 - « לחץ תוך גולגולתי מעל 250 מ"מ מים עם תכולה תקינה
 - « ללא עדות לסימנים אחרים ליתר לחץ תוך גולגולתי.

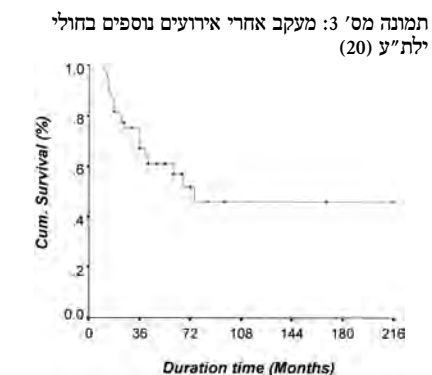
הכרת התסמונת, מדד גבוה של "חשדות" בחולים עם כאבי ראש, בדיקת קרקעית העין ואבחנה מהירה, יביאו לפרוגנוזה טובה יותר. הדרך הטובה ביותר למנוע הידרדרות במצבו של החולה היא מעקב קבוע. על החולים לעבור בדיקות ראייה ושדה ראייה תקופתיות. חשוב לציין, שיכולות להיות תקופות הפוגה ארוכות ולאחריהן הותקף נוסף. בסופו של דבר המחלה חולפת עצמונית, אך קשה לצפות האם לחולה יהיה רק גל אחד של המחלה או מספר גלים וכדי למנוע נזק בלתי הפיך לראיה יש להקפיד על מעקב נייחאופתלמולוגי גם לאחר שהסימנים חלפו ובכל מקרה של התחדשות הסימפטומים.



תמונה מס' 1:
בצקת ראש עצב
הראייה (פפילדמה)



תמונה מס' 2: שדה ראייה מראה הגרלת כתם עיורר
בזק נאולי תחתון



תמונה מס' 3: מעקב אחרי אירועים נוספים בחולי
ילת"ע (20)

(הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת)

**ד"ר ענת קסלר, מנהלת היחידה
לניורואופתלמולוגיה, מחלקת עיניים, מרכז רפואי
תל אביב ע"ש סוראסקי**

כממצא מקרי או הקשור ליתר לחץ תוך גולגולתי. מילר וחבריו מצאו שמתוך 68 חולים עם ילת"ע, ל-24 אחוז היתה עדות בהדמיה למלפורמציה זו. השערתם היא כי במקרים אלה לחולים יש למעשה פטודיטומור משני ולא ילת"ע, ותיקון המלפורמציה יחזיר את הלחץ התוך גולגולתי למצב תקין (16). תוארו חולים עם ילת"ע שפיתחו מלפורמציה על שם קיארי לאחר ביצוע לומבופרטונאל שנט, שיכולים להיות גם סימפטומטים (17).

הריון וילת"ע

אין עלייה בשכיחות ילת"ע בהריון. הסיכוי לנזק ראייתי בנשים בהריון זהה לזה של נשים שאינן בהריון. נשים שאובחנו בילת"ע לראשונה בהריון מאובחנות ומטופלות בדומה לנשים שאובחנו לא בהריון. אין כל התוויות נגד לנשים עם ילת"ע להיכנס להריון או ללדת בלידה רגילה.

בעבודה שפורסמה לאחרונה התברר שאין כל עדות לנזק בהריון בעקבות הטיפול דיאמוקס. יש עדויות בודדות על פגמים עובריים בחיות מעבדה, אך אין כל תמיכה לכך בני אדם. לפיכך, כאשר יש התוויה קלינית ניתן לתת דיאמוקס בהריון. במידה שישנה הידרדרות ראייה, ניתן לתת סטרואידים ולבצע ONSF או שנט (15).

פרוגנוזה

המהלך הטבעי של המחלה אינו ידוע. בחלק מהמקרים המחלה חולפת עצמונית (self limited), באחרים הלחץ התוך גולגולתי נשאר גבוה שנים רבות, גם לאחר היעלמות סימנים סיסטמיים וראייניים.

בעבודה שביצענו, התקפים חוזרים הופיעו לאחר השנה הראשונה של הופעת המחלה ותדירותם ירדה לאחר שש שנים. אך אחת מהחזרות לא קרתה בזמן שהחולה היה מטופל, דבר התומך בטיפול ממושך יותר ומצביע על יעילות התרופה מחד וצורך בתקופת מעקב ארוכה מאידך (20) (תמונה מס' 3).

Fulminant IIH – קבוצה קטנה של חולים סובלת מהידרדרות קשה ומהירה בראייה, עם נזק קשה לשדה הראייה, ירידה בחדות ראייה ובצקת פטמות כבר בזמן האבחנה. מהלך "ממאיר" דורש טיפול מהיר ואגרסיבי. יש לשלול פקקת סינוסים ורידים ולאחר מכן הטיפול הוא מתן סטרואידים או החדרת שנט.

לסיכום: בתסמונת ילת"ע אין סכנה לחיים. שתי הבעיות העיקריות הן סבל קשה לחולה עקב כאבי ראש חזקים ממושכים, אשר אינם מגיבים לטיפול במשככי כאבים גלילים, ופגיעה בראייה עד כדי אובדן ראייה ונזק לשדה הראייה.

השפעת ההגירה על טרשת נפוצה

מחקרים על טרשת נפוצה באוכלוסיית מהגרים מלמדים על חשיבות הגורמים הסביבתיים והגורמים הגנטיים באטיולוגיה של המחלה וכן על הגורמים המשפיעים על האוכלוסיה בגיל הילדות הרבה לפני תחילת המחלה. הגירה, גיל וטרשת נפוצה

פרופ' אסתר כהנא

נטייה תורשתית לטרשת נפוצה, אבל מדובר על סיכוי נמוך של 3.4–5.13 אחוזים לחלות בטרשת נפוצה לקרובים מדרגה ראשונה, ולא 25 אחוז או 50 אחוז כמו בתורשה מנדלית.

בבחינות שכיחות המחלה בארצות שונות הועלו ספקות האם השכיחות שאנחנו מוצאים אמיתית היא: רמת רפואה שונה, חוסר אמצעים דיאגנוסטיים ומשך חיים ממוצע קצר בארצות הדרומיות, שיכול להשפיע על אבחון המחלה ולגרום לממצאים של שכיחות נמוכה לא אמיתית. לכן, יש יתרון למחקרים בארצות ההגירה.

יש מספר גלי הגירה גדולים שעוזרים לנו לבדוק את שכיחות המחלה במהגרים ואת השפעת ההגירה: הגירה מאירופה (שם השכיחות גבוהה) ומאפרו-אסיה (שם השכיחות נמוכה) לישראל. הגירה של ויטנאמים וצפון אפריקנים (שכיחות נמוכה) לצרפת (שכיחות גבוהה). הגירה של פקיסטאנים, אסיאתים ואפריקנים (שכיחות נמוכה) לבריטניה (שכיחות גבוהה). הגירה של בריטים (שכיחות גבוהה) לדרום אפריקה (שכיחות נמוכה). הגירה של בריטים לאוסטרליה. הגירה בתוך ארה"ב והוואי.

ישראל מהווה מקור חשוב למחקרים על השפעת ההגירה על שכיחות הטרשת הנפוצה בהיותה ארץ הגירה גם מארצות שכיחות גבוהה וגם מארצות שכיחות נמוכה, בהיותה ארץ עם רמת רפואה גבוהה ונגישה לכל האוכלוסיה ורמת אבחון טובה, ובעיקר בגלל שיש בה נתונים טובים על האוכלוסיה הכללית הכוללים ארץ לידה, שנת

רשת נפוצה מוכרת עוד מהמאה ה-19, אך למרות ההתקדמות במחקר המחלה, האטיולוגיה שלה עדיין אינה ידועה ואין טיפול המרפא מחלה זאת. התיאוריה המקובלת כיום היא התיאוריה האוטואימונית ותופות המשפיעות על מחלות אוטואימוניות נמצאות בשימוש נרחב ועוצרות במידה מסוימת (20–30 אחוז) את התקדמות המחלה.

עוד מתחילת המאה הקודמת ידוע שהתחלואה במחלה זאת אינה הומוגנית. המחלה שכיחה יותר בארצות צפוניות כמו סקנדינביה וקנדה ונדירה בארצות דרומיות כמו אפריקה ומרכז אמריקה, עם שכיחות ביונית בארצות הביניים. פיזור דומה מוצאים גם בחצי הכדור הדרומי כאשר שכיחות המחלה גדלה ככל שמתרחקים מקו המשווה. שכיחות המחלה גם שונה בגזעים שונים. יפנים מראים חסינות כלפי המחלה עם שכיחות נמוכה גם בדרום וגם בצפון יפן, וכן המחלה שכיחה פחות באפריקנים, בצוענים, באסקים ואבאורג'ונים באוסטרליה.

נשאלת השאלה האם פיזור כזה של המחלה נגרם על ידי אטיולוגיה גנטית או סביבתית? Bulman and Ebers ניסו ב-1992 להסביר את השכיחות הגבוהה ביותר של טרשת נפוצה בצפון ארה"ב, באחוז האנשים ממוצא סקנדינבי שם. הגדיל לעשות Poser שכתב מאמר על מסעות היוקנים כמקור לטרשת נפוצה בארצות שונות. מחקרים במשפחות עם טרשת נפוצה, ילדים מאומצים וילדים למשפחות שנפרדו, הוכיחו אמנם





ספקולציות לגבי גורמים משפיעים, ויש מחקרים רבים שונים בחשיבותם של מחלות ילדים, מחלות וירליות שונות אחרות, ובגיל המגע עם מחלות אלו כגורם משפיע באטיולוגיה של המחלה. בעיקר יש הרבה מחקרים לגבי EBV והשפעתו. כמו כן, יש מחקרים לגבי גורמים דיאטטיים כמו שומנים וכן רמת ויטמין D.

לאחרונה התפרסמו גם מספר מחקרים לגבי חודש הלידה של חולי טרשת נפוצה ומצאו התפלגות אחרת של חודשי הלידה בחולי טרשת נפוצה מאשר באוכלוסיה הכללית.

במחקר בארצות אירופה הצפונית חולי טרשת נפוצה נטו להיוולד יותר בחודשים אפריל-יוני, מה שעורר שוב ספקולציות לגבי רמת ויטמין D באם ובתנוק, מחלות וירליות בהריון וסביב הלידה ורמות נוגדנים אצל האם בהריון.

מחקר דומה בארץ, שעדיין לא התפרסם, מראה חודשי שיא שונים מהאוכלוסיה הכללית בעיקר בין חולים שמחלתם החלה לפני גיל 20 (אוגוסט-ספטמבר) והם נבדלים מאלה שמחלתם החלה אחרי גיל 20 (נובמבר-פברואר). אנוחנו נמצאים כרגע במהלך המחקר שבו בכוונותינו לבדוק מהו בדיוק הגיל הקריטי של ההגירה בין גיל אפס ל-15 שנה המשפיע על הנטייה לחלות בטרשת נפוצה; להפריד בין השפעת משך השהייה בארץ וגיל ההגירה; לבדוק האם יש שוני בשכיחות המחלה בין ילידי הארץ שנולדו בחמש השנים הראשונות לאחר הגירת הוריהם לבין אלה שנולדו מאוחר יותר, דבר שיבדיל בין אלה שנולדו בתחילת תקופת ההסתגלות לתרבות החדשה לבין הוותיקים שכבר הסתגלו.

לסיכום: בשל התנאים המיוחדים בישראל, היא מהווה גורם חשוב במחקרים באוכלוסיית מהגרים. המחקרים על טרשת נפוצה באוכלוסיית מהגרים לימדו אותנו על החשיבות של גורמים סביבתיים וגורמים גנטיים באטיולוגיה של המחלה וכן הסיטואציה העניין לגורמים המשפיעים על האוכלוסיה בגיל הילדות הרבה לפני תחילת המחלה.

בישראל, שכיחות של טרשת נפוצה בילידי הארץ גבוהה ודומה לשכיחות המחלה במהגרים מאמריקה ומאירופה, ולא לשכיחות במהגרים מהמזרח התיכון וערבים ילידי הארץ, דבר המצביע על כך כי הגורם הסביבתי אינו גיאוגרפי או אקלימי, אלא קשור יותר בדרך החיים: תזונה, תעשייה, מנהגים.

שכיחות המחלה גבוהה מעט יותר בילידי הארץ שמוצא הוריהם מאירופה או מאמריקה מאשר בין ילידי הארץ שהוריהם הגיעו מאפריקה או מאסיה, דבר שמצביע בנוסף על גורם גנטי.

גילאים קריטיים לשכיחות גבוהה

השאלה האם עצם הלידה בארץ מסוימת קובעת את הסיכון לחלות במחלה או שיש חלון גיל מסוים שהוא קריטי למחלה? כדי לברר שאלה זאת נעשו מחקרים המנסים לבדוק את הנטייה לחלות במחלה לפי גיל ההגירה. נמצא שאצל מהגרים שהיגרו לפני גיל עשר או 15, הנטייה לחלות במחלה היא כמו בארץ שבה מתגוררים. אצל מהגרים מבריטניה לדרום אפריקה בגיל צעיר יש שכיחות נמוכה של המחלה, כמו גם מהגרים מארה"ב להוואי ומצפון ארה"ב לדרומה. אצל מהגרים שהגיעו מארצות אפריקה ואסיה לישראל בגיל צעיר, כחות מחמש שנים, יש שכיחות גבוהה יותר של המחלה, והיא דומה לשכיחות בילידי אירופה ואמריקה מאשר אצל מהגרים אחרי גיל 15.

השאלה היא מהי משמעות השפעת ההגירה: האם יש כאן "חלון השפעה" כאשר מגע עם הגורם למחלה עד גיל מסוים יגרום להופעת המחלה מאוחר יותר? מגע עם הגורם בגיל מבוגר לא יגרום למחלה. לחלופין, ייתכן שמגע עם גורם מסוים בגיל צעיר מחסן מפני המחלה. האם יש חשיבות למשך המגע עם גורם המחלה, לכן הגירה בגיל צעיר חושפת את המהגרים לגורם המחלה לזמן ארוך יותר אם הם עוברים מאזור סיכון נמוך לגבוה יותר? האם שכיחות נמוכה של המחלה במהגרים בגיל צעיר היא ארטיפקט של גילם הצעיר? ברוב המקרים המחלה מתחילה בין גיל 20 ל-40, אך ברוב המחקרים טווח הזמן מההגירה ועד המחקר אינו ארוך, ורוב המהגרים בגיל צעיר לא הגיעו לגיל זה.

המחקרים שהראו חשיבות של חשיפה לגורמים אטיולוגיים בגיל הילדות העלו מספר גדול של

וגיל עלייה ומוצא אתני, נתונים שניתן לקבלם ממרשם התושבים, דבר שלא קיים בהרבה ארצות אחרות. לכן יש שכינו את ישראל "מעבדה נוירו אפידמיולוגית".

עוד יתרון הוא שההגירה לישראל אינה סלקטיבית ולא כוללת דווקא את הצעירים יותר במצב סוציאלי טוב יותר, כמו ההגירה בארצות אחרות.

משקלו של הגורם הסביבתי

המחקרים על השפעת ההגירה על טרשת נפוצה החלו בישראל ב-1960 על ידי פרופ' מילטון אלטר, שנשלח במיוחד למטרה זאת לארץ על ידי ה-NIH (National Institute of Health). במחקרים ראשונים שביצע נמצא ששכיחות המחלה גבוהה במהגרים מאירופה ומאמריקה ונמוכה במהגרים מאפריקה ומאסיה. לגבי ילידי הארץ, השכיחות לא הייתה ברורה. הגיל הממוצע של ילידי הארץ היה אז 8, שהוא נמוך בהרבה מהגיל הממוצע שבו המחלה מתחילה (20-40). אותרו אז רק 25 חולי טרשת נפוצה ילידי הארץ, שלא אפשרו ניתוח סטטיסטי מדויק.

במחקרי המשך שנעשו בשנים 1967, 1970, 1996 ו-2003, נמצא כי מספר החולים ילידי הארץ גדל, והסתבר שהשכיחות בילידי הארץ גבוהה ודומה יותר לשכיחות באירופה. דבר דומה נמצא בילדים של מהגרים מפקיסטאן, הודו, אסיה ואפריקה לבריטניה, גם שם שכיחות המחלה הייתה קטנה במהגרים אך גבוהה בדור השני של ילידי בריטניה.

בדרום אפריקה נמצאה שכיחות גבוהה פי חמישה-שישה במהגרים מאנגליה לעומת לבנים ממוצא אנגלי שנולדו בדרום אפריקה. אצל מהגרים מויטנאם לצרפת הייתה עלייה בשכיחות המחלה לעומת ארץ מוצאם.

פירושו של דבר הוא שהסיכון לחלות במחלה בדור השני של המהגרים משתנה לשכיחות בארץ שבה הם גרים ובארץ שבה הם נולדו, ולא לשכיחות בארצות המוצא של הוריהם, דבר שמצביע על גורם סביבתי חשוב באטיולוגיה של טרשת נפוצה. אפילו בגזעים שבהם טרשת נפוצה נדירה. למשל ביפנים, נמצאו שינויים דומים. המחלה ביפן נדירה ומופיעה לרוב כ-Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) אבל ליפנים שנולדו וגדלו בארה"ב יש סיכוי גדול פי שלושה לחלות במחלה מאשר בארץ מוצאם.

פרופ' אסתר כהנא, מנהלת הרישום הארצי של טרשת נפוצה בישראל, יחידה לנירואפידמיולוגיה, מחלקה נירולוגית בית החולים הדסה ירושלים; מחלקה נירולוגית, בית החולים ברזילי, אשקלון

התפקוד המיני והחולה הנוירולוגי



איור: גיא מורד

חולים נוירולוגים יכולים לסבול מהפרעות שונות בתפקוד המיני: בעיות בתשוקה המינית, בעיות בעוררות המינית, בעיות באורגזמה וחוסר שביעות רצון מיחסי המין. אולם, אבחון הפרעות בתפקוד המיני אצל החולה הנוירולוגי הוא מורכב בגלל השינויים הקיימים בחלק מההפרעות הנוירולוגיות והאופי הפרוגרסיבי של המחלה

גילה בחנר, ד"ר גיל רביב

עונג לבן/בת הזוג מעלה את הביטחון העצמי ואת תחושת הערך האישי ומאפשרת לחולה הנוירולוגי לחוש כוח וחיוניות למרות חולתו כרוני. הניסיון הקליני במרפאה הסקסולוגית מראה שזוגות הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני מפסיקים לגעת זה בזה, סובלים משיעורים גבוהים יותר של חרדה ודיכאון ונאלצים להתמודד עם בעיות זוגיות קשות.

מהי מיניות

מיניות היא חלק בלתי נפרד מהזהות האישית של האדם. בעבר המיקוד במיניות הושם על פוריות ורבייה. גם כיום מחקרים מדעיים רבים מתייחסים לגורמים הפיזיולוגיים, תוך התעלמות מהגורמים הפסיכו-סוציאליים. אמנם הדחף המיני עתיק יומין כגיל האנושות בעולם ונחוץ להתרבות, אולם, מיניות איננה מושפעת רק מהתפקוד הפיזיולוגי ואיננה מורכבת רק מסך יחסי המין שאדם משתתף בהם. המיניות מורכבת גם מהאופן שבו אנו חווים את עצמנו וגופנו וקשורה להשפעות חברתיות ותרבותיות. הארכת החיים והשימוש באמצעי מניעה גרמו לכך שמרכיב הרבייה של המיניות נעשה פחות חשוב. איכות חיי המין, תקשורת מינית, תשוקה ומערכות יחסים הפכו לחלק משמעותי יותר בהתנהגות המינית. אנשים רבים מצפים לשביעות רצון וסיפוק מחיי המין שלהם. לא מדובר רק ביצירת זקפה, רטיבות והגעה לאורגזמה, אלא מדובר בביטוי יחסי אמון וביטחון, בתקשורת ובפתיחות המשולבים במשיכה ארוטית ותשוקה כלפי פרטנר מסוים. לכן, ההגדרה של אי תפקוד מיני בחולים כרוניים אינה יכולה להצטמצם לאבחון וטיפול סומאטי בלבד, ויש לשקול גם היבטים קוגניטיביים, נפשיים וזוגיים. הטיפול בהם מחייב מציאת דרכים חדשות ומשמעויות חדשות למיניות ולזוגיות תוך התחשבות במגבלות הנוצרות בגלל

ההגדרה של אי תפקוד מיני בחולים כרוניים אינה יכולה להצטמצם לאבחון וטיפול סומאטי בלבד, ויש לשקול גם היבטים קוגניטיביים, נפשיים וזוגיים. הטיפול בהם מחייב מציאת דרכים חדשות ומשמעויות חדשות למיניות ולזוגיות תוך התחשבות במגבלות הנוצרות בגלל המחלה והטיפול בה

המקצועית. כיום קיימים טיפולים יעילים ואין סיבה שרופאים יימנעו מאבחון וטיפול באיכות חיי המין של המטופלים ובני זוגם. יש לציין שרופאים רבים אינם יוזמים שיחה על בריאות מינית עם מטופלים שלהם מפני שהנושא נראה להם בעייתי ביותר (Humphrey 2001; Gott 2004-2001). בראיונות שנעשו עם רופאי משפחה הם דיווחו על מחסומים המונעים מהם ליזום שיחה על מין עם מטופלים שלהם. המחסומים העיקריים היו מבוכה, חוסר זמן, העדר כישורים מתאימים לשיחה על מין וכחד מפתחת "תיבת פנדורה". הרופאים דיווחו על קושי לשוחח עם מטופלים בני המין השני, בני קבוצות אתניות ומיעוטים, מטופלים קשישים ואלה שאינם הטרוסקסואלים. בסדנאות שנערכו בישראל בקרב רופאי משפחה נמצאו ממצאים דומים.

חשיבות הפעילות המינית

הפעילות המינית מאפשרת הזדמנות למגע אינטימי חשוב, מעבר למגע המתקיים בין איברי המין. לקרבה הגופנית יש השפעה מרגיעה פיזית ונפשית המפחיתה מתח וכאבים. היכולת לגרום

יניות וזוגיות הן מרכיבים בעלי השפעה מכרעת על איכות החיים של גברים ונשים. באוכלוסייה הכללית שיעור ההפרעות בתפקוד המיני גבוה. כ-30-50 אחוז מהנשים מעל גיל 18 מדווחות על הפרעות בתפקוד המיני. כמחצית מהגברים בני 40 ומעלה מתלוננים על קשיי זקפה ED. שיעור ההפרעות בתפקוד המיני בקרב אנשים עם מחלות כרוניות כמו מחלות נוירולוגיות גבוה מהשיעור הממוצע באוכלוסייה הכללית ולכן הם בסיכון גבוה יותר לפגיעה באיכות החיים שלהם (Lundberg et al. 2001).

חולים נוירולוגים יכולים לסבול מהפרעות שונות בתפקוד המיני: בעיות בתשוקה המינית (העדר תשוקה, חשק מיני נמוך או היפרקססואליות), בעיות בעוררות המינית (קשיי זקפה, יובש וכאבים ביחסי מין), בעיות באורגזמה (קושי להגיע לאורגזמה, שפיכה מהירה, שפיכה אחורית, שפיכה מעוכבת) וחוסר שביעות רצון מיחסי המין. חסרים ממצאים היכולים לנבא את הקשר בין הנכות או הפגיעה הנוירולוגית לפגיעה בתפקוד המיני. תמיכה זוגית וייעוץ מקצועי מתאים יכולים להקטין את עוצמת ההפרעות בתפקוד המיני.

למרות הקשר המובהק בין המחלה לפגיעה באיכות החיים ואיכות חיי המין בפרט, נוירולוגים רבים אינם נוהגים להקדיש תשומת לב לנושא זה אצל המטופלים שלהם. אמנם ההפרעה בתפקוד המיני איננה בולטת כמו הפרעה בתנועה, שיתוק או כאב, אולם היא פוגעת במטופלים ובבני זוגם. כיום ברור שאיכות החיים שלהם היא הממד החשוב ביותר לטיפול נכון, וההתייחסות המקצועית למרכיב זה משפרת גם את שיתוף הפעולה של המטופלים עם הטיפול הרפואי המוצע להם (Moore et al. 2002).

בעבר היה קשה לסייע לשיפור התפקוד המיני, עקב מיעוט אפשרויות הטיפול וההתערבות

המחלה והטיפול בה.

למשל, יש לסייע לנשים צעירות עם טרשת נפוצה להתמודד עם השינויים שהמחלה כופה עליהן. הירידה בתחושות הגניטליות דורשת לעזור לבני הזוג למצוא אזורים חדשים לגירוי ארוטי. נוקשות השרירים והעייפות דורשות למצוא זמנים מתאימים לפעילות מינית בהם הגוף פעיל במיטבו. אי שליטה על מתן שתן דורשת מציאת פתרונות תרופתיים או טכניים (צנתור לפני יחסי מין). ויותר מכל, זוג המתמודד עם מחלה נירולוגית זקוק לאיש מקצוע שיעזור לו לגשר על קשיי תקשורת מינית ולשוחח בפתירות על נושאים אינטימיים. אנשים עם מגבלות פיזיות, למשל אחרי אירוע מוחי, זקוקים לעידוד לחזור לתפקוד מיני בהדרגה. קודם ליטוף ומגע קל, אחר כך מגע של עונג וגירוי ללא חדירה של הפין לנרתיק. אחר כך אפשר לחזור לתפקוד המיני שרגילים לו, תוך מתן ייעוץ לתנוחות מיניות. באופן זה ניתן להקטין את החרדה המלווה חזרה לפעילות מינית לאחר אירוע טראומטי פיזי ונפשי.

מיניות ומחלות כרוניות

קשיים בתפקוד המיני ומשברים ביחסי הזוגיים הם אחת התוצאות השכיחות של מחלות נירולוגיות. אמנם אין כאן סכנת חיים, אולם הקשיים תורמים לאומללות וירידה באיכות חיים בשבעה אחוזים עד 24.2 אחוז יחסית לאנשים ללא הפרעות בתפקוד המיני. הקשר בין קשיים בתפקוד המיני ומחלה הוא קשר מורכב, תוצאה של אינטראקציה בין גורמים פיזיולוגיים, נפשיים, חברתיים, דימוי עצמי ויכולת חברתית (Barton et al. 2000).

המכניזם המסביר את ההפרעה יכול להיות נירולוגי, וסקולרי, אנדוקריני, קשור למערכת השרירים והשלד או פסיכולוגי (כולל גורמים כמו הפרטנר המיני, הרקע הפסיכולוגי-חברתי-הדתי-משפחתי, התפישה העצמית והדימוי העצמי (Nusbaum et al. 2003). בנוסף, אנשים עם קשיים בתפקוד המיני סובלים לרוב משילוב של בעיות אורגניות ופסיכוגניות ולעתים קיימות גם בעיות נפשיות, זוגיות והפרעות אישיות (Kockott 1989). המחלה והטיפול בה יכולים להשפיע ישירות על התפקוד המיני, אך תופעות המלוות את המחלה, כמו עייפות, קשיי ריכוז, חרדה ומתח תורמות גם הן לקשיי תפקוד. קושי לשוחח על הנושא ימנע מבני הזוג ללבן ולפתור את הבעיה ביניהם.

היבט מעניין נוסף הוא הגיל. צעירים מגיבים בעוצמה גבוהה יותר של מצוקה ודיכאון לעומת חולים מבוגרים (Schover 1994, סרטן השד), למרות שסיכויי ההחלמה שלהם גבוהים יותר. ממצאים דומים נמצאו אצל מבוגרים עם טרשת נפוצה, המדווחים על שיעורים נמוכים יותר של סימפטומים דכאוניים לעומת צעירים (Kneebone et al. 2003).

מורכבות אבחון הפרעות בתפקוד המיני בחולה הנירולוגי

אבחון הפרעות בתפקוד המיני אצל החולה הנירולוגי הוא מורכב בגלל השינויים הקיימים בחלק מההפרעות הנירולוגיות והאופי הפרוגרסיבי של המחלה. גם התפקוד המיני הוא תהליך מורכב התלוי במערכות פיזיולוגיות ומושפע ממספר רב של גורמים פסיכולוגיים, חברתיים. המיניות משתנה עם הגיל ומאורעות חיים (למשל, ניצול מיני, אובדן בן זוג, גירושין). לכן נוספת השפעת המחלה הנירולוגית ומחלות כרוניות נלוות, הטיפול התרופתי והמצוקה הנפשית והסטריס הזוגי, הגורמים עקב ההתמודדות הבריאותית (ברונר, 2006). כמו בנירולוגיה, גם בסקסולוגיה הכרונומטריה חשובה מאוד: האם הבעיה המינית היתה קיימת כל הזמן או הופיעה בשלב מסוים? האם הבעיה המינית הופיעה באופן פתאומי או הדרגתי והאם עוצמתה קבועה או פרוגרסיבית? האם הופעתה קשורה למחלה, לטיפול הרפואי או לשילוב ביניהם? אילו גורמים מסבירים את ההפרעה בתפקוד המיני?

מורכבות האבחון: הצגת מקרה

מעקב אחרי השינויים במיניות של זוג שבו הגבר חולה במחלת פרקינסון ישמש כדוגמה להצגת מורכבות האבחון והטיפול בהפרעות בתפקוד המיני בחולה הנירולוגי. בספרות מתוארים שיעורים גבוהים של הפרעות בתפקוד המיני אצל אנשים עם מחלת פרקינסון (Bronner et al. 2004; Moore et al. 2002; Jacobs et al. 2000). כמו כן נמצא קשר בין בעיות בתפקוד המיני והזוגי לפני הופעת המחלה לבין הפסקת הפעילות המינית במהלך המחלה והסטריס שחווה החולה (Bronner et al. 2004; McInnes 2003). המקרה שנתחם יתייחס לזוג נשוי כבני 50 ללא

בעיות בתפקוד המיני והאינטימי, שבו הגבר אובחן במחלת פרקינסון. המחלה מאופיינת בשלב הראשון בסימפטומים לא מאובחנים. שלב זה יכול להימשך חודשים ועד שנים. המתח המלווה את השינויים הבריאותיים עלול לגרום לירידה בחשק המיני שלו, לירידה בתפקוד הזקפתי שלו ולעתים גם בקושי להגיע לאורגזמה. שינויים אלה עלולים להשפיע על בת זוגו.

שיחה על תפקוד מיני בין הצוות המטפל לחולה הנירולוגי יכולה לשפר את איכות החיים של החולה ובן/בת זוגו. אם לא עשית את זה עד היום, תוכל להיעזר בשתי גישות לעודד את המטופלים לשוחח על הפרעה בתפקוד המיני: הגישה הסמויה/פסיבית והגישה הישירה

בשנתיים האחרונות התרבו המחקרים המתארים קשר בין ירידה בתפקוד המיני של הגבר לירידה בתפקוד המיני של בת זוגו. במחקר שעקב אחרי 87 נשים בגיל 28-55 נמצא שהתפקוד המיני של הנשים שבני זוגן סבלו מ-ED היה נמוך באופן מובהק לנשים שבני זוגן תפקדו באופן תקין (Cayan 2004). הנשים דיווחו על קשיים בעוררות, באורגזמה ועל דיספרוניה (כאבים ביחסי מין). שיפור מובהק בתפקוד המיני של הנשים נמצא שלושה חודשים אחרי סיום הטיפול ב-ED של בן הזוג, ללא קשר לסוג הטיפול המיני שניתן לגבר. במעקב אחרי 229 גברים עם ED שקיבלו טיפול בחוסמי 5PDE, נמצא קשר מובהק בין השיפור בתפקוד המיני של הגבר לבין התפקוד המיני של בת זוגו (Goldstein et al. 2005).

מכאן, שכבר בשלב ההתחלתי עלולים לחול שינויים בחיי המין של שני בני הזוג. שלב האבחון על ידי הנירולוג עלול להיות מלווה בתחושות של חרדה ודיכאון אצל הגבר והן אצל בת הזוג. חרדה ודיכאון קשורים בירידה בתפקוד המיני ובשביעות הרצון מיחסי המין (Nusbaum, 1994; Laumann et al. 1999; Feldman et al. 2003). מאידך, חוסר שביעות רצון מינית קשור בעלייה בשיעור הדיכאון אצל חולי פרקינסון (Jacobs et al. 2003).

מקצועית. טיפול בנוגדי דיכאון יכול להקל על הבעיה.

איך תשוחח עם המטופלים שלך על מיניות

שיחה על תפקוד מיני בין הצוות המטפל לחולה הנוירולוגי יכולה לשפר את איכות החיים של החולה ובן/בת זוגו. אם לא עשית את זה עד היום, תוכל להיעזר בגישה המוצעת להלן. קיימות שתי גישות לעודד את המטופלים לשוחח על הפרעה בתפקוד המיני: הגישה הסמויה/פסיבית והגישה הישירה.

הגישה הפסיבית מציעה לפזר במרפאה או בחדר ההמתנה חומרי הסברה על תפקוד מיני. מדובר בעלונים המכילים מידע על תפקוד מיני, על שיטות טיפול או על הקשר שבין מחלה וקשיים מיניים. הימצאות חומר הסברה זה רומזת למטופלים שניתן לשוחח עם הצוות במרפאה על הנושא.

הגישה הישירה מציעה לך לשוחח ישירות עם המטופל שלך, תוך איסוף ההיסטוריה הרפואית שלו או בעת מתן הדרכה רפואית או בשעת ביקור חוזר במרפאה. ניתן לברר כיצד השפיעה המחלה, הניתוח והטיפול התרופתי על חיי המין שלו.

שימוש במשפטים כלליים יכול להקל על השיחה, למשל: "...אולי אינך מודע לכך, אבל גברים אחרי אירוע מוחי מגלים שזה משפיע על חיי המין שלהם. אם תרגיש שינוי תדווח לי, מאחר שהיום ניתן לטפל בבעיות אלו..." או "...נשים רבות עם טרשת נפוצה מביעות דאגה לגבי יכולתן האינטימית. אם תרצי נוכל לשוחח על כך..."

נסה לנקוט בגישה לא שיפוטית והשתמש בשפה פשוטה ולא במינוחים רפואיים. כשהבעיה מורכבת, ספר למטופלים שהינך מעוניין להפנות אותם למומחים בטיפול מיני.

גילה ברנר MPH MSW, סקסולוגית מוסמכת, מנהלת השירות הסקסולוגי במרכז לרפואה מינית; ד"ר גיל רביב, מומחה באורולוגיה, מנהל רפואי במרכז לרפואה מינית, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

יש לסייע לנשים צעירות עם טרשת נפוצה להתמודד עם השינויים שהמחלה כופה עליהן. הירידה בתחושות הגניטליות דורשת לעזור לבני הזוג למצוא אזורים חדשים לגירוי ארוטי. נוקשות השרירים והעייפות דורשות למצוא זמנים מתאימים לפעילות מינית בהם הגוף פעיל במיטבו



(al. 2000; Korpelainen et al. 1998; Uitti 1989).

שיעור התופעה אינו גבוה, אולם הנזק שלה רב ביותר. התמודדות עם היפרסקסואליות דורשת מהנוירולוגים לברר האם מדובר בפער בתשוקה המינית, כפי שהוזכר לעיל, או בתשוקת יתר לא נשלטת הדורשת איזון תרופתי מחודש. במידה שהנוירולוג מתקשה לערוך את האבחנה, כדאי להיעזר במומחה לטיפול מיני.

תופעות סקסולוגיות נוספות שאופייניות לשלב זה קשורות בטיפול בדיכאון. גבר המטופל בתרופות אנטי-דכאונות עשוי לסבול מירידה בחשק המיני, מ-ED או מקושי להגיע לאורגזמה בגלל האפקט המעכב שיש לתרופות אלו.

במקרה של ED ניתן להשתמש בחוסמי 5PDE (ויאגרה, לויטרה וסיאליס). השימוש בתרופות דורש מתן מינון והדרכה מתאימים. כללי השימוש בתרופות אלו כוללים הדרכה לגבי זמן ההמתנה מלקיחת התרופה ועד שהיא מוכנה לפעולה, הבנה שהתרופה פועלת רק בשעות גירוי מיני ושיש לנסות אותה מספר פעמים עד להצלחה מלאה. אצל חולי פרקינסון יש פגיעה ברוב חלקי מערכת העיכול וקיימת איטיות בפינוי הקיבה. לכן, ברוב המקרים חולה פרקינסון חייב להמתין לזקפה זמן ממושך יותר מאשר אדם בריא אחרי בליעת התרופה. כדאי להדריך את המטופל שעליו לעשות מספר נסיונות עד שיוגדר פרק הזמן הנכון עבורו לשימוש בתרופה לזקפה.

השינויים האוטונומיים עלולים לגרום להופעה של שפירה מהירה שלא היתה בעבר. שפירה מהירה יוצרת מצוקה חדשה שדורשת התערבות

(al. 2000).

זוהי נקודת התערבות חשובה מבחינה סקסולוגית. הזוג זקוק למידע על הקשר שבין השינויים הבריאותיים והמיניים ולמתן רשות להימנע מיחסי מין עד שהם ירגישו יותר בטוחים מבחינה נפשית. התערבות מסוג זה מטרתה למנוע הידרדרות בתפקוד המיני. הניסיון לקיים יחסי מין בתקופה מתוחה מעלה את הסיכוי ל-ED שביביא לפגיעה נוספת בביטחון העצמי ובדימוי הגברי, יחד עם ירידה בתפקוד המיני של בת הזוג, שמתבטאת בקשיי עוררות או בכאבים ביחסי מין. במרפאות סקסולוגיות נמצא שלהמלצה לא לקיים יחסי מין הניתנת על ידי איש מקצוע יש השפעה מרגיעה עבור שני בני הזוג.

בשלב הבא, הגבר מקבל טיפול רפואי על ידי הצוות ביחידה להפרעות תנועה. התחושה הפיזית משתפרת ואיתה גם התפקוד המיני שלו. גברים שמקבלים טיפול ב-L-Dopa או ב-Dopa Agonists חשים שיפור בתפקוד המיני ובעיקר ברמת התשוקה המינית שלהם. התשוקה המינית חוזרת לרמתה לפני אבחון המחלה. הבעיה מתעוררת אצל זוג שבו האישה, בגלל חרדות, נותרה עם רמת תשוקה נמוכה. הפער שנוצר בתשוקה המינית יוצר מצוקה שדורשת התערבות סקסולוגית על מנת למנוע קשיים חדשים בתחום האינטימי-זוגי.

בספרות קיימים גם תיאורי מקרים של התנהגות מינית היפרסקסואלית או פאראפיליה לאחר שימוש בתרופות דופאמינגיות (Kanovsky)



פרח לב הזהב- היפריקום בטיפול בדיכאון

**בזכות פרופיל הבטיחות
הגבוה והעדר הסטיגמה
המאפיינת תכשירים
סינתטיים פסיכיאטריים,
תרופות המופקות
מצמח ההיפריקום
(St. John's Wort) יכולות
להוות אופציה טיפולית
נוספת בטיפול בדיכאון קל
עד בינוני המלווה מחלות
גופניות שונות**

פרופ' אבי ויצמן

צמח ההיפריקום מוכר מאות בשנים כבעל סגולות רפואיות. מחקרים שנעשו בשנים האחרונות מצביעים על כך שתרופות המופקות מתמצית צמח זה יעילות בטיפול בדיכאון קל עד בינוני במידה דומה לתרופות נוגדות דיכאון מקובלות. בזכות פרופיל הבטיחות הגבוה והעדר הסטיגמה המאפיינת תכשירים סינתטיים פסיכיאטריים, תרופות המופקות מצמח ההיפריקום יכולות להוות אופציה טיפולית נוספת בטיפול בדיכאון קל עד בינוני המלווה מחלות גופניות שונות (כולל מחלות נוירולוגיות). 8.5 אחוזים מכלל בני ה-21 ומעלה בישראל סבלו אי פעם מסימפטומים של דיכאון (למ"ס, 2005).
תסמיני הדיכאון (ICD-10):

- מצב רוח ירוד שאינו מגיב לנסיבות חיצוניות.
- הפחתת אנרגיה וירידה בפעילות.
- חוסר עניין והנאה.
- ירידה בתחומי העניין והפחתה בתחושות עונג.
- קשיי ריכוז.
- עייפות ניכרת אפילו לאחר מאמץ קל מאוד.
- הפרעות שינה.
- הפחתה בביטחון העצמי וההערכה העצמית.

- רגשות אשמה.
- תחושת חוסר ערך.
- תסמינים גופניים.
- יקיצה מוקדמת.
- האטה בתפקודים פסיכומטוריים.
- אובדן תיאבון/משקל.
- אובדן חשק מיני.

בהתאם למספר וחומרת התסמינים ניתן לקבוע האם הדיכאון קל, בינוני או קשה:

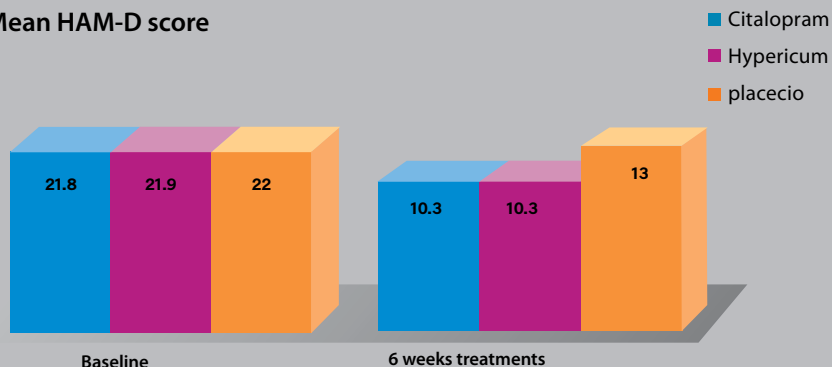
דיכאון קל – הימצאות של שניים-שלושה מהתסמינים הרשומים לעיל. התסמינים בדרך כלל יפריעו לחולה, אך סביר להניח שהוא יוכל להמשיך במרבית פעילויותיו

דיכאון בינוני – הימצאות של ארבעה או יותר מהתסמינים הרשומים לעיל. החולה מרגיש קושי להמשיך את פעילויותיו היומיומיות

דיכאון קשה – הימצאות כמה מהתסמינים הרשומים לעיל המפריעים באופן מובהק למהלך החיים התקין, בעיקר חוסר ביטחון עצמי והרגשת חוסר ערך או אשמה. במצב זה החולים חווים לעתים קרובות תסמינים גופניים ולעתים אף מחשבות/ פעולות אובדניות

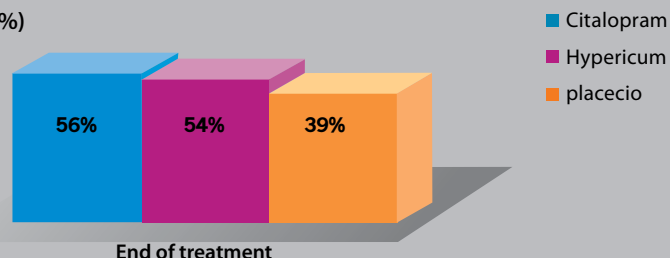
אבחון וטיפול בדיכאון קל ובינוני נעשים בדרך כלל על ידי רופאי המשפחה או הנוירולוגים

Mean HAM-D score



גרף מס' 1: עוצמת הדיכאון ההתחלתית ולאחר 6 שבועות טיפול עם Citalopram, היפריקום ופלאצבו ($p < 0.0001$)

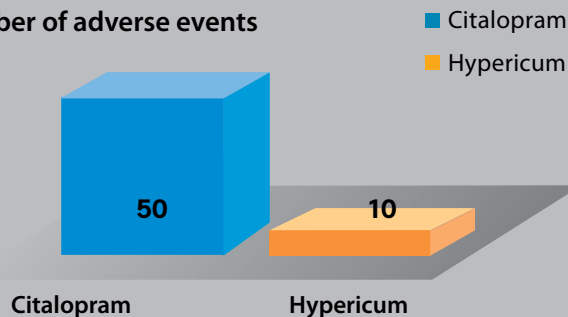
Responder rate (%)



* מגיב לטיפול = HAM-D > 10 או שיפור בציון ה-HAM-D > 50%

גרף מס' 2: שיעור התגובה לאחר 6 שבועות טיפול עם Citalopram, היפריקום ופלאצבו ($p < 0.0009$)

Number of adverse events



גרף מס' 3: מספר תופעות הלוואי לאחר טיפול עם Citalopram והיפריקום

(במקרים בהם דיכאון מלווה מחלה נוירולוגית). האבחון המוקדם והטיפול בדיכאון קל ובינוני הם קריטיים. חשוב להתחיל בטיפול בהקדם כדי למנוע החמרה בעוצמת הדיכאון. מומלץ להעביר לטיפול של פסיכיאטרים את המקרים של דיכאון קשה.

טיפול תרופתיים קיימים

כל התרופות נוגדות הדיכאון מבוססות על הגברה של הולכת מונואמינים במוח (סרטונין, נוראדרלין ודופאמין). התרופות הנפוצות הן אלו המעכבות קליטה חוזרת של סרטונין ונוראדרלין בסינפסה. תרופות אלו הוכחו כיעילות ובטוחות לטיפול בדיכאון, אולם בחלק מהחולים הן גורמות לתופעות לוואי במערכת העיכול (בחילה והקאה), להשמנה, להפרעות שינה ולהפרעות בתפקוד המיני. תופעות לוואי אלו עלולות להפחית את היענות החולים לטיפול.

צמח ההיפריקום

צמח ההיפריקום מוכר כצמח מרפא עוד מתקופת היפוקרטס ביוון הקדומה (בשנת 400 לפני הספירה) והוא משמש כנוגד דיכאון מזה 500 שנה. כיום מוצרי צמח ההיפריקום, המופקים על ידי מיצוי הצמח, משווקים הן כתוספי מזון והן כתרופות. ההבדל העיקרי בין השניים הוא שתרופות מיוצרות בתנאי סטנדרטיזציה גבוהים, המבטיחים איכות גבוהה וכן שקיימות עדויות מוכחות ליעילותן ובטיחותן של התרופות בטיפול במחלה. תרופות המופקות מצמח ההיפריקום מאושרות לטיפול בדיכאון על ידי רשויות הבריאות השונות בעולם, כולל באירופה. הפרמקופיאה הגרמנית מכירה בתרופות המופקות מצמח ההיפריקום כטיפול יעיל ובטוח בדיכאון קל ובינוני.

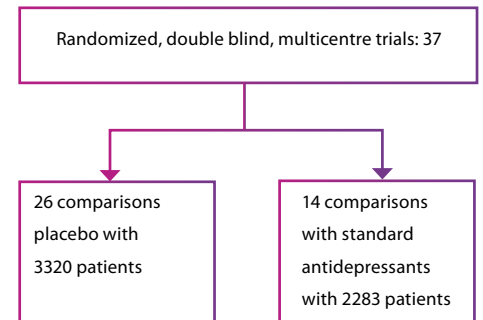
מנגנון פעולה

בשונה מ-SSRIs וטריציקליים, תמצית ההיפריקום מכילה מספר מרכיבים, שבאופן סינרגטי פועלים על אזור המטרה. מנגנון הפעולה השלם של מיצוי צמח ההיפריקום עדיין נחקר ונמצאו עדויות לכך שמרכיבי הצמח (ובניהם היפריצין, היפרפורין, פלבונואידים) משפיעים במשולב על פעילות מספר מסלולים עצביים שונים המוליכים סרטונין, נוראפינפרין, דופאמין, גאבא וגלוטמט (Butterweck V, 2003).

יעילות קלינית

בעשור האחרון הוכחה יעילות צמח ההיפריקום (St. John's wort) בטיפול בדיכאון קל עד בינוני במחקרים קליניים מבוקרים, כפולי סמיות ורב מרכזיים התומכים בעדויות אלו. משנת 1998 ועד היום נערכו מחקרים קליניים מבוקרים בקרב כ-6,000 נבדקים הסובלים מדיכאון בעוצמות שונות (דיכאון קל, בינוני וקשה), אשר השוו את היעילות והבטיחות של

ההיפריקום מול תרופות סינתטיות טריציקליות (כגון Imipramine, Amitriptyline) ומול SSRIs (Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Citalopram) בחודש דצמבר 2005 פורסמה מטה-אנליזה ב-British Journal of Psychiatry, אשר בחנה 37 מחקרים מבוקרים, כפולי סמיות, רב מרכזיים ואקראיים שנערכו עם תמציות שונות של צמח ההיפריקום. מתוכם, 26 מחקרים בהם השתתפו 3,320 חולים, היו מחקרים שהשוו יעילות ובטיחות תמציות ההיפריקום לפלצבו, ו-14 מחקרים בהם השתתפו 2,283 חולים, בדקו יעילות ובטיחות ההיפריקום בהשוואה לנוגדי דיכאון סטנדרטיים. מסקנות החוקרים במטה-אנליזה זו היו שבטיפול בדיכאון קל עד בינוני, תמציות צמח ההיפריקום יעילות יותר מפלצבו ויעילותן שווה לזו של נוגדי דיכאון אחרים. עוד עלה מסקירה זו שעדיין אין מספיק עדויות ליעילות תמציות ההיפריקום בטיפול בדיכאון קשה (Linde K, 2005). לאחר פרסום המטה-אנליזה, פורסמו עוד שני מחקרים חשובים על יעילות תמציות



ההיפריקום. הראשון בהם התפרסם בכתב העת Pharmacopsychiatry בשנת 2006. מחקר זה השווה יעילות ובטיחות של תמצית ההיפריקום ל-Citalopram ולפלצבו. נבדקו 388 מטופלים הסובלים מדיכאון בינוני (HAM-D 20-24). במחקר נמצא כי שני הטיפולים הפחיתו את עוצמת הדיכאון במידה דומה. לאחר שישה שבועות, ההיפריקום הפחית את עוצמת הדיכאון בדרגה דומה לזו של ה-Citalopram ובאופן משמעותי בהשוואה לפלצבו ($p < 0.0001$) (ראה גרף מס' 1). כמו כן, אחוז התגובה של שני הטיפולים היה דומה וגבוה יותר באופן משמעותי בהשוואה לפלצבו ($p = 0.009$) (גרף מס' 2) (Gastpar M, 2006).

המחקר החשוב השני שהתפרסם לאחרונה היה מחקר ארוך טווח שנערך במשך 24 שבועות. במחקר

זה נבדקו 200 מטופלים הסובלים מדיכאון בינוני (HAM-D 20-24). המחקר השווה את היעילות של תמצית צמח ההיפריקום ל-Sertraline. בדומה למחקרים הקודמים, ההיפריקום נמצא יעיל כמו ה-Sertraline, עם שיעור תגובה דומה. יתר על כן, אחוז ההתלקחות של הדיכאון היה דומה בשני הטיפולים (Gastpar M, 2005).

בטיחות

במחקרים שנסקרו לעיל הסיקו החוקרים כי להיפריקום פחות תופעות לוואי בהשוואה לנוגדי דיכאון אחרים והוא בעל פרופיל בטיחות טוב יותר. לדוגמה, ניתן לראות כי במחקר שהשווה את תמצית ההיפריקום ל-Citalopram, מספר תופעות הלוואי שנצפו בקבוצת ההיפריקום היה נמוך בהשוואה לאלו שנצפו בקבוצת ה-Citalopram (גרף מספר 3) (Gastpar M, 2006).

ככלל, המחקרים מצביעים על שיעור תופעות לוואי נמוך עם ההיפריקום. רוב תופעות הלוואי הן קלות ולרוב חולפות. תופעות הלוואי השכיחות הן הפרעות במערכת העיכול (בעיקר כאבי בטן), יובש בפה ואדמומיות בעור. תופעות הלוואי הנדירות יותר הן חולשה, סחרחורת, הזעה ואי שקט. ההיפריקום עלול לגרום בשכיחות נמוכה לרגישות העור לשמש (Photosensitivity) במיוחד בקרב אנשים רגישים לאור או כאלה שסבלו בעבר מתופעת פוטוסנסיטיביות. תופעה זו היא הפיכה בעת הפסקת נטילת התכשיר.

בניגוד לנוגדי דיכאון סינתטיים, תכשירי ההיפריקום אינם מאופיינים בפגיעה בתפקוד המיני או בהשמנה. כמו כן, לא נמצאו עדויות להיפונתרמיה, לתופעות לוואי אנטי כולירגיות כגון עצירת שתן, עצירות ובלבול, ולפגיעה בתפקודים הקוגניטיביים, תופעות העלולות להיות משמעותיות באוכלוסיית הקשישים.

תגובות בין-תרופתיות

פרסומים רבים טוענים לריבוי תגובות בין-תרופתיות עם צמח ההיפריקום. עם זאת, פרסומים אלה מתייחסים למיצויי ההיפריקום המכילים ריכוז גבוה של המרכיב היפרפורין. לאחרונה נמצא שהמרכיב היפרפורין הינו האחראי העיקרי לתגובות בין-תרופתיות בתמציות צמח ההיפריקום. מרכיב זה משפיע את האנזים CYP3A4, ולפיכך שילובו עם תרופות המתפרקות על ידי אנזים זה גורם לירידה בריכוז תרופות אלו בדם. יש לציין כי שימוש בתמציות ההיפריקום עם ריכוזים גבוהים של היפרפורין יכול להוריד ריכוז

בפלזמה של גלולות למניעת הריון. במספר מקרים בודדים היו גם הפרעות בתפקודי כבד.

חשוב לציין, כי בתרופה שאושרה בישראל על ידי משרד הבריאות, תמצית ההיפריקום Ze 117 (שם מסחרי "רמוטיב"), קיים ריכוז נמוך ביותר של מרכיב זה (פחות מ-0.5 אחוז) יחסית למיצויים אחרים. על כן, לתרופה זו קיים סיכוי נמוך יותר לתגובות בין-תרופתיות בהשוואה למוצרי ההיפריקום אחרים המשווקים בעולם. לראיה, אין עדויות ליחסי גומלין בין רמוטיב לבין דיגוקסין וגלולות למניעת הריון. אמנם לא מומלץ לשלב ההיפריקום עם תרופות המעלות את רמות הסרוטונין (כגון SSRIs, SNRIs), מחשש לתסמונת סרוטונין.

בישראל מאושרת תמצית ההיפריקום אחת, Ze 117, כתרופת מרשם, תחת השם "רמוטיב" (Remotiv). ההתוויה המאושרת היא לטיפול בדיכאון קל עד בינוני הכולל סימפטומים כגון מצב רוח ירוד, חרדה, מתח והפרעות שינה. רמוטיב נבדקה במספר מחקרים קליניים מבוקרים ונייחנה לכ-1,700 חולים עם דיכאון קל עד בינוני. תרופות ההשוואה היו (Fluoxetine Schrader E, 2000) וה-Imipramine (Woelk H, 2000). המחקרים מצביעים על כך שרמוטיב שווה ביעילותה ל-Fluoxetine (פרוזאק) ולנוגד הדיכאון הטריציקלי Imipramine (טופריל, פרימוניל). יתר על כן, לתרופה פחות תופעות לוואי בהשוואה לנוגדי דיכאון אלו.

לסיכום: תרופות המכילות תמצית ההיפריקום מהוות אופציה טיפולית נוספת יעילה ובטוחה בטיפול בדיכאון קל עד בינוני. מחקרים קליניים מבוקרים רבים מצביעים על יעילותו ובטיחותו של התכשיר בטיפול בדיכאון קל עד בינוני. היות ומטופלים רבים הסובלים ממחלות גופניות, וביניהן מחלות נוירולוגיות, סובלים לעתים מדיכאון, מן הראוי לשקול מתן ההיפריקום למטופלים אלה, בעיקר במטופלים שסובלים מתופעות לוואי של נוגדי דיכאון אחרים או חולים הנמנעים מליטול תרופות אלו אמנם יש לזכור כי בשלב זה לא נבדקה יעילות התרופה באופן ספציפי בחולים נוירולוגיים, ולכן קיימת אפשרות, אם כי נמוכה, של תגובות ספציפיות.

פרופ' אבי יצמן, פסיכיאטר, מנהל יחידת המחקר, המרכז לבריאות הנפש גהה, ומנהל המרכז למחקר רפואי ע"ש פלסנשטיין, אוניברסיטת תל אביב