

A Publication of The **MEDICAL** Group

MEDICAL

נובמבר-דצמבר 2008

מגזין הרופאים בישראל, גיליון מס' 21

אלפי כתבות באתר הרופאים הנרחב ביותר בישראל TheMEDICAL.co.il

הפקולטה הצבאית החדשה

ראיון עם קצין רפואה ראשי

08

מחלת גנטיות

תמונת מצב - אבחון וטיפול

40

חצבת

סיפור ישן במהדורה חדשה

54

סרטן הערמונית

מבט מארבעה כיוונים

72

פוקוס אוסטיאופורוזיס



טור ראשון

לסרטן הערמונית. פרופ' מצקין כותב על בדיקת ה-PSA, פרופ' פניג על ההקרנות כשיטה טיפולית, ד"ר יוסיפוביץ כותב על מעקב אחרי חולים פוטנציאליים ועל הזמן האופטימלי להתערבות אקטיבית, ופרופ' קדר מציג את הגישה הניתוחית בטיפול בסרטן הערמונית.

החצבת חזרה לפני מספר חודשים לתודעה. ד"ר גוטסמן מנתח את ה"סיפור החדש" ומה שנמצא מאחוריו. ד"ר מאיה עידית ופרופ' מרדכי שוחט סוקרים את מגוון המחלות שמקורן גנטי, מצביעים על אפשרויות הטיפול ומגיעים למסקנה שהעיקר עוד לפנינו. ד"ר קנת מציגה את ההמופיליה, מחלה עם עבר היסטורי וספרותי ומציאות רפואית ברת טיפול. ד"ר שוסהיים מציג את הבעייתיות בטיפול תרופתי בחולי סכיזופרניה כשהוא מעלה לדין את השאלה הרפואית והכלכלית שעיקרה, האם דור התרופות האנטי דכאניות החדש הוא אכן טוב יותר באופן גורף. פרופ' בן דב מציג לחולי הריאות תקוות מחודשות בדמות תהליך רפואי של שיקום ריאות, לצד מחלות ריאות נדירות יחסית שגם לגביהן מסתמנת תקווה מחודשת.

חובה נעימה היא להודות לפרופ' איש שלום שערכה עבורנו את "פוקוס אוסטיאופורוזיס".

לפני זמן קצר התבררנו על הזוכים בפרס נובל לרפואה לשנת 2008. החוקרים הצרפתים פרנסואה בארה סינודאסי ולוק מונטאניה, מגלי נגיף ה-HIV, והחוקר הגרמני הראלד זור-האוסן, מגלה נגיף ה-HPV הגורם לסרטן צוואר הרחם, זכו לקבל את פרס נובל לרפואה לשנת 2008.

כידוע, גילוי נגיף ה-HIV בשנת 1991 הביא לפריצת דרך במחלה זו. עד לאותה תקופה נרשמו 58 מיליון איש שנפגעו מהמחלה ומהם נפטרו 25 מיליון. גילוי הנגיף היה הצעד הראשון והחשוב בדרך למציאת מרפא למחלה וכפועל יוצא מכך פותחו תרופות הקוקטייל המאפשרות לחולי האיידס להמשיך בשגרת חייהם. המאבק בנגיף האיידס עדיין לא הסתיים אך עצם העובדה כי הצעד הראשון נעשה נותן תקווה משמעותית לחולים במחלה האיידס.

פרופ' זור-האוסן, האיש שזיזה את הקשר בין נגיף הפפילומה וסרטן צוואר הרחם, תרם תרומה חשובה במיוחד למלחמה בסרטן הרחם, הגורם לכחמישה אחוזים מכלל מקרי הסרטן ברחבי העולם. הקישור בין נגיף הפפילומה הביא לתובנות חדשות בטיפול בסרטן הרחם, שעיקרן חיסון נשים צעירות.

בגיליון הנוכחי מוצגים בפניכם ארבעה מאמרים המתייחסים מזוויות שונות

שלכם, שמעון ביגלמן

bigelman@netvision.net.il

עורך: שמעון ביגלמן **עורך מדעי:** פרופ' מנחם פיינור **ערכונים:** רינת אלוני **עורכת לשונית:** אסתר קטן **עיצוב גרפי ואיורים:** רונן סאס **תמונות שער:** ASAP Creative **משתתפים:** פרופ' צופיה איש-שלום, ד"ר רם אלמורי, פרופ' יששכר בן-דב, אברהם בן נר, ד"ר חגית בריס, ד"ר גיורא גוטסמן, ד"ר עפרה גולן, ע"ד, פרופ' חנא ג. גרוזי, ד"ר גל דובנמ-ר, פרופ' מיכאל יונגרטן, ד"ר שלמה חייק, ד"ר חמו יורם, סם חמים, ד"ר אורן טומקין, ד"ר עופר יוספוביץ, יוספה כחל, ד"ר עידית מאיה, ד"ר יואב מינין, פרופ' חיים מצקין, יותם משל, פרופ' בענו פורטר, פרופ' אייל פניג, ד"ר נעמה קונסטנטיני, ד"ר דניאל קדר, ד"ר גילי קנת, פרופ' מרדכי שוחט, ד"ר גיא שוסהיים, ד"ר פליציה שטון

מו"ל: פורום מדיה בע"מ **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רינת בואנו **מנהלת הפקה:** מגי ליצ' **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מחלקת כנסים:** יעל קורח, תמר בקר **מערכת:** פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל.** 03-7650500 **פקס.** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534 **דוא"ל:** info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות **לפורום מדיה בע"מ** אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, התמונות והדעות הכלולים במגוין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא. בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

כלל כתובת לפקס: 03-6493667 **ט.ל.ח.**

כתבות

ראיון

הפקולטה הצבאית לרפואה. ראיון עם הקרפ"ר תא"ל ד"ר נחמן אש | שמעון ביגלמן **008**

מדיניות

בדרך להפרטה | יותם משל **016**

משפט

שוק חוות הדעת | אברהם בן נגר **020**

אתיקה

המשולש האתי: קופה, רופאים, חולים | פרופ' בועז פורטר, ד"ר עפרה גולן, עו"ד **021**

מתעדכנים

מחלות ריאה

חידושים ותובנות עדכניות במחלות ריאות | פרופ' יששכר בן-דב **024**

פסיכיאטריה

סקיזופרניה והשמנה | ד"ר גיא שוסהיים **032**

מחלות גנטיות

הטיפול במחלות הגנטיות | ד"ר עידית מאיה, ד"ר חגית בריס, פרופ' מרדכי שוחט **040**

המופיליה

מחלה עם תקווה | ד"ר גילי קנת **048**

חצבת

יבוא גלובלי והפצה על ידי אוכלוסיות לא מחוסנות | ד"ר גיורא גוטסמן **054**

עניים

יש כאלה שרוצים לדמוע. עין יבשה | פרופ' חנא ג. גרזוזי, ד"ר אורן טומקינס **058**

אורתופדיה

מעבדת הליכה | ד"ר חמו יורם, ד"ר חייק שלמה, סם חמיס **062**

כירורגיה

NOTES או Single port surgery | ד"ר רם אלעזרי, ד"ר יואב מינץ **067**

רפואת משפחה

בגוף ובנפש | פרופ' מיכאל וינגרטן **070**

רב תחומי סרטן הערמונית

מניעה

בדיקת PSA | פרופ' חיים מצקין **072**

מעקב

לטפל מיד או לחכות | ד"ר עופר יוספוביץ' **076**

טיפול קרינתי

קרינה חיצונית בסרטן הערמונית | פרופ' אייל פניג **081**

ניתוח

כריתה רדיקלית של הערמונית לסרטן ערמונית ממוקם | ד"ר דניאל קדר **082**

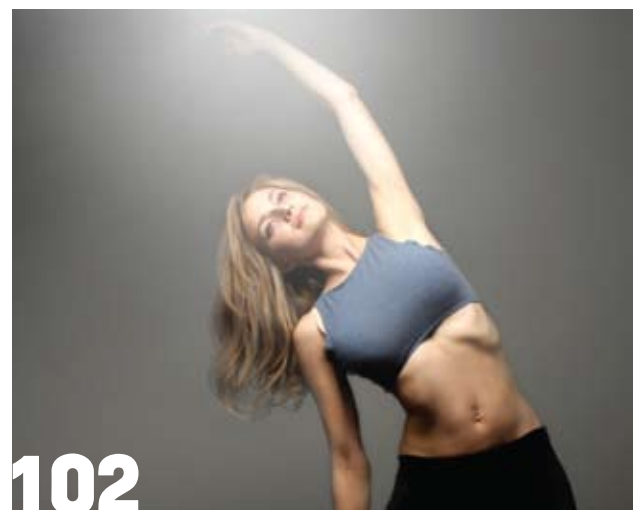
פוקוס אוסטיאופורוזיס

אוסטיאופורוזיס כתוצאה מטיפול בגלוקוקורטיקואידים | פרופ' צופיה איש-שלום **088**

השפעת התזונה על בריאות העצם במעגל החיים | יוספה כחל, ד"ר פליציה שטרן **096**

עצם חזקה. חשיבות הפעילות הגופנית באוסטיאופורוזיס | ד"ר גל דובנוב-רז, **102**

ד"ר נעמה קונסטנטיני



תגובה למאמר
"בין מרכז לפריפריה"
 (גיליון 20)

בישראל של מרגם גדול של תושבי ישראל מעל גיל 18². בבדיקת נתוני הנגב לעומת יתר חלקי הארץ נמצא כי במחוז הנגב יש הרגלי אכילה גרועים יותר, שיעור השמנה בנבטים ונשים גדולה מהשיעור הארצי, שיעור המעשנים מעל גיל 18 גבוה יותר, כמות הסיגריות הנצרכות ליום גבוהה יותר והפעילות האירובית פחותה.

נכון הוא ששירותי הבריאות בנגב סובלים מפערים לרעה ויש צורך להוסיף כוח אדם ושירותים, אך זה לא יפתור את בעיות הבריאות כל עוד לא תהיה התייחסות למצב הסוציאקונומי מחד ולגורמי הסיכון ההתנהגותיים מאידך. תוספת כוח אדם וחיוק בתי החולים, שעלותם רבה, לא יפתור במידה משמעותית את בעיית התמותה מסרטן ריאות למשל, או ממחלות לב וכלי דם הקשורות בעישון, תזונה לקויה, בחוסר פעילות גופנית ועוד לעומת זאת, הורדת שיעור המעשנים, שיפור הרגלי האכילה, הגברת הפעילות הגופנית והגברת היענות להמלצות הרופא, כן יורידו את שיעורי התחלואה והתמותה, כפי שהוכח במחקרי התערבות בעולם. הנתונים הנ"ל מוכיחים אפוא כי קיים צורך מידי בפעולות קידום וחינוך בריאות למניעת הגורמים למחלות הרציניות הקיימות בנגב, פעולות שעלותן טננה יחסית. אך חשיבותו גדולה.

ד"ר דב תמיר

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. ד"ר דב תמיר, דורון פולאצ'ק: מצב הבריאות בנגב - דו"ח פורום הבריאות בנגב - 2003, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון.

2. המחלקה לחינוך וקידום בריאות והמרכז הלאומי לבקרת מחלות: ידע, עמדות והתנהגות בריאותית בישראל 2000-2002, משרד הבריאות, 2003.

אבקש להגיב, להעיר ולהאיר מספר דברים על מאמרו של פרופ' רב צ'רניחובסקי וחוץ ישראלי בנושא פערי הבריאות בין מרכז ופריפריה, בגיליון מספר 20 של "מדיקל".

נושא פעירי הבריאות לרעת מחוז הנגב (והצפון) הוא נושא בעל חשיבות רבה והוא נדון ופורסם לראשונה בפרוטוקול עוד בשנת 2003 על ידי ד"ר דב תמיר ודודון פולאצ'ק במסגרת פורום בריאות הנגב.¹ עבודה זו לא צוטטה למרות שהועברה לידיעתו של פרופ' צ'רניחובסקי, שהוסיף נתונים מעודכנים.

בבתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, שפורסמו בתחילת שנות ה-2000, לא נמצא פער לרעת הנגב בתמותה הכללית, זאת משום שלא בוצע ניתוח סטטיסטי לפי גיל. במחוז הנגב, אחוז האוכלוסיה הצעירה גבוה יחסית לעומת המרכז, לכן ביצענו (ראשונים) ניתוח זה ונמצא פער לרעת הנגב בתמותה הכללית, זאת עם או בלי התייחסות לאוכלוסיית הברזאים. אולם, נמצאו גם נתונים מעניינים נוספים בניתוח לפי גיל: תוחלת החיים בנגב הייתה הנמוכה בארץ ובניתוח לפי מחלות נמצאו פערי בריאות לרעת הנגב בתמותה ממחלות כלי הדם במוח, מיתר לחץ דם, ממחלות כבד כרוניות, מסרטן ריאות, סרטן קיבה, סרטן המעי הגס וכן מתאונות דרכים. גם הקשר בין המצב הסוציאקונומי ומצב הבריאות בנגב הוצג בפרוטרוט באותו פרסום.

אולם, מכתבי זה בא בעיקר כדי להציג נתונים נוספים, שחשיבותם רבה לכריאות הציבור ולקובעי מדיניות. ברקנו גם את גורמי הסיכון למחלות שתרומתן לתמותה רבה, וזאת מתוך נתוני משרד הבריאות והמרכז הישראלי לבקרת מחלות שערכו סקר ארצי על ידע. עמדות והתנהגות בריאותית

תגובה לתגובה

אנו מודעים לעבודתם החלוצית של ד"ר תמיר ומר פולאצ'ק, אשר התבססה על נתונים בני כמעט עשור, אשר בזמנו היו חלקיים.

בכוחת הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה ומשרד הבריאות, עומדות לרשותנו כיום מערכות נתונים שלמות יותר ועליהן אנו מתבססים. גם כותבי המאמר מסכימים שהנתונים העומדים לרשותנו כיום מצביעים על פערים בין הדרוש והמרכזי.

חזן ישראל ודב צ'רניחובסקי



הפקולטה הצבאית לרפואה

תא"ל ד"ר נחמן אש, קצין רפואה ראשי, רוצה להקים פקולטה צבאית לרפואה. הוא לא מכחיש את השגיאות שנעשו, מודה בהן ומבטיח לשפר. ראיון אופטימי עם קצין שלא מתבייש להודות בטעויות

שמעון ביגלמן
צילום: אריאל ואן סטראטן

המשרד של תא"ל ד"ר נחמן אש, קצין רפואה ראשי, נמצא בביתן קטן המזכיר מעברה של שנות ה-50, עלוב מבחוץ וצנוע מבפנים. הרושם הזה לא משתנה גם כשנכנסים לתוך הביתן המרוצף במרצפות שידעו ימים טובים יותר ולבסוף מגיעים אל המשרד שהוא לא יותר מחדר אחד גדול שבמרכזו שולחן עבודה מרווח עם שני מסכי מחשב. הפשטות הזאת משרתת אמת ובעיקר אם משווים את המשרד הצנוע הזה למשרדים של דמויות המנהלות מערכות בריאות בסדר גודל דומה. במהלך הראיון הארוך שניהלנו, נראה תא"ל אש נינוח. הוא מודה בטעויות מערכתיות שנעשו בעבר, כמו השימוש בחיילי צה"ל לניסוי באנתרקס, אך מקפיד על הכרזה גורפת כי הלקחים נלמדו ובמקביל מסרב בעקשנות, מטעמים השמורים עימו, להסגיר שם של תרופה שצה"ל עורך בה ניסוי כיום. לבסוף הוא מספר במאור פנים על תכנית ה"בייבי" של חיל הרפואה: הקמת הפקולטה הצה"לית לרפואה. בעוד חודש, הוא אומר, ייצא

המכרז הצה"לי לאור ויקבע איזו פקולטה לרפואה תפתח כיתה של צה"ל ללימוד רפואה. מדי שנה יתקבלו לפקולטה כ-50 צעירים ללימודי רפואה שתדגיש, בין השאר, נושאים ברפואה הצבאית. זה מה שיאפשר לנו, טוען תא"ל אש, להיחלץ מצוואר הבקבוק הנוכחי, שמשמעותו המיידית היא מחסור ברופאים בכל הדרגים.

תא"ל אש, בן 43 ואב לשלושה ילדים, סיים את לימודי הרפואה באוניברסיטת תל אביב ובמהלך שירותו הצבאי סיים תואר שני במידע רפואי באוניברסיטת הרווארד ותואר נוסף באוניברסיטת חיפה במדעי המדינה. הקריירה של תא"ל אש היא קרבית. הוא שימש כקצין הרפואה של סיירת מטכ"ל, כקצין הרפואה הראשי של אוגדת אזור יהודה ושומרון, כראש ענף הרפואה במפקדת קצין רפואה ראשי, כמפקד הרפואה של פיקוד הדרום וכסגן קצין רפואה ראשי, עד שהגיע לראש הפירמידה הצה"לית כשהתמנה בחודש אוגוסט 2007 לקצין רפואה ראשי.

אין מספיק רופאים

איזו מין רפואה יש בצה"ל? האם הטיפול הרפואי יורד לרמת הפרט?

אש: "כשמתסכלים מגבוה, אומרים כי לצבא אין בעיה אמיתית כי בסופו של דבר אנחנו מתעסקים עם אוכלוסיה צעירה ובריאה. בצבא יש רפואה צבאית, אני מאמין שזה תחום ייחודי ברפואה שיש לו בסיס מדעי אקדמי. אני חושב שהחייל שמתגייס ליחידת שדה זקוק לרפואה שמבינה בתחום, לרפואה שיש לה קשר לרפואת ספורט, לרפואה תעסוקתית, לרפואת מתבגרים וכמובן שיש בה התייחסות משמעותית לרפואת משפחה. אנחנו כמערכת מחויבים לדרת לעומק עד לפרטים הקטנים ביותר".

בוא נתאר מצב היפותטי: אצל חייל קרבי בריא מתגלית מחלה במהלך השירות. האם החייל מקבל את כל הטיפול – תרופות, תזונה הולמת וכו'?

"החייל מקבל הכל".

לא מדויק. חיילים המשרתים ביחידת שדה, שזקוקים לתזונה מיוחדת במסגרת מחלתם, לא מקבלים זאת.

פרקטית לשפר את רפואת השרדה שכיום היא אינה טובה מספיק".

מהם הלקחים שהסקתם מהמלחמה האחרונה?
 "באופן עקרוני, הבעיות שהיו במלחמה היו קשורות לשיטת הלחימה. לא הקפידו, למשל, על פתיחת צידים, מה שהקשה על פינוי לאחר של פצועים. אבל בסך הכל הטיפול הרפואי שניתן בשטח היה טוב מאוד".

יש טענות כי היה מחסור בצידור רפואי ובתרופות.
 "זה נכון. נכנסנו למלחמה במצב קשה. היו שנתיים שחיל הרפואה לא קיבל תקציב לריענון ציוד ותרופות. בתחילת 2006 היה ריענון מסוים אבל לא מספק. מרגע תחילת המלחמה עסקנו בדחיפת הציוד החדש. אני רוצה להדגיש כי הצוותים הרפואיים שיצאו למלחמה צוידו בצידור תקני ומרוענן".

מהו המצב היום?
 "היום המצב טוב".

הסברה ומניעה

יש חיילים המגיעים לצבא ומתוך עיקרון אינם מוכנים להתחסן. כיצד הצבא מתמודד עם בעיות מסוג זה? האם אתם מחייבים את כל החיילים להתחסן?

"אנחנו לא מכריחים אנשים להתחסן אבל עושים את כל מה שאפשר כדי לשכנע אותם להתחסן. בגיוס יש בודדים כאלה אבל זה לא משפיע על כלל האוכלוסיה כי יש חיסון עדר. אבל בכל הנוגע לשפעת למשל, יש לנו בעיות כי אחוזי החיסון הולכים ויורדים".

ומה עם אנשי קבע.

"יש עלייה במספר המתחסנים נגד שפעת אבל, כאמור, אנחנו לא מחייבים".

מה בנוגע לרפואה מונעת בצה"ל?

"אנחנו מתעסקים בזה יותר מבעבר אבל זאת עדיין נקודה מערכתית חלשה. אנחנו מחזקים את מערך הרפואה התעסוקתית כי מצאנו שזאת נקודה שלא ניתנה לה בעבר תשומת לב מספקת. בתחום התזונה השקענו הרבה. יש לנו שני תזונאים העוסקים בשיפור הנושא. היום, מגוון המזון הוא גדול יותר. חלק מהשינוי מזה בא לידי ביטוי בהפרטת המזון לחיילים עורפיים. במערכת זו פועלת תזונאית הצמודה למטבח ולמטבחיים ולמטבחיים התפריטים השונים. במקביל, יש גם שיפור במגוון ובחיריות המזון לחייל הקרבי. עם זאת, עדיין יש לאן ללכת, אנחנו נמצאים רחוק מהמטרה אבל עוד יותר רחוק מנקודת ההתחלה לפני עשר שנים".

האם אפשר לראות זאת דרך הפריזמה של מגפת ההשגמה הפרושה בקרב אנשי הקבע?

"ראשית, אני שמח לקבוע כי איש הקבע רזה יחסית למקבילו באוכלוסיה הכללית באותה שכבת גיל. אנחנו עוסקים בהסברה ומשתפים פעולה עם המחלקה לכושר קרבי שנתנה דחיפה לנושא. יש פרויקט שנקרא 'בסיס בריא' הפועל ב-25 בסיסים, שלקח על עצמו לגרום לשיפור בנושא בתחומים



"נכנסנו למלחמה במצב קשה. היו שנתיים שחיל הרפואה לא קיבל תקציב לריענון ציוד ותרופות. בתחילת 2006 היה ריענון מסוים אבל לא מספק"

הפרטה או ייעול

בשנים האחרונות עובדת החברה הישראלית תהליכים של הפרטה. מערכת החינוך הממלכתית נגסת והורים נאלצים לשלם יותר ויותר עבור בתי הספר. כך גם מערכת הבריאות הכללית שמעבירה חלק גדול יותר ומנטל התשלום לכתפי האזרח. לאחרונה התבשרנו כי גם מערכת הבריאות הצה"לית עוברת שינוי וצה"ל מפרט חלק ממערכת הבריאות העורפית. לא עוד רופא צבאי בקצין העיר ייתן שירות אלא רופא במרפאה פרטית זו או אחרת.

מה עומד מאחורי השינוי?

"להערכתי", אומר תא"ל אש, "אנחנו לא מפרטים את הרפואה הצבאית. אנחנו עורכים שינויים מסוימים. אנחנו בוודאי לא מפרטים את רפואת השרדה או את הרפואה בבסיסי הטירונים וכו'. הרפואה הצבאית הקלאסית תמשיך להינתן על ידי רופאים צבאיים אבל יש שירותים שאפשר לתת אותם בצורה אחרת. בכל הנוגע לטיפול הרפואי בעורף, אין סיבה להיצמד לפרומט הקיים ואפשר לשנות מתוך כוונה לייעול".

בעבר, הצבא אסר על פנייה לרופאים פרטיים. היום הדבר אפשרי.

"צריך לדייק: היום אפשר לפנות לרופא פרטי לקבלת ייעוץ אך לא לקבלת טיפול. אנחנו רוצים שקופות החולים יוכלו לקבל חיילים אבל אין עדיין הסדר כזה. אני בהחלט בעד זה שהצבא יקנה שירותים רפואיים בעורף כי זה מפנה לי תקנים ותקציבים, ולא מתוך עיקרון של הפרטה אלא מתוך כוונה

"אנחנו מתמודדים עם בעיות כאלו באמצעות הורדת פרופיל והעברה ליחידה מתאימה. השאיפה היא לתת לכל חייל וחייל את התזונה המתאימה בדיוק כמו שלצמחונים אנחנו מספקים את התזונה המתאימה".

באזרחות, לכל אדם יש רופא משפחה. מיהו איש הקשר של החייל?

"לכל חייל יש רופא מטפל".

אבל אין מספיק רופאים.

"זה נכון וזה באמת משליך על רמת הרפואה שאנחנו נתנים בהיבטיה השונים".

מה עושים כדי לגייס יותר רופאים?

"חסרים לנו רופאים כי צעירים לא הלכו לעתודה האקדמית. היו שנים טובות יותר ושנים טובות פחות, אבל ככלל העובדה הזאת מקרינה כיום על מצבת הרופאים בצה"ל, שלא לדבר על כך שהרופאים הצבאים נזקקים להכשרה ספציפית. בסוף שנות ה-90 הגיעו לשורות הצבא רק שליש ממספר הרופאים שהיה נחוץ. הפתרון שנמצא היה עידוד כלכלי של צעירים ללכת וללמוד בעתודה והתוצאה הייתה עלייה במספר הרופאים. משנת 2002 הגיעו יותר צעירים שמילאו פחות או יותר את המכסה הצפויה, ומשנת 2010, הצפי הוא שיהיו רופאים במספר הרצוי. אבל בשלוש השנים האחרונות מסתמנת שוב ירידה במספר העתודאים, מה שיגרום כמובן למחסור בעתיד".

מדוע זה קורה?

"זה נובע מכך שהתחרות על מקום בפקולטה לרפואה הולכת וגוברת וצעירים אחרי צבא יכולים לשפר את מצבם באמצעות תיקון הבגרויות ואילו הצעירים אחרי תיכון לא יכולים. הפתרון שמצאנו הוא הקמת פקולטה צבאית לרפואה. אנחנו יוצאים למכרז כבר בסוף החודש ומתחילת שנת הלימודים הבאה, המערכת תתחיל לפעול. אוניברסיטת בן גוריון והאוניברסיטה העברית מגלות עניין רב בנושא. היתרון המוסף של תכנית זו הוא שמערכת הלימוד תכלול תכנים של רפואת צבאית כגון רפואת שטח, טראומה וכיו"ב".

אתה לא דואג מכך שמועמדים לא איכותיים יגיעו אליכם?

"אני רוצה שיהיה לתכנית זאת תג של מצוינות ועם זאת אני מודע לאפשרות של כניסה של אלמנטים פחות טובים. אני מאמין שיבואו לתכנית זאת משום שהביקוש קיים. יש מאות צעירים שרוצים להתקבל לעתודה אבל נפלים במבחני המיון האוניברסיטאיים. הפתרון לכך הוא מערכת. ראשית, הסינון האקדמי יעשה על ידי האוניברסיטאות. בנוסף, לכך, אנחנו נדרוש מהאוניברסיטה הממלכתית שבמהלך הלימודים הסטודנטים יידרשו לעשות גם תואר שני והמצטיינים יופנו למסלול של תואר שלישי".

מי יממן את הפקולטה?

"התקציב לכך יינתן בחלקו מתקציב הביטחון ובחלקו מתקציב הוות"ת".

שונים, החל מהשמנה וכלה בעישון".

מה לגבי עישון בקרב חיילים סדיר?

"זהו אתגר גדול מאוד ואנחנו לא ממש מתעסקים בזה, לא מספיק. בתיק הרפואי מחייבים את הרופאים לשאול את החייל הפונה אם הוא מעשן, אבל אני מודה שזה לא מספיק. הקושי הוא גדול והנתונים לא טובים. יש עלייה בעישון בקרב הבנות וירידה אצל הגברים. צעירים הם אוכלוסיה שקשה להשפיע עליה".

המעבר לעיר הבה"דים

הפרויקט הולגיסטי הגדול של צה"ל, בניית עיר הבה"דים, משך אליו אש רבה. הועלו טענות רבות כי זהו מהלך בלתי אחראי בכל הנוגע לבריאות החיילים שישרתו במקום, בשל הזיהום הסביבתי שמקורו באזור התעשייה רמת חובב. תא"ל אש היה שותף לדיון שנערך לפני כשנה בוועדת הפנים של הכנסת (20.11.07) ובמסגרתו הוא טען אז: "אנו אומרים אכן שלא ייכנס לשם חייל ולא אמור להיכנס חייל אם לא נוודא שאין פגיעה בבריאותו. חיל הרפואה היה מעורב בתהליך העבודה הזאת לאורך כל הדרך ולא אחת גם עצר את התהליך ועמד על כך שהדברים יתנהלו כסדרם".

י"ר הוועדה, ח"כ אופיר פינס-פז, הקשה: "אדוני הקרפ"ר, מה אתה יודע על הסיכון הנובע מרמת חובב? האם כל החומר חשוף בפניכם?".

תא"ל אש השיב: "כל החומר חשוף בפני, בוודאי. ביקרתי שם מספר פעמים. כל החומרים שהוזכרו כאן ואחרים מגיעים אלינו ואנחנו מתייעצים כמובן עם מיטב המומחים בנושא הזה... יש אבני דרך ברורות מאוד לטיפול בכל הנושאים, גם בשפכים על פי הסכם הגישור, גם בזיהום אוויר על פי הסכם ההבנות וגם בתקריות שאנחנו קוראים עליהן. יש דברים ברורים שאם יתקיימו, והם אמורים כולם להסתיים עד 2010, ניתן יהיה לאכלס את החיילים ב-2012".

היו"ר אופיר פינס-פז: "ואם לא, מה תעשה?". תא"ל אש: "אם לא, אצטרך לעמוד על רגלי האחוריות ולמנוע כניסת חיילים, זהו תפקידי. לכן, אנחנו עוקבים אחרי אבני הדרך האלו לכל אורך הדרך. אני מקווה שלא אצטרך להגיע לשנת 2010 ורק אז להגיד, 'לא עשיתם כלום', אלא שלכל אורך הדרך נוכל להגיד מה נעשה ומה לא נעשה. זה תפקידנו. הרמטכ"ל הנחה אותי בתפקיד הזה וכך נעשה".

האם המצב בעיר הבה"דים הוא קשה כפי שמתארים זאת מתנגדי הפרויקט?

"היה לי הרבה יותר קל אם היו מקימים את עיר הבה"דים במקום אחר, אבל אני חושב שמגיע לנו פרס ישראל על מה שאנחנו עושים בתחום. הכל נעשה בשיקול דעת רפואי המוביל את העשייה הזאת. אני לא יכול לשלוט בכל פרמטר ואמרתי כבר לנציג שר הביטחון, שאם בעוד 25 שנה יבוא



"הפתרון שמצאנו הוא הקמת פקולטה צבאית לרפואה. אנחנו יוצאים למכרז כבר בסוף החודש ומתחילת שנת הלימודים הבאה תפעל פקולטה צבאית לרפואה. אוניברסיטת בן גוריון והאוניברסיטה העברית מגלות עניין רב בנושא"

מישהו ויגיד כי הוא קיבל סרטן בגלל השירות באזור, אני לא יודע מה נאמר לו. אני יכול בהחלט לומר שאני שקט לפחות בכל הנוגע לתהליכים הרפואיים המנחים אותנו בפעולה הזאת. אני שקט כי התנאים הרפואיים בעיר הבה"דים הם בהחלט תקינים ומספקים גם לגבי השגרה וגם לגבי אירועים חריגים. אני בהחלט מאמין כי כל מה שיעשה עד שער הבה"דים תיפתח בשנת 2012 יביא את המקום להיות מקום תקני וללא חשש רפואי. כל מה שנעשה היום במקום יביא בסופו של דבר לידי שיפור דרמטי באזור וייתב גם את מצבה של באר שבע. בראייה לאומית, הפרויקט הזה הוא חשוב מאוד ויש לקוות שכל מה שסוכם שיעשה אכן יעשה. אני רק מפקד שלא יעשו כל הפעולות הנדרשות".

אם לא יעשו כל הפעולות הנדרשות, תתפטר מהתפקיד?

"זה מה שאצטרך לעשות".

מחקר רפואי

האם החיילים שמגיעים היום לצבא הם בריאים יותר מבעבר?

"אני יכול להגיד שהם יותר שמנים מבעבר. השמנה היא בעיה לאומית וחשוב לטפל בה. אנחנו אוכלים יותר מדי ובוודאי בכל הנוגע לאוכל מתוק ומשמין.

אני לא יכול להגיד אם החיילים היום פחות בריאים. דבר אחד ברור הוא שאנחנו מגייסים יותר חיילים ולכן נכנסים לצבא חיילים פחות בריאים".

אילו מחלות מגלים אצל המתגייסים?

"בעיקר יותר אסתמה".

יש הרבה חיילים שסובלים משברי מאמץ. מה אתם עושים בנדון?

"אני מסכים כי קיימת בעיה אבל חשוב לי לציין כי נעשות פעולות רבות בנושא. היום אנחנו עוקבים אחרי שברי מאמץ ברמת יחידה והיו מקרים שעצרו אימונים ביחידות כי מצאנו ליקויים בנושא. הנושא הזה נמצא בטיפול ברמה של מפקדים".

האם הרופא הגדודי יכול לעצור אימונים בגלל נושאים רפואיים?

"זה תלוי הרבה באישיות של המפקדים. יש מקרים שיש התמודדות בין הרופא והמג"ד ויש מקרים שבהם אני מגבה את הרופא. זכור לי מקרה שבו מג"ד הובא לדין בגלל תלונה של רופא".

זה מביא אותנו להקפדה על נהלים רפואיים. עד כמה שמירה על נהלים רפואיים שומרת על בריאות החיילים?

"יש שיפור רב בנושא. אני אביא לדוגמה את הגיבושים ליחידות מובחרות. בשנתיים האחרונות, פרופיל הבטיחות בתחום זה קפץ מדרגה ובכל תחום ותחום, החל ממועד הגיבוש וכלה בהכשרת המפקדים לנשא".

לפני כשנה הוגש נגד צה"ל בג"ץ בגין השימוש בחיילים, כנגד רצונם, בניסוי באנתרקס. מה קורה עכשיו, האם ממשיכים בניסויים האלה?

"הנושא נמצא עדיין בבדיקה של ועדה של הר"י. מה שנעשה נעשה בשיקול דעת מקצועי מאוד. זה לא היה ניסוי של הצבא אך הצבא ניהל את הניסוי וסיפק את החיילים. עיקר הטענה הייתה כלפי העובדה שנלקחו חיילים לניסוי".

הכרחתם חיילים.

"לא נכון. הסברנו לחיילים את העניין".

טוב, זאת לא ממש חוכמה, שכן לא פניתם לחיילי קבע אלא לחיילים צעירים ששיקול דעתם אינו מספק.

"בגדול, הטענה כלפינו היא מוצדקת אבל היום אנחנו נמצאים במקום אחר. אנחנו לא הולכים לטירונים יותר. אנחנו מסבירים את הנושא למועמדים ללא נוכחות המפקדים, כדי להוריד לחץ. אסור להבטיח חופשות או דברים דומים למועמדים. אנחנו לא משתפים את ההורים כי בסופו של דבר, החיילים הם בוגרים".

האם הצבא שותף היום בניסויים המחייבים את הסכמת ועדת הלסינקי?

"בהחלט. היום אנחנו בודקים בעיות פיזיולוגיות שונות, כמו למשל משק המים בגוף, מכות חום בעת פעילות צבאית אינטנסיבית. אם אני צריך להכניס תרופה חדשה נגד חומרי לחימה כימיים (חל"כ), אני חייב לערוך מחקר. היום אנחנו עושים

כנסים בישראל

החברה הישראלית לכירורגיה אונקולוגית
28 בנובמבר 2008, בית מטי, האגודה
למלחמה בסרטן
טיפול כירורגי לאחר טיפול נאודגונוטי עם
תגובה מלאה.
כרופא' אהוד קליין kleineh@clalit.org.il

**החברה הישראלית לכירורגיה של הקולון
והרקטום - הצגת מקרים בעייתיים לדיון**
14 לדצמבר 2008

קורס אורולוגיית ילדים
14-8 לדצמבר 2008, המרכז הרפואי
שערי צדק
טל': 02-6555560
bchertin@yahoo.com

**הכנס התלת-שנתי של האיגוד הישראלי
למילדות וגניקולוגיה**
12-11 לדצמבר 2008, אשקלון
אלישבע אבן-חן, טל': 052-5550551

**הפגישה המדעית התלת חודשית של
החברה הישראלית לאולטרסאונד במילדות
וגניקולוגיה**
הפגישה תשולב בכנס האיגוד הגניקולוגי
שייערך באשקלון
12 בדצמבר 2008, מרכז הכנסים באשקלון,
ד"ר י. שפירא, מרכז רפואי בני ציון
ishapiro@inter.net.il



**"אני חושב שמגיע לנו פרס ישראל על מה שאנחנו עושים בכל הנוגע למעבר
עיר הבה"דים לנגב. הכל נעשה בשיקול דעת רפואי המוביל את העשייה הזאת.
עם זאת, היה לי הרבה יותר קל אם היו מקימים את עיר הבה"דים במקום אחר.
אני בהחלט מאמין כי כל מה שיעשה עד שעיר הבה"דים תיפתח יביא את המקום
להיות מקום תקני וללא חשש רפואי. אני רק מפתח שלא יעשו כל הפעולות
הנדרשות"**

פסאלית, שממנה כולם רוצים להימנע".
**נשמע נכון, אבל האמת היא שבמקרים רבים
ההתחזות בולטת לעין.**
"היום הקב"נים כבר לא קונים את המשחקים
והסיפורים האלה. עצם העובדה שהשתפרנו בנושא
מראה כי בעבר היינו פחות טובים. היום אנחנו
מחויבים להעביר דו"חות לסגן הרמטכ"ל בכל
הקשור למספר הלא מגויסים מטעמי פרופיל 21".
**מה קורה בכל הקשור להכשרת מפקדים לקבלת
והבנת מצוקות נפשיות של פקודיהם?**
"לשמחתי, אני יכול להגיד כי בקרוב מאוד אכן
יוצב קב"ן בבה"ד 1, שיטפל בנושא מבחינת
הסברה והדרכה. אני מקווה שהמפקד העתידי ידע
יותר לעסוק בפקודו, שכן אנחנו מתעסקים עם בני
אדם שמצויים בסיטואציות בעייתיות".

לסיים, מהן המשימות לעתיד?
"אשרת בתפקיד עוד שנתיים או שלוש ובתקופה
זו אני רוצה להתמקד יותר בנושא המענה הרפואי
בעת מלחמה, לרבות הכנסת ציוד חדש ליחידות
השדה. אנחנו עוסקים כיום בפיתוח של מחולל
חמצן בשטח, ובתקופה הקרובה נכניס מנשם קטן
ליחידות השדה. תחום נוסף שיש לתת את הדעת
עליו הוא המחסור ברופאים וכבר דיברנו על כך ואני
סבור כי אסור לוותר בנושא. דבר נוסף הוא בחינה
של שירותי רפואת השגרה בצבא בטווח הארוך".

זאת במתקנים אזרחיים עם מתנדבים אזרחים. אני
מדבר על תרופות מאושרות שאנחנו בודקים את
יעילותן בהתוויות שונות מהמקובל".
**מהם תחומי המחקר העיקריים שבהם הצבא
מעורב?**
"הרבה מאוד מחקרים נעשים בתחומים הפיזיולוגיים.
אנחנו למשל מכניסים עכשיו ביגוד מגן חדש
וחייבים לבדוק את השפעתו על רמת פעילות
הלוחמים בתנאי מאמץ וכו'. מחקר אחר הוא על
נשים לוחמות, שבו אנחנו בודקים את ההשפעות
הפיזיולוגיות והנפשיות על אישה לוחמת".
**כיצד אתה מקבל את השחרור הסיטונאי של
מתגייסים על ידי קב"נים, שנמצאים בתחומי
אחריות?**

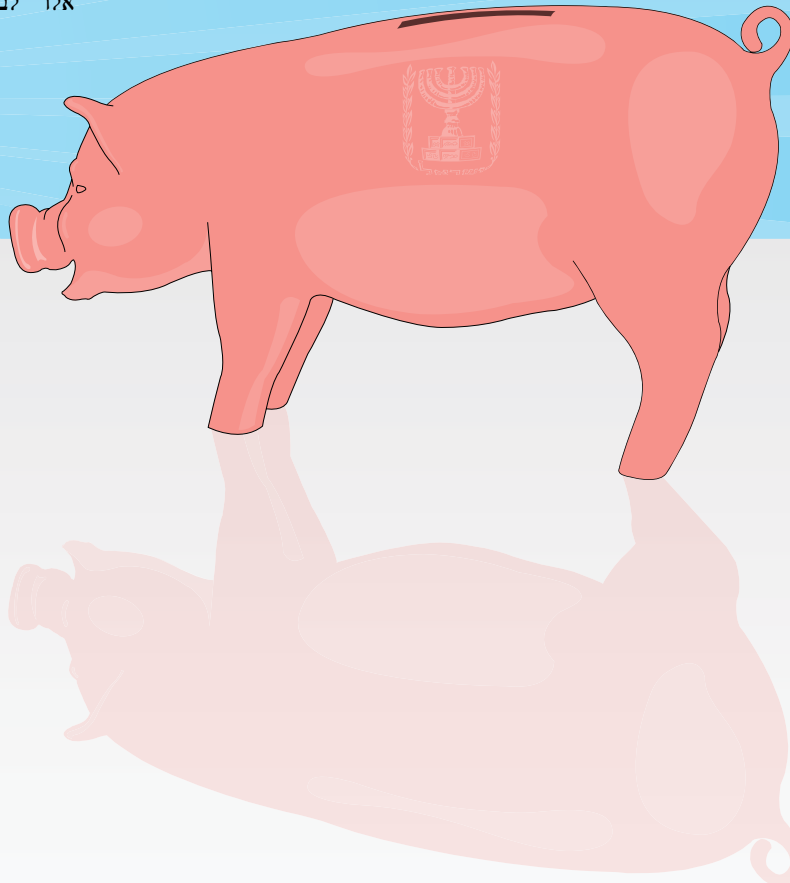
"אני לא רוצה להאשים במה שקרה את הקב"נים,
שהם אולי שותפים לזה. היום אנחנו מעורבים בצורה
משמעותית בנושא בשיתוף עם הקב"נים והתוצאה
היא שאחוזי השחרורים ירדו בצורה משמעותית".
כלומר שהקב"נים עשו לעצמם חיים קלים?
"אי אפשר לא לקשור זאת לאווירה הכללית בחברה
הישראלית. יש מקרים שבהם אנחנו מבינים כי
המשוחרר לא יביא כל תועלת לצבא ולכן אין כל
סיבה לגייס אותו. אני מקווה שהסטנו את הכיוון,
אבל יש לעשות יותר. אני חייב להזכיר לך כי טעות
בשיקול דעתו של הקב"ן עלולה לגרום לתוצאה

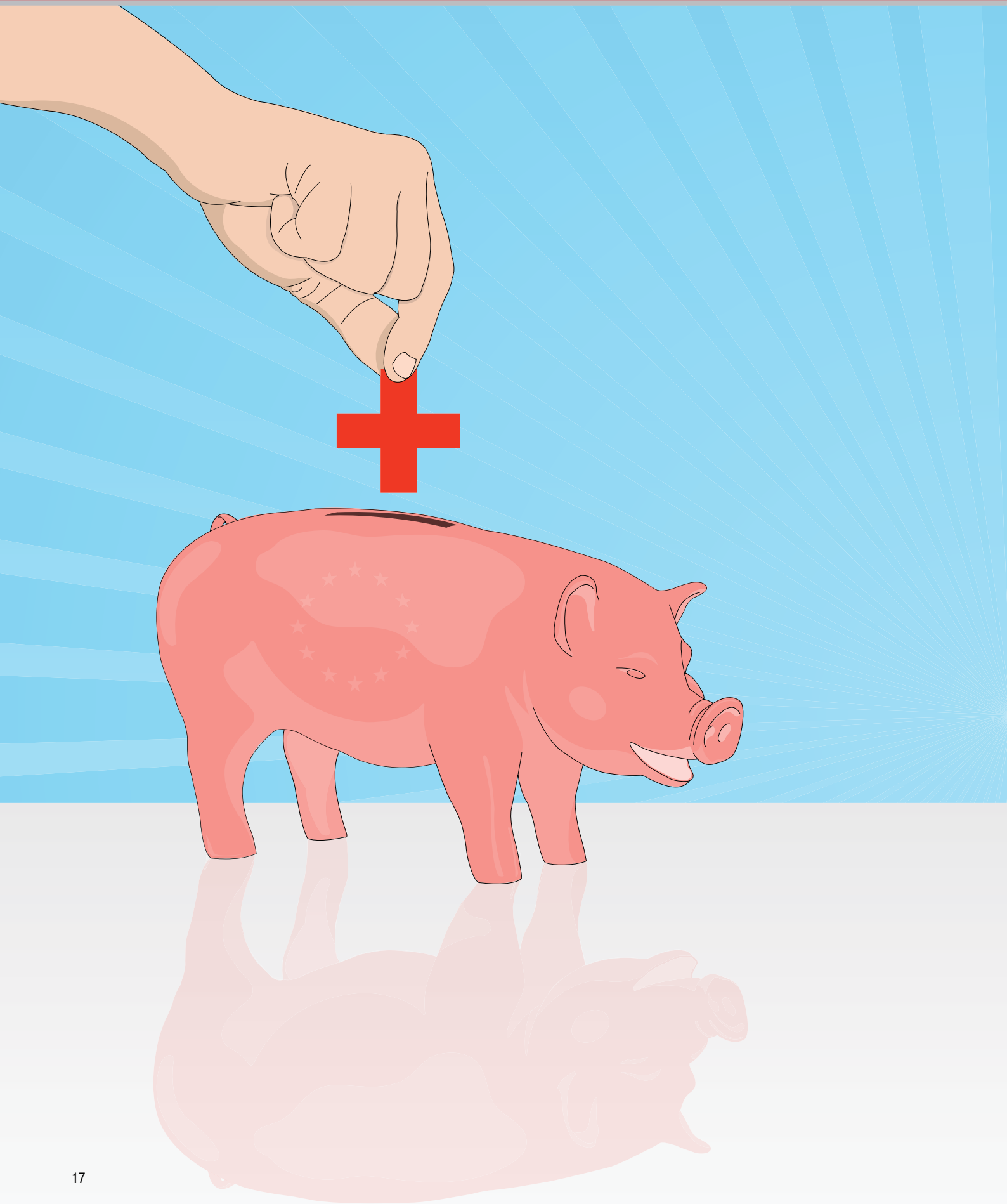
בדרך להפרטת שירותי הבריאות

ישראל נמצאת בשליש התחתון של קבוצת המדינות המפותחות בכל הנוגע להוצאה הלאומית לבריאות. שיעור ההשתתפות של משקי הבית בהוצאות הבריאות הולך וגדל, מעבר לשיעור ההשתתפות של מדינות אירופה המפותחות

יותם משל

אחד המדדים האמינים לבחינת איכות מערכת הבריאות במדינות השונות הוא ההוצאה הלאומית לבריאות. באופן עקיף, מצביעה רמת ההוצאה הלאומית לבריאות גם על החשיבות שמייחסות הממשלות במדינות אלו לבריאות אזרחיהן. ההוצאה הלאומית





טבלה 1. רופאים לנפש השוואה בינלאומית

ארץ	שנת השוואה	שיעור ל-100,000 נפש
רוסיה	2006	430.9
בלגיה	2006	422.8
שווייץ	2006	396.6
נורבגיה	2006	377.4
הולנד	2005	370.8
דנמרק	2004	357.1
ישראל	2007	349.4
פורטוגל	2005	344.3
גרמניה	2006	343.9
צרפת	2006	341.4
פינלנד	2006	329.9
האיחוד האירופי	2006	315.0
רומניה	2006	192.1

*האיחוד האירופי - 27 המדינות החברות באיחוד
מקור: משרד הבריאות, כוח אדם במקצועות הבריאות 2007

משוקלל המתחשב במספר התושבים במדינות השונות) מסתכמת ב-11.2 אחוז מהתוצר. עובדה לא מעוררת נוספת היא שבמרבית מדינות ה-OECD, שיעור ההוצאה הלאומית לבריאות כאחוז מהתוצר עלה בהדרגה בעשור האחרון. לעומת זאת, בישראל נותר בתקופה זו שיעור של ההוצאה הלאומית לבריאות בתוצר כמעט ללא שינוי.

נתון מעניין נוסף בסדרת נתונים זו מצביע על כך שההוצאה הלאומית לבריאות לנפש בישראל הסתכמה בשנת 2006 ב-1,943 דולר. את הנתון הזה חישבה הלמ"ס במונחי שווי כוח הקנייה (PPP), המאפשר להשוות את רמת ההוצאה לבריאות בארץ עם זו של מדינות אחרות (שווי כוח הקנייה מציג את הנתון שרוצים להשוות, במקרה שלנו ההוצאה הלאומית לבריאות. במדינות השונות במונחי "דולר בינלאומי", שכוח הקנייה שלו שווה לכוח הקנייה של הדולר האמריקאי בארצות הברית). השוואה זו מציגה את רמת ההוצאה הלאומית לבריאות בישראל באור עוד פחות חיובי: רק בשבע ממדינות ה-OECD (הונגריה, צ'כיה, דרום קוריה, סלובקיה, פולין, מכסיקו ותורכיה) נרשמה רמת הוצאה לאומית לבריאות לנפש נמוכה יותר. במרבית המדינות החברות בארגון, רמת ההוצאה לבריאות לנפש גבוהה בהרבה מזו הנהוגה בישראל: 3,340 דולר באיסלנד, 3,488 דולר בבלגיה, 3,606 דולר באוסטרליה, 3,678 דולר בקנדה, 4,303 דולר בלוקסמבורג, 4,311 דולר בשווייץ, 4,520 דולר בנורבגיה ו-6,714 דולר בארצות הברית.

כאשר בוחנים נתונים אלה על פני ציר הזמן,

בארבע השנים האחרונות צמח המשק הישראלי בשיעור שנתי ממוצע של יותר מחמישה אחוזים ובשנת 2007 הוא אף צמח בשיעור גדול במיוחד של 5.4 אחוזים. נתוני הלמ"ס מראים כי בשנת 2007 הסתכמה ההוצאה הלאומית לבריאות בישראל ב-7.9 אחוזים מהתוצר המקומי, בדומה לשיעורה בשנת 2006 וב-0.1 אחוזים פחות מהנתון שנרשם בשנת 2005

בין ההוצאה הלאומית לבריאות בישראל, לבין רמות ההוצאה במדינות החברות בארגון המדינות המפותחות בעולם (OECD). מנתונים אלה מתברר כי בבחינת חלקה של ההוצאה הלאומית לבריאות בתוצר, ניצבת ישראל בחלקה הנמוך של רשימת המדינות המפותחות, בין הונגריה (8.3 אחוזים), יפן ופינלנד (8.2 אחוזים כל אחת) הממוקמות מעליה, לבין אירלנד (7.5 אחוזים), לוקסמבורג (7.3 אחוזים) וסלובקיה (7.1 אחוזים), שנמצאות מיד מתחתיה ברשימה. מכלל 30 המדינות החברות בארגון ה-OECD, רק בשמונה מדינות נרשמה הוצאה לאומית לבריאות כאחוז מהתוצר נמוכה מזו של ישראל. בשבע ממדינות הארגון (אוסטריה, בלגיה, גרמניה, פורטוגל, צרפת, קנדה ושווייץ) מסתכם שיעור ההוצאה הלאומית לבריאות בין 10.1 אחוזים ל-11.3 אחוז מהתוצר ואילו בארצות הברית הוא מגיע ליותר מ-15 אחוז.

ההוצאה הלאומית הממוצעת לבריאות בכלל המדינות החברות בארגון ה-OECD (ממוצע

לבריאות היא למעשה סכום כל ההוצאות על שירותי הבריאות הניתנים במרפאות, בבתים החולים, שירותי רופאים פרטיים ורופאי שיניים, הוצאות על תרופות ומכשירים רפואיים, מחקר ומינהל ממשלתי בתחום הבריאות והשקעה במבנים ובציוד כמסודות הבריאות השונים.

את בחינת רמת ההוצאה הלאומית לבריאות נהוג לערוך בכל מדינה בנפרד, בהשוואה לשנים קודמות וגם ביחס לרמות ההוצאה לבריאות במדינות אחרות. לפני מספר שבועות פרסמה הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה (הלמ"ס) את הנתונים השנתיים על היקף ההוצאה הלאומית לבריאות בישראל. נתוני הלמ"ס מראים כי בשנת 2007 הסתכמה ההוצאה הלאומית לבריאות בישראל ב-7.9 אחוזים מהתוצר המקומי, בדומה לשיעורה בשנת 2006 וב-0.1 אחוזים פחות מהנתון שנרשם בשנת 2005. ההוצאה לבריאות לנפש גדלה בשיעור מתון יותר של 1.5 אחוזים, לאחר יציבות שנרשמה בה בשנת 2006. במונחים כספיים הסתכמה ההוצאה הלאומית לבריאות בשנה שעברה בכ-53.5 מיליארד שקל, גידול ריאלי של 3.3 אחוזים לעומת שנת 2006.

מיד עם פרסום נתוני הלמ"ס, הודרו משרד הבריאות להודיע כי הוא "רואה בחיוב את השמירה על שיעור ההוצאה הלאומית לבריאות כאחוז מן התוצר". בהודעה רשמית שפרסם המשרד צוין כי "נתון זה מבהיר כי בניגוד לשנים קודמות, הצמיחה של המשק הישראלי לא דילגה על מערכת הבריאות". באותה נשימה לא שכח משרד הבריאות להזכיר את דאגתו מהעלייה בשיעור המימון הפרטי של מערכת הבריאות וציין כי "בשנה האחרונה נקט המשרד במספר צעדים משמעותיים אשר מטרתם היא לבלום את מגמת הגידול במימון הפרטי, ואנו מקווים כי התוצאות של צעדים אלה יבואו לידי ביטוי בנתונים שיפורסמו לשנת 2008".

אולם הודעת משרד הבריאות נכונה רק בחלקה. הצמיחה במשק אולי לא דילגה על מערכת הבריאות, אבל החולים נהנו מהבטחה הכלכלית שידענו בשנים האחרונות במידה חלקית בלבד. בארבע השנים האחרונות צמח המשק הישראלי בשיעור שנתי ממוצע של יותר מחמישה אחוזים ובשנת 2007 הוא אף צמח בשיעור גדול במיוחד של 5.4 אחוזים. "השמירה על שיעור ההוצאה הלאומית לבריאות כאחוז מן התוצר", שעליה מדבר משרד הבריאות, הגדילה אמנם את סך ההוצאה במונחים כספיים, אולם במקביל קיבעה את חלקם של שירותי הבריאות בעוגה הלאומית. כפי שנראה מיד, במונחים בינלאומיים, דריכה במקום היא למעשה נסיגה לאחור.

בשליש התחתון של קבוצת המדינות המפותחות

חלקה השני של הודעת הלמ"ס כולל מספר השוואות בינלאומיות (המתייחסות לשנת 2006)

טבלה 2. מספר אחיות לנפש השוואה בינלאומית

ארץ	שנת השוואה	שיעור ל-100,000 נפש
נורבגיה	2006	1571.3
אירלנד	2006	1542.9
הולנד	2005	1452.1
בלגיה	2004	1341.4
שוודיה	2002	1016.9
דנמרק	2004	977.6
האיחוד האירופאי*	2006	741.6
ישראל	2006	573.9
פולין	2005	468.5
פורטוגל	2005	458.8
בולגריה	2006	411.9
רומניה	2006	397.4
יוון	2005	337.7

*האיחוד האירופאי - 27 המדינות החברות באיחוד
מקור: משרד הבריאות, כוח אדם במקצועות הבריאות 2007

המשקפת את סך ההוצאות לבריאות של משקי הבית, בעיקר לרכישת תרופות ושירותים רפואיים שונים. ככל שחלקה של ההוצאה הציבורית לבריאות גדול יותר, נחשבת מערכת הבריאות לאוניברסלית ולשוויונית יותר. הוצאה פרטית לבריאות גדולה יותר מעידה בדרך כלל על שירותי בריאות טובים יותר הניתנים לקבוצת מיעוט של בעלי אמצעים. על רקע זה יש לשוב ולבחון את הנתונים שפרסמה לאחורונה הלמ"ס.

שיעור המימון הפרטי של ההוצאה הלאומית לבריאות גבוה יותר בישראל מאשר זה שנרשם כיום במרבית מדינות ה-OECD. יתרה מכך, בעוד שבממוצע מסתמנת בשנים האחרונות ירידה בשיעור המימון הפרטי בקרב מדינות ה-OECD, בישראל נמצא שיעור המימון הפרטי בעשור האחרון דווקא במגמת עלייה: בשנת 1998 הסתכם שיעור המימון הפרטי בארץ ב-26 אחוז ואילו בשנת 2007 הגיע כבר שיעורו ל-36 אחוז. במקביל, נרשמה בתקופה זו ירידה בהיקף זהה בשיעור השתתפותה של הממשלה במימון ההוצאה לבריאות: מ-74 אחוז בשנת 1998 ל-64 אחוז בלבד בשנה שעברה. חלקה של הממשלה במימון ההוצאה לבריאות מורכב משני חלקים: מימון באמצעות תקציב המדינה ומימון המגיע מכספי מס הבריאות שגובה הממשלה מכלל אורחי המדינה. שיעור המימון באמצעות מס הבריאות גדל בעשור האחרון בשיעור מתון: מ-25 אחוז בשנת 1998 ל-27 אחוז בשנת 2007. לעומת זאת, בשיעור המימון המגיע ישירות מתקציב המדינה נרשמה בתקופה זו ירידה של ממש, מ-49 אחוז בשנת 1998 ל-37 אחוז ב-2007.

נתונים מפורטים יותר על היקף ההוצאה הפרטית לבריאות בישראל ועל התפלגותה סיפקה לנו לאחורונה הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בסדרת נתונים נוספת. מתוצאות סקר הוצאות משקי הבית לשנת 2007 שפרסמה הלמ"ס לפני מספר שבועות, מתברר כי בשנת 2007 גדלה ההוצאה הממוצעת של כל משק בית בישראל על שירותי בריאות ב-8.6 אחוזים והסתכמה ב-619 שקל לחודש. שיעור ההוצאה לבריאות בכלל ההוצאות המשפחתיות הסתכם ב-5.3 אחוזים, ב-0.2 אחוזים יותר מאשר בשנה הקודמת.

נתון מעניין יותר הכלול בסקר של הלמ"ס מראה כי שני העשירונים התחתונים מוציאים על בריאות 4.7 אחוזים מכלל סל ההוצאות שלהם (330 שקל בממוצע לחודש) ואילו שני העשירונים העליונים מוציאים 5.6 אחוזים מכלל סל ההוצאות שלהם על בריאות (1,000 שקל בממוצע לחודש), פי שלושה משני העשירונים התחתונים. יחד עם זאת, פער גדול זה בהוצאות נובע, בין היתר, בשל העובדה שסעיף הבריאות הוא אחד מסעיפי ההוצאה הקטנים ביותר בסל ההוצאות הכולל של משקי הבית.

בשנת 1998 הסתכם שיעור המימון הפרטי בארץ ב-26 אחוז ואילו בשנת 2007 הגיע כבר שיעורו ל-36 אחוז. במקביל, נרשמה בתקופה זו ירידה בהיקף זהה בשיעור השתתפותה של הממשלה במימון ההוצאה לבריאות: מ-74 אחוז בשנת 1998 ל-64 אחוז בלבד בשנה שעברה

מדינות נמדד שיעור מבוגרים באוכלוסיה קטן יותר: תורכיה, מכסיקו ודרום קוריהא. בשנת 2005 הגיע שיעור בני 65 ויותר בישראל ל-9.9 אחוזים מהאוכלוסיה, לעומת שיעור של 13.8 אחוז במדינות ה-OECD. נתון נוסף מצביע על כך שגם קצב הזדקנות האוכלוסיה בישראל נמוך יותר מזה שנרשם בארצות הנסקרות. לנתונים אלה יש חשיבות רבה בשל העובדה המובנת מאליה שאוכלוסיה מבוגרת צורכת הרבה יותר שירותי בריאות מאוכלוסיה צעירה. ההערכה היא שאם היו מתקנים את נתוני ההוצאה הלאומית שלנו לבריאות ומתאימים אותה לגיל הממוצע של האוכלוסיה, היה שיעורה בישראל קרוב יותר לעשרה אחוזים מהתוצר.

גידול בהוצאה הפרטית לבריאות

נתון חשוב לא פחות הוא החלוקה הפנימית של ההוצאה הלאומית לבריאות. החלק הגדול הוא ההוצאה הציבורית לבריאות, המשקפת את ההוצאה לבריאות של הממשלה ושל הרשויות המקומיות. החלק הקטן יותר הוא ההוצאה הפרטית לבריאות,

מתקבלת תמונה מעט מורכבת. הבשורה הטובה בהקשר זה היא שבהשוואה לשנת 2000, גדלה ההוצאה לבריאות לנפש בישראל ב-227 דולר (13 אחוז). הבשורה הפחות טובה היא שבמרבית מדינות ה-OECD נרשמו בתקופה זו שיעורי גידול גבוהים הרבה יותר. בארצות הברית גדלה ההוצאה לבריאות לנפש ב-47 אחוז, בקנדה ב-46 אחוז, בבריטניה ב-49 אחוז, בדנמרק ב-41 אחוז, בלוקסמבורג ב-68 אחוז וביוון ב-74 אחוז.

בין האוכלוסיות הצעירות ביותר

סטטיסטיקה היא, כידוע, מקצוע חמקמק וכמו אל כל נתון סטטיסטי אחר, גם אל הנתון המורד את ההוצאה הלאומית לבריאות ניתן להתייחס ביותר מדרך אחת. בסוף השנה שעברה פרסם משרד הבריאות סדרת נתונים השוואתיים משלו. סדרת הנתונים שאסף ופרסם האגף לכלכלה וביטוח בריאות במשרד כללה פרטים רבים יותר והתמונה העולה מהם מורכבת יותר מהשורה התחתונה של נתוני ההוצאה הלאומית לבריאות שפרסמה הלמ"ס. כך למשל מתברר מנתוני משרד הבריאות כי האוכלוסיה בישראל היא בין הצעירות ביותר בכלל המדינות הנסקרות: שיעור הילדים עד גיל 14 בישראל הוא מהגבוהים ביותר בין כל המדינות הנסקרות (מקום שלישי, אחרי תורכיה ומכסיקו) שיעור הילדים עד גיל 14 הסתכם בשנת 2005 בישראל ב-28.3 אחוז מהאוכלוסיה, לעומת שיעור ממוצע (משוקלל) של 19.5 אחוז במדינות ה-OECD.

בצידה השני של סקלת הגילאים, שיעור בני 65 ויותר ובני 80 ויותר נמוך יותר בישראל בהשוואה למרבית מדינות ה-OECD. למעשה, רק בשלוש



שוק חוות הדעת

האם מותר לרופא עובד מדינה לתת חוות דעת רפואית?
בית המשפט העליון פסק שכן

אברהם בן נגר

ההסתדרות הרפואית, ארגון רופאי המדינה ולשכת עורכי הדין פנו לבג"צ בדרישה לבטל את ההוראה בתקש"ר, הקובעת כי אסור לרופא עובד מדינה לתת חוות דעת רפואית, שעשויה לשמש ראיה נגד המדינה או אחד ממוסדותיה, בהליך שהמדינה היא צד לו. לטענתם, ההוראה זו פוגעת בזכות הגישה לערכאות של אזרחי המדינה, שכן נפגעת זכותם של המתדיינים למצות את דינם, תוך הסתייעות בחלק נכבד של הרופאים המומחים בישראל. עוד טענו העותרים כי ההוראה זו פוגעת בחופש העיסוק של הרופאים עובדי המדינה ומנוגדת לחוק יסוד - חופש העיסוק. הפגיעה, לדבריהם, היא בזכות היסוד של הרופאים עובדי המדינה לעסוק במקצועם ללא מגבלות. לעומתם, טענה המדינה, קיימת ועדת חריגים שהוסמכה לאשר פניות פרטניות במקרים המצדיקים זאת. עוד טענה המדינה כי תכליתה של ההוראה איסור זו היא מניעת התגנשות אינטרסים העשויה לנבוע ממתן חוות דעת כזו. מניעת מצב של ניגוד אינטרסים מהווה תכלית ראויה המצדיקה הגבלת עיסוק פרטי של רופא בשירות המדינה. מנגד, טענו העותרים, כי במתן חוות דעת רפואית במהלך של הליך משפטי אין חשש להיווצרות ניגוד אינטרסים הואיל וחוות דעת כזו ניתנת מכוח יכולתו וסמכותו הרפואית והמקצועית של הרופא ולכן מעצם טיבה היא מבטאת הבעת עמדה מקצועית ואובייקטיבית.

כל השופטים סברו כי יש לדחות את העתירה בכל הנוגע לטענה המתבססת על פגיעה בחופש העיסוק. שופטי הרוב סברו כי יש לקבל את העתירה באופן חלקי באותם עניינים שבהם קיימת פגיעה בלתי מידתית בזכות הגישה לערכאות, שפירושה אי נעילת הדלת בפני מי שמבקש סעד מרשות שיפוטית. במישור המעשי, קבלת העתירה היא בתחום מצומצם בלבד משום שהפגיעה בזכות הגישה לערכאות קיימת בהקשר מצומצם בלבד. דעת הרוב הייתה כי במקרים מסוימים, זכות הגישה לערכאות עלולה להיפגע והפגיעה קיימת בתחומים שבהם יש למדינה השפעה מכרעת על שוק חוות הדעת. במקרים אלה, זכות

הגישה לערכאות ראויה להגנה והיא משקפת הכרה חוקתית בזכות הפרט לדיון אמיתי מלא והוגן בבית המשפט, שכן חוות דעת רפואית היא כלי מרכזי והכרחי להתדיינות הוגנת. בדיון עלה כי בתחומים מסוימים, שיעור הרופאים המומחים עובדי המדינה הוא כ-50 אחוז מכלל המומחים בישראל. בתחומים כמו נירודכירורגיה, אולטרסאונד, גינקולוגיה, גנטיקה רפואית ופסיכיאטריה אשפוזית, קיימת בעיה אמיתית בהשגת חוות דעת רפואיות. בפסק דין שצוטט בדיון העירה שופטת בית המשפט המחוזי כי "ייתכן מצב שדווקא רופא עובד מדינה הוא המומחה הטוב ביותר בתחום רפואי מסוים ושבצעדי חוות דעת מטעמו, לא תהיה לתובע תקומה. האם אין באיסור כזה משום גיוון של השתקה בלתי רצויה?" המדינה לא התייחסה ספציפית לתמונה שציירו העותרות ובית המשפט קבע כי "המדינה קיבלה, ולו באופן חלקי, את הטענה כי קיימת לעתים פגיעה בזכות הגישה לערכאות".

ההסתדרות הרפואית הצליחה לשכנע את שופטי הרוב כי בתחומים מסוימים המדינה היא בעלת השפעה מכרעת על שוק המומחים הרפואיים. לדעת הרוב, באותם תחומים שבהם למדינה יש מעין מונופול בשוק המומחים הרפואיים, מדובר בפגיעה משמעותית בזכות הגישה לערכאות ומכאן שההוראה בתקש"ר עלולה לפגוע בעצם האפשרות לקבל חוות דעת רפואית. שופטי הרוב דחו את הגיוון הכלכלי כבסיס לביטול ההוראה בתקש"ר. מה שנותר להגן עליו הוא לא על זכות הרופאים שנתנו את הסכמתם לפגיעה בחופש העיסוק שלהם כחלק מתנאי עבודתם אלא על זכות הגישה לערכאות של הציבור הרחב שלא נתן הסכמתו לפגיעה בזכות הגישה שלו. המדינה טענה כי קיומה של ועדת החריגים מרככת את האיסור. אין מדובר באיסור גורף אלא באיסור הנתון לשיקול דעתה של ועדת החריגים, ובסמכותה לתת אישור לרופא עובד המדינה לתת חוות דעת נגד המדינה בתיק שהמדינה צד לו.

המדינה הודיעה, במסגרת עיון מחדש של האיסור, כי אין מקום להחיל את האיסור על רופא עובד מדינה

כמומחה מטעם בית המשפט. כן הודיעה המדינה כי אין כל איסור על רופא עובד מדינה למסור עדות על עובדות שהיה צד להן, גם אם העדות תומכת בעניינו של צד בהליך המשפטי כנגד המדינה. ההסתדרות הרפואית טענה כי אין בוועדת החריגים כדי לקיים את דרישות המידתיות. לטענתה, עדיין מדובר באיסור גורף, זאת משום שהפניה לוועדת החריגים צריכה להיות על ידי הרופא עצמו, ובאם ניתן האישור, הוא מותנה בכך שהשכר בגין חוות הדעת יועבר למדינה. העותרים טענו כי המצב הקיים גורם לכך כי אין לרופא אינטרס לעבור מסכת של מכשולים ביורוקרטים הכרוכים בפניה לוועדת החריגים, שבסופם יותר לו להופיע בבית המשפט ולא לקבל שכר על כך, לכן האיסור נותר איסור גורף. לטענת ההסתדרות הרפואית, ניתן היה להשיג את תכלית ההוראה באמצעי שפגיעתו בזכות הגישה לערכאות פחותה והוא אינו גורף. האמצעי שהציעה ההסתדרות הרפואית היה הטלת איסור על רופאים עובדי המדינה לתת חוות דעת בתביעות נגד המדינה הקשורות בבית החולים שבו עובד הרופא נותן חוות הדעת.

בסופו של דבר קבעו שופטי הרוב, כי ההוראה בתקש"ר אינה ממלאת אחרי תנאי המידתיות. דעת הרוב הייתה כי יש צורך בהגמשת האיסור הקיים. כאשר בתחום הרפואי הספציפי יש למדינה השפעה מכרעת על שוק חוות הדעת הרפואיות, יש להגמיש את ההוראה כך שהאיסור על הרופא עובד המדינה לתת חוות דעת נגד המדינה יתייחס רק למוסד הספציפי שבו עובד הרופא. האינטרס הלגיטימי של המעביד, בדבר נאמנות לעובד, הוא בעל משקל רב בהקשר של יחסי העבודה בין המעביד לעובד, אך משקלו פוחת ככל שמדובר בפגיעה בציבור הרחב. בסיכום, הורה בית המשפט בדעת הרוב כי על המדינה לבדוק מהם התחומים הרפואיים בהם יש למדינה השפעה מכרעת על שוק חוות הדעת הרפואיות ולגבש רשימה של תחומים שבהם יש חשש לפגיעה בזכות הגישה לערכאות. רשימה זו תתפרסם באינטרנט ורק לגבי התחומים הרפואיים ברשימה מבוטלת ההוראה התקש"ר. כל זאת יתבצע עד אוקטובר 2009.



המשולש האתי: קופה, רופאים, חולים

פרופ' בועז פורטר, ד"ר עפרה גולן, עו"ד

רעות האתיקה המוכרות בישראל, כמו גם במדינות אחרות, פועלות במסגרת בתי חולים. ועדת אתיקה הפועלת במכבי שירותי בריאות היא ייחודית מסוגה, הן בשל אופי פעילותה והן בשל העובדה שהיא פועלת במסגרת קופת חולים. למיטב ידיעתנו, בכמה מהקופות הוקמו גם ועדות אתיקה לפי חוק זכויות החולה, אשר מוסמכות להכריע במקרים ספציפיים המנויים בחוק, אך ככל הידוע לנו, רבות מהן אינן פעילות בשל חוסר פניות.

ועדת האתיקה של "מכבי" עוסקת בסוגיות אתיות עקרוניות אשר עולות במסגרת שירותי בריאות בקהילה. מליאת הוועדה כוללת את יושב הראש, מרכזת, שהינה אתיקאית, ו-15 חברים. כמה מהחברים, שמונו על בסיס אישי, הם בעלי תפקידים מרכזיים בארגון, ביניהם: היעצת המשפטית של הקופה, הממונה על ניהול סיכונים, נציבת פניות הציבור, מנהלת מחלקת מדיקל אינפורמטיקס וחבר בכיר בהנהלת "מכבי". בוועדה חברים גם מספר רופאי משפחה ומנהלים רפואיים בכירים מתחום הרפואה והסיעוד וכן איש מינהל ונציגי ציבור, שאחד מהם הוא רב.

תפקידי ועדת האתיקה הקופתית מוגדרים כסיוע להנהלת "מכבי" ולחטיבת הבריאות בניהול מדיניות ובפיתוח הנחיות בנושאים בעלי השלכות אתיות הטעונות ליבון. במסגרת תפקידה מנתחת הוועדה את ההיבטים האתיים של עניינים עקרוניים, שבהם רואה המנכ"ל או ראש חטיבת הבריאות צורך לקבוע מדיניות או לבחון מחדש מדיניות קיימת, ומגבשת את המלצותיה בנדון. לדוגמה, הנושא של הרשאות הגישה למידע רפואי במסגרת תיק רפואי מרכזי. בנוסף, הוועדה דנה בנושאים ספציפיים הנוגעים לזכויות המטופלים, כגון דיון בדילמה של התנגשות בין חובת המטפל כלפי המטופל לבין חובתו כלפי אחרים בהקשר לכיבוד רצונו של חולה סופני לסיים את חייו בבית; או היבטים אתיים הנוגעים לשימוש במדרי איכות ברפואה הראשונית.

עבודת הוועדה מיועדת להעלאת המודעות לנושא האתי בארגון, באופן התורם לשיפור איכות השירות והעלאת המודעות הציבורית לגבי החשיבות של ההיבט האתי במסגרת השירות הרפואי. הדבר נעשה על ידי הפצת סיכומי הדיונים, מפגשים עם הנהלת המחוזות וקבוצות עובדים.

ועדת האתיקה משמשת כגוף מייעץ בסוגיות עקרוניות בלבד ואינה מספקת ייעוץ לגבי מקרים ספציפיים, שלא בהקשר להשלכות שלהם מבחינת

המדיניות הכללית של הארגון. הוועדה מתכנסת בתדירות של אחת לחודש-חודשיים ומנהלת את דיוניה על בסיס נייר רקע מקיף. ניירות הרקע וסיכומים מפורטים של דיוני הוועדה והמלצותיה מתפרסמים באתר הנמצא ברשת האינטרנט הפנימית של "מכבי" ונגישים לכל המטופלים והעובדים בארגון.

עבודת הוועדה מתייחסת לדילמות העולות מהעבודה במסגרת הקופה, הנובעות מהתנגשות בין עקרונות היסוד של האתיקה הרפואית: הטבה, מניעת נזק, אוטונומיה ושוויון, כמו ערכים נוספים המנחים את קופת החולים בעבודתה. בין אלה חשוב להזכיר את הערך של שמירה על היכולת הכלכלית של הקופה לספק את השירותים למבוטחיה. בנוסף, אופי השירות הקהילתי הניתן על ידי הקופה מעלה גם דילמות שמקורן בהתנגשות בין צורכי הפרט לבין צורכי כלל המבוטחים ובין בריאות הפרט לבריאות הציבור.

כאמור, דיוני ועדת האתיקה של "מכבי" עוסקים במגוון רחב של נושאים ולהלן מספר דוגמאות:

סוגיות אתיות הקשורות לביורוקרטיה – הקשר הבולט בין אתיקה רפואית לביורוקרטיה נמצא בנקודת התפר שבין הדרישות לאישורים מקדימים לבדיקות או לתרופות שונות. הוועדה דנה במשמעות הכלכלית של קשר זה והשלכותיו לגבי המבוטחים ובחנה את ההשפעה של המדיניות בנושאים אלה, כמו גם בנושא השימוש בתרופות גנריות, על טובת המטופל ועל האוטונומיה של הרופא. בין היתר, הוועדה המליצה על שיפור הדילוג בין ההנהלה המרכזית לבין הרופאים על ידי הסברה טובה יותר של הנחיות חדשות: הבנת הרציונל של ההנחיות והערכים שביסודם מיועדים לשפר גם את התקשורת בין הרופאים למטופלים ולהבהיר את המחויבות של הרופא כלפי המטופל וכלפי הארגון.

נשאלת השאלה, האם פתרון כללי זה הופך את הרופאים לפחות תלויים בהנהלה? האם ההקשר הכלכלי "קביעת מדיניות תרופה-כלכלה" לא פוגע באוטונומיה של הרופא להחליט מה טוב עבור המטופל הפרטי שלו? התהליכים לוקחים זמן וקשה להצביע על קשר ישיר בן דיון בוועדה ושינוי התנהגות בשטח. לגבי המקרה הספציפי של תרופות גנריות – המלצות הוועדה, שאומצו על ידי ההנהלה, היו שכלל, נכון וראוי להשתמש במרשם גנרי, אבל הרופא רשאי וצריך לקבוע שהמטופל יקבל את תרופת הפטנט או חלופה מסחרית מסוימת אחרת אם זה נחוץ כדי להיטיב

עם המטופל ולמנוע ממנו נזק. סוגיות אחרות שבהן עסקה הוועדה נוגעות למדיניות העסקת עובדי בריאות נשאי נגיף דלקת כבד. בנושא זה העבירה הוועדה את המלצותיה למשרד הבריאות. דוגמה אחרת לדילמות בתחום זה – סירוב הורים לחסן את ילדיהם. המלצות הוועדה כללו הנחיות לרופאים כיצד להתמודד עם מצבים אלה, תוך הדגשת הצורך להגן על הילד ועל הציבור מול הרצון האוטונומי של ההורים בקשר לילדם מזה והדגשת הצורך לנקוט גישה מכבדת ובלתי שיפוטית כלפי ההורים מזה.

יחסי רופא-חולה – בתחום זה דנה הוועדה בדרך הראויה לטפל במטופל שאינו משתף פעולה ושאלת זכותו של הרופא לסרב לטפל בו. זהו נושא ששב ועולה מעת לעת בהקשרים שונים. הוועדה נדרשה לנושא זה תוך בחינת התפקידים השונים וגדרי האחריות של הרופא, של המטופל ושל הקופה במערכת היחסים שביניהם. בהתאם לכך גיבשה הוועדה רשימה סדורה של המלצות כלליות להבטחת מילוי התפקידים של כל אחד מן הגורמים במשולש הזה בצורה מיטבית, והמלצות ספציפיות לניהול מצב של חילוקי דעות בין הרופא למטופל. לסיכום, ההשפעה של ועדת האתיקה של "מכבי" על הפעילות בארגון ניכרת במישורים שונים. בראש ובראשונה, נראה כי הוועדה הצליחה להגביר את המודעות לנושא האתי בקרב קובעי המדיניות בארגון. למרות אי בהירות מסוימת שקיימת, מטבע הדברים, לגבי החלוקה בין ההיבט המשפטי לבין ההיבט האתי בנושאים מסוימים, הרי שניכר כי הדיונים בתוך הוועדה שיפרו את איכות הדילוג בין אנשי מפתח בארגון לגבי שאלות אתיות. לאט לאט עולה המודעות לחשיבותה של ההתייחסות להיבטים האתיים במסגרת התפקוד היומיומי, הן של הארגון והן של האנשים הפועלים במסגרתו. אחת הדרכים שבהן מנסה הוועדה להשפיע על אופי הפעילות הארגונית היא על ידי הנחיה של קובעי המדיניות לערוך בחינה חוזרת של הוראות ונהלים על מנת להבטיח העדר פגיעה בערכים אתיים בסיסיים, כגון רווחת המטופל והאוטונומיה שלו.

פרופ' בועז פורטר, מנהל רפואת ילדים ארצי ויו"ר ועדת האתיקה, מכבי שירותי בריאות. עו"ד עפרה גולן, עו"ד, היחידה למדיניות גנטית וביאותיתקה, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות, מרכזת ועדת האתיקה של מכבי שירותי בריאות

חידושים ותובנות עדכניות במחלות ריאות

הישגים, תובנות ואתגרים במחלות מערכת הנשימה לאור הידע הרפואי שהתגבש בעשור האחרון והביא להישגים טיפוליים משמעותיים

פרופ' יששכר בן-דב

הכולל, וכן תחומים הנוגעים למחלות נדירות (יתר לחץ דם ריאתי ו-Alveolar proteinosis) המייחד תחומים אלה הן התובנות שהושגו בעיקר בעשור האחרון ואפשרו את שיפור הטיפול.

שיקום חולי ריאה

בעשור האחרון הצטברו עבודות מבוקרות רבות המורות כי תכנית שיקום לחולי ריאה עומדת בכל אמות המידה של חישובי עלות-סיכון-תועלת ו-Evidence based medicine, ואלו מסוכמות בנייר העמדה של החברה האמריקאית והאירופאית למחלות ריאה¹. לאור העובדה כי השתתפות בתכנית שיקום

תחומים רבים במחלות ריאה משוועים להתקדמות טיפולית וכיניהם, סרטן הריאה (מניעה, גילוי מוקדם וטיפול), מחלות זיהומיות (כגון שחפת, מניעה וכן טיפול במחלה הנגרמת על ידי חיידקים העמידים לתרופות, MDRTB), אסתמה, COPD וכן מחלות ריאה פיברוטיות אינטרסטיציאליות. ככולן מתבצעת פעילות נמרצת במחקר בסיסי ויישומי, אך ברובן טרם הושגה פריצה דרך טיפולית. במאמר המובא כאן ברצוננו לתאר את תהליך שיקום חולי הריאה הלוקים ב-COPD, נדבך טיפולי חדש יחסית שחייב לשמש כמרכיב בטיפול

מביאה להשיגים קליניים, פיזיולוגיים ופסיכולוגיים ומאפשרת שיפור בתפקוד ובאיכות החיים, יש להציע תכנית שיקום לחולים במחלות ריאה כרוניות ולא רק בשלב מתקדם של מחלתם וכמוצא אחרון, אלא להפכה לכלי זמין כבר מהשלב שבו פוגעת המחלה בתפקוד ובאיכות החיים. ההשתתפות בשיקום מחזקת את בטחונם של החולים ביכולתם לבצע פעילות גופנית וביכולתם לתפקד בחברה ובמשפחה (תמונה 2 ו-3).

הבסיס התיאורטי לשיקום ושיפור תפקוד החולים במחלות ריאה

חולים במחלות ריאה סובלים מקוצר נשימה במאמץ, סבל הפוגם בתפקוד ומכתיב אורח חיים דל בפעילות גופנית. לכאורה, הפגיעה המכאנית בריאה היא הגורמת לקושי במאמץ, אולם מתברר כי אין בחומרת מחלת הריאה כדי להסביר את חומרת המגבלה. ה- FEV_1 (סמן אמן של חומרת החסימה) עומד אך בהתאמה רפה לסיבילת המאמץ¹. קיימים גורמים נוספים, מרכזיים ופריפריים, התורמים למגבלה ובהם: יתר לחץ ריאתי, היפוקסיה, חוסרים תזונתיים וחולשת שרירים. קיימות סיבות רבות לחולשת השריר הפרפרי וביניהן, ניוון (אטרופיה) עקב תת פעילות, חוסר תזונתי, היפוגנריום והשפעה קטבולית של תרופות כגון קורטיקוסטרואידים². רעיון השיקום נסמך על ההנחה כי תיקון החוסרים הנלווים, ובעיקר שיפור תפקוד השרירים, הוא כשלעצמו לידי שיפור תפקודי, גם בלעדי שינוי בחומרת מחלת הריאה עצמה. מכאן עולה השאלה, מהו שיקום לחולי ריאה? שיקום הוא שירות רב תחומי אשר במרכזו אימון גופני נמרץ ותמיכה קבוצתית ומטרתו לשפר את הכושר הגופני, מצב הבריאות, רמת התפקוד הפיזית, הנפשית והחברתית, הקטנת סבל ותחלואה, שיפור איכות החיים והקטנת תמותה³. דרישה מקדימה ואו לעתים מרכיב בתכנית השיקום עצמה היא טיוב (אופטימיזציה) של הטיפול הרפואי במחלת הריאה ובמחלות נלוות (כגון הפרעות שינה, חוסר תזונתי או עודף משקל).

מרכיבי תכנית השיקום

במרכז פעילות השיקום נמצא אימון אירובי של הגפיים התחתונות והעליונות (בעצמות של כשני שלישים מהמרב האיש), חיזוק שרירים ותרגילי נשימה - כל אלה בנוסף לתמיכה קבוצתית וסוציאלית והתערבות נוספת במידת הצורך בתחומים כגון הדרכה דיאטטית וסיוע בהפסקת עישון. האימון נערך בקבוצות אך תכנית האימון מותאמת אישית, נקבעת על ידי רופא העוסק בתחום ומיושמת על ידי פיזיולוג או פיזיותרפיסט הבקאים תזונה האימון ובפיזיולוגיה של המאמץ. האימון נעשה בדרך כלל בצורה אמבולטורית, בשתיים-שלוש פגישות שבועיות, שמשך כל אחת

כשעה עד שעה וחצי ומשך האימון הכולל הוא בין חודשיים לשישה חודשים.

תכנית השיקום מבוצעת בדרך כלל בצורה אמבולטורית במרפאות החוץ של המרכזים הרפואיים אך אפשר שתבצע גם במסגרת אשפוז (בחולים הקשים) ואו אף במסגרת הקהילה (בחולים הקלים יותר שמחלתם יציבה).

מה ניתן להשיג על ידי שיקום?

השיקום מביא לידי שיפור במרבית המגבלות הקשורות למחלה. ראשית, ניתן להשיג שיפור בסיבילת המאמץ. יכולת המאמץ המרבית (על פי קליטת החמצן המרבי והסף האנאירובי וכן על פי מרחק הליכה בשש דקות) משתפרת בכדי עשרה אחוזים ויותר. חשוב מכך, יכולת ההתמדה לאורך זמן במאמץ תת מרבי עולה בכדי 60 אחוז, ולשיפור זה משמעות ניכרת על איכות החיים משום שיש בו כדי להיטיב את יכולת ההליכה, מרכיב חיוני לאיכות חיים. מטרת נוספת לשיקום היא מזעור תחושת הדיספנאה במנוחה ובמאמץ (שיפור של 20-28 אחוז על פי סולם בורג).

שיפור איכות החיים (שיפור של כ-12 אחוז על פי שאלונים מסוג SGRQ או SF-36). הפחתת חרדה ודיכאון (שיפור ב-15-30 אחוז על פי שאלונים וסולמות מקובלים). ולבסוף שיפור התפקוד המשפחתי-סוציאלי והקטנת תדירות וצמצום משך האשפוזים בכ-40 אחוז.

יש לציין כי למרות רמזים, טרם הושגה הוכחה חד משמעית כי יש בשיקום גם כדי להאריך את ההישרדות. בנוסף, קיימות הוכחות לכך כי ככל שתכנית השיקום ממושכת יותר, ההשפעה המיטיבה גדולה וממושכת. כמשך האימון כך גם עצמותו. אימון בעצמות גבוהה יחסית (רמה המביאה לעלייה ברמת חומצת החלב בדם), התועלת שבו רבה יותר. עם חלוף הזמן ואם החולה נמנע מלהתמיד בשיקום (במסגרת עצמית או ממוסדת), השפעת השיקום דועכת, אך תועלת משמעותית נותרת, גם בהעדר רצף פעילות, גם לאחר שנה ויותר ממועד תום השיקום.

מי מתאים/מועמד לשיקום ריאות?

כאמור, אין להמתין עד שהחולה מגיע לדרגת מגבלה קיצונית. יש להציע שיקום כחלק אינטגרלי מהטיפול הרפואי הכולל בכל חולה במחלת ריאה חסימתית או אחרת, בדרגת חומרה בינונית ומעלה על פי סולם GOLD, הסובל מקושי במאמץ ו/או ממגבלה תפקודית ובעיקר כאשר המחלה פוגעת ביכולתו לעמוד במטלות הנדרשות מעיסוקו ומתפקודו המשפחתי.

חשיבות מיוחדת יש לשיקום בקרב חולי ריאה בטרם ולאחר ניתוחי חזה או השתלת איברים. מרכזים רפואיים רבים בעולם (ובישראל) לא ישקלו ביצוע פעולות אלו בחולה טרם הכנה שיקומית נמרצת. לאחרונה מצטברות הוכחות על תועלת השיקום גם באוכלוסיות נוספות, כגון אלה הלוקים בחולשת שרירים עקב מחלות מערכתיות אחרות, מחלות כליה, מחלות ריאותיות ומחלות ממאירות.

מהי זמינות השיקום בישראל?

למרות העדות הכוללת המלמדת על העלות-תועלת החיובית, פעילים בארץ רק מספר מצומצם של מרכזי שיקום למחלות ריאה. העובדה כי השיקום טרם נכלל בסל הבריאות מעכבת את התפתחות התחום ואת השימוש בשיטה טיפולית חשובה זו. יחד עם זאת, חלה התקדמות ניכרת בנושא וכמה קופות חולים מאפשרות בפועל שיקום במסגרת השירותים הניתנים למבוטחיהן, אם כי בשלב זה השיקום מוגבל לחולים הקשים יותר. לאור הכרת חשיבות הנושא קיימת תקווה כי השיקום יוכר בקרב במסגרת סל הבריאות.

מחלות ריאה נדירות

מחלות כלי דם של הריאה, לחץ הדם במחזור הקטן, במנוחה ובמאמץ - תפוקת הלב כולה מוזרמת דרך המחזור הקטן בלחץ נמוך. גם במאמץ עולה הלחץ במידה מזערית וזאת הודות לרזורבה הניכרת של כלי דם בריאה המתאפשרת על ידי הקטנת התנגדות, PVR, על ידי גיוס (Recruitment) או הרחבת (Dilatation) כלי דם. הלחץ הסיסטולי אינו עולה במנוחה וגם לא במאמץ על 40 מ"מ כספית⁴ (זוהי ניתן למדידה בלתי פולשנית בעזרת אקו-דופלר) והלחץ הממוצע (הניתן למדידה אך בצנתור ימני) אינו עולה על 25 ו-30 מ"מ כספית, בהתאמה. בנוכחות נזק מבני, תפקודי או חסימה של כלי הדם בריאה, עולה הלחץ במחזור הקטן ושריר הלב הימני המותאם ללחץ נמוך נחשף לעומס לחץ, Pressure overload, מעמסה שסופה הרחבה, כישלון ואי ספיקה של הלב הימני.

יתר לחץ דם ריאתי עורקי, ראשוני - קלסיקציה של יתר לחץ דם ריאתי נקבעה לאחרונה⁵. הצורה הראשונית של המחלה נדירה יחסית, שכיחותה כ- $1-2 \times 10^{-5}$ חו מעט שכיחה יותר בקרב נשים. תאי האנדותרל משגשים בצורה בלתי מבוקרת תוך כדי קיפוח החלל ואיבוד נפח נימי הריאה. ביטוי המחלה הם קושי במאמץ, תעוקת חזה ואיבוד הכרה, Syncope. תוחלת החיים הייתה עד לאחרונה מדיאגה ביותר, עם הישרדות חצינית של כ-2.8 שנים⁶ ולא נמצא טיפול יעיל במחלה לבד מהשתלת ריאה או לב-ריאה. בעשור האחרון חלה התקדמות מרשימה בהבנת המחלה ובטיפול, אם כי טרם נמצאה הדרך לריפוי. ההישרדות החצינית עלתה משמעותית וכנראה הוכפלה^{8,7}.

מסלולים פרמקולוגיים וטיפולים: אותרו לפחות שלושה מסלולים השותפים בוויסות הלחץ הריאתי ואלה מהווים בסיס לתכנון הטיפול⁹. שניים מן המסלולים מווסתים באופן נורמלי את הרחבת כלי הדם בריאה, המסלול הפרוסטגלינדי ומסלול ה-NO (nitric oxide). המסלול השלישי מביא להיצרות כלי דם, מסלול האנדרולין. איתור המסלולים אפשר פיתוח מגוון תכשירים, כגון פרוסטגלינדיים שונים (הניתנים בהזלפה לווריד, לתת עור או בשאיפה),

תמונה 1.



מיפוי ממוחשב, CT, של בית החזה של חולה הסובל מ-PAP. ניתן להכיר בעכירות, בעיקר מסוג זכוכית מט, ground glass, המחוצצת על ידי קווי רשת ספטליים היוצרים תבנית כשל פיתוי שלג. העכירות דלה יותר בפריפריה

תמונה 2-3.



חולים ב-COPD מתאמנים בסדנת השיקום. האימוץ האירובי כולל הליכה על גבי מסילה נעה או באופניים. תכנית האימוץ מותאמת לכל משתתף על פי כושרו ומגבלותיו הייחודיים (עצימות המאמץ, כשני שלישים מהמרב האיש). האימוץ כולל גם תרגילי נשימה וחיזוק שרירי הגפיים. החולים מתאמנים תוך תוספת חמצן לפי הצורך

מעכבי פוספודיאסטרז 5, PDE15, ונוגדי אנדותלין (שני האחרונים ניתנים בדרך הפה). תכשירים אלה מקטינים את התנגדות הריאתית, מקטינים את הלחץ הריאתי, משפרים את סיבולת המאמץ ומאריכים את משך הזמן עד התרחשות פרוגרסיה. משך החיים הוארך בהשוואה לקונטרול היסטורית, אך רק התכשיר פלולן (Epoprostenol, Prostacyclin) הוכח במחקר מבוקר וישיר אל מול פלצבו כמאריך חיים¹⁰. לחולים בדרגה תפקודית קשה, ניתן להתחיל בטיפול גם בתכשירים דרך הפה. בחולים בדרגה תפקודית מתקדמת ביותר, מעניקים בדרך כלל טיפול בפרוסטנאיד (בדרך כלל פלולן), דרך צנתר מרכזי. במקרים שבהם ההשפעה הטיפולית אינה מספקת או דועכת, ניתן להמיר או להוסיף תכשיר⁹. לצירוף תכשירים יש לעתים השפעה אדיטיבית. מרבית התכשירים ושילוביהם מאושרים ונכללים בסל הבריאות בישראל. מטרת הטיפול היא להשיג שיפור משמעותי בדרגה התפקודית ובסיבולת המאמץ, כמשתקף ממרחק ההליכה במשך שש דקות. בנכחות דרגה תפקודית נמוכה ובהעדר תגובה לטיפול מיטבי משולב, יש לשקול השתלת ריאה. לאור מורכבות האבחנה והטיפול, יש הצדקה כי חולים אלה יטופלו במרכזים ייעודיים אשר רכשו ניסיון בטיפול במחלה.

לאחרונה התגלו טיטות במספר גנים ספציפיים הקשורים ל"ד ריאת", משפחתי או ספודי, והעיקרית שבהן היא מוטציה בגרם הגדילה BMPR2¹¹. טרם הוכח כיצד גורמת המוטציה למחלה ומדוע רק שיעור קטן מקרב נשאי המוטציה מפתחים מחלה קלינית.

מסלול אבחנתי בנכחות יל"ד ריאתי: נכחות יתר לחץ דם ריאתי מאותרת בדרך כלל לראשונה בעזרת אקו-דופלר המבוצע לבירור סימפטומים מחשידים או מסיבות אחרות. מדידה זו אמינה יחסית, אם כי לוקה באבחון שגוי שלילי וחיוני ולכן, במקרים הגבוליים אמינות מדידת הלחץ באקו מוגבלת. עם הוכחת קיום לחץ סיסטולי מוגבר, < 40 מ"מ כספית, יש לאתר גורמי סיכון כגון סיפור משפחתי או חשיפה למדכאי תיאבון. לאחר זאת יש לשלול קיום גורמים ל"ד ריאתי משני. יש לשלול קיום מחלת ריאה על ידי בדיקת תפקודי ריאה (ו/או הדמיה). מחלת הלב השמאלי, מחלת מסתמי הלב או מום לב מולד נשללים על ידי בדיקת אקוקרדיוגרפיה ונכחות קרישי דם בריאה נשללת על ידי מיפוי פרפוזיה ו/או על ידי CT angio של הריאה. חשוב להדגיש כי נכחות מחלת לב או ריאה בחומרה זעירה, אין בה כדי לזקוף את הלחץ הריאתי המוגבר למחלת הלב או הריאה, ולכן אין בהן כדי לשלול כי מדובר ב"ד ריאתי עורקי ראשוני".

צנתור הלב הימני: עם תום הבירור המתואר, יש לבצע בכל מקרה צנתור הלב הימני. לצנתור מטרות רבות ובהן מדידה מדויקת של הלחץ הריאתי, מדידת לחץ הקצה של נימי הריאה, ה-PCWP (לשם שיליה סופית של קיום הפרעה ליבית דיאסטולית)

ושלילת קיום אנמליה מולדת ודלף ליכי משמאל לימין. בנוסף לאלה נבדקת בצנתור התגובה החריפה למתן מרחיבי כלי דם של הריאה. רק עשרה אחוזים עד 20 אחוז מקרב הנבדקים יגיבו משמעותית לוודילטור¹². חשיבות איתורם של המגיבים כפולה: לתגובתיות חשיבות פרונגוסטית ובנוסף קיימת משמעות לאפשרות הטיפול בנוגדי תעלות הסידן, טיפול זול לאין שיעור ביחס לחלופות.

יתר לחץ דם ריאתי כרוני טרומבואמבולי (CTEPHT) – טרומבואמבוליוס ורידי וריאתי היא מחלה שכיחה. ברצוננו להתייחס למהלך הטבעי בחלק מהחלקים בתסחיף לריאה השורדים את השלב החריף (בהעדר ו/או בנכחות טיפול סגולי¹³). מירב החולים אכן מחלימים, הקרישים נספגים והלחץ במחזור הקטן נותר נורמלי. אולם, לאחרונה התברר כי ספיגת הקרישים מן הריאה אינה מלאה וכ-40 אחוז מהשורדים ניתן לאתר שרידי קרישים שלא נספגו¹⁴, אם כי במרבית החולים הללו אין התפתחות של יל"ד ריאתי. במעקב פרנספקטיבי אשר בוצע לאחרונה נמשך כשנתיים לאחר האירוע החריף, נמצא כי 3.8 אחוזים מהשורדים פיתחו יל"ד ריאתי קל עד בינוני במהלך המעקב¹⁴. שיעור זה גבוה הרבה יותר מהמשוער קודם למחקר זה¹⁵ ולפי, רק עד מחצית האחוז מקרב השורדים תסחיף חריף מפתחים CTEPH. גורמי הסיכון להתפתחות CTEPH טרם הוגדרו ורק מיעוט החולים סובלים ממנייה פרו-טרומבוטית מוכרת. מחלת ה-CTEPHT היא קשה ופרוגרסיבית ובהעדר טיפול, מרב החולים מפתחים אי ספיקה ימנית ואינם שורדים. טיפול נוגד קרישה בחולים אלה ו/או גם מסנן לווריד הנבוכ התחתון, מטרותם אך למנוע הישנות. לאחרונה התפתחה חלופה טיפולית כירורגית במחלה זו. מדובר בניתוח Thrombendarthrectomy^{16,17}. ניתוח זה שונה מאוד מאמבולקטומיה המבוצעת לעתים בשלב החריף, משום שבמצב הכרוני הקרישים מאורגנים ועברו אינקורפורציה לדופן העורק. לכן, נדרשת דיסקציה של הקריש המאורגן לא רק מן העורק הראשי או האונתי אלא גם מהעורקים הפריפריים, לעומק ככל שניתן. לאחר הניתוח ובעקבותיה-פרפוזיה, קיים סיכון להתפתחות בצקת ריאה. אם שררו החולים את הניתוח (תמותה של כחמישה אחוזים), צפוי הלחץ הריאתי לרדת לנורמה ותפקוד החולים משתפר במידה ניכרת. ביצוע הניתוח דורש מיומנות רבה ועל כן הוא מבוצע במספר מוגבל של מרכזים בעולם^{16,17}. ניתן לבצעו גם במרכזים רפואיים בארץ בסיוע מומחים עולמיים המומנים לפי הצורך.

טיפול תרופתי ב-CTEPHT: למרות שהטיפול הנבחר והמיטבי בחולים עם CTEPH הוא כירורגי, ניתן להציע לחלק מן החולים גם טיפול וודילטורי ספציפי. מדובר בעיקר בחולים עם CTEPH אשר אינם נתיחים (הן בעקבות נכחות קרישים בכלים פריפריים או בעקבות התוויות נגד), בחולים בהם ניסיון ניתוחי כשל (לא הושגה ירידת הלחץ) או

וויברציות. הפעולה חוזרת כעשר פעמים עד 20 פעם, ובסך הכל מוזרמים עשרה ליטרים עד 20 ליטר. ההחזר הראשוני מכיל נוזל עכור שצבעו כשל החלב והפעולה נמשכת עד אשר נוזל ההחזר הופך לצלול יחסית. לאחר מספר ימים נשטפת הריאה האחרת. לאחר השטיפה חש המטופל הקלה סימפטומטית מיידית, הנשימה "קלה" יותר, חל שיפור מידי בחמצון ומאחר יותר גם בתפקודי ריאה אחרים, במראה הרנטגני ובסיבולת המאמץ. התקדמות בהבנה של האטיולוגיה של המחלה הושגה לאחרונה בדרך מקרה. במחקר המטולוגי בעכברים נמצא כי פגיעה בטרם הגדילה, GMCSF, מביא להתפתחות מחלת דמוית PAP²⁰. מסתבר כי גם אצל מרבית החולים ב-PAP אותו נוגדנים עצמיים כנגד GMCSF²⁰. מכאן כי הבשלת המקרופגים והכשרתם לפרק את הסורפקטנט תלויה ב-GMCSF. נטרול של ה-GMCSF על ידי הנוגדנים העצמיים פוגע בהבשלת המקרופגים. אולם למרבית הפלא, לנטרול ה-GMCSF כמעט אין השפעות נספות, כלל מיעוט השפעות המטולוגיות, לכך מנטייה מוגברת בקרב חולים אלה לזיהומים על ידי חיידק הנקטרדיה. לאור המתואר, מחלה זו היא מודל ברור למחלה אוטואימונית כאשר תפקיד הנוגדנים בהתפתחותה קריטי, כמו גם באנמיה המוליטית מסוג קומבס חיובי, מחלה הנובעת מקישור נוגדנים עצמיים לכדוריות, קישור המביא לסילוקן.

פרופ' יששכר בן-דב, מנהל המכון למחלות ריאה, המרכז הרפואי ע"ש ח. שיבא, תל השומר, מסונף לבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

אף על ידי שטיפת ריאה והדגמת מקרופגים טעונים בגופים למלריים עתירי פוספוליפיד ונוכחות חומר אוזינופילי הנצבע חיובי ב-PAS.

הדמיה של בית החזה ותפקודי הריאה ב-PAP: צילום בית החזה דרמטי ונראית בו עכירות/הלבנה אלבואורית, מסיבית, דיפוסית, בכל אונות הריאה. מראה הצילום דומה לשל בצקת הריאה, אולם החולה אינו במצוקה חריפה כזו הצפויה בנוכחות בצקת או דלקת ריאה זיהומית ממושטת. כאמור, די בקיום פער זה בין מצב קליני ניעו יחסית במנוחה לבין עכירות רנטגנית ממושטת כדי לרמז על קיום המחלה. להדמיה ממוחשבת, CT, מראה אופייני וקל לזיהוי. העכירות ממושטת אך נעדרת מן הפסגות ומפריפריית הריאה כאשר הכתמים הלבנים מחורצים, בפיזור שתי וערב בקווים ספטליים מעובים היוצרים מראה אופייני כשל פתיתי שלג או אבני מדרכה (תמונה מס' 1).

תפקודי הריאה מורים על קיום רסטריקציה בחומרה משתנה, היפוקסיה במנוחה הגוברת במאמץ וירידה ניכרת בכושר הדיפוסיה.

הטיפול ב-PAP: נסינות טיפוליים שונים ב-PAP, כלל טיפול מרכז חיסון, כשלו. הטיפול המומלץ הוא שטיפה מכאנית של הריאה לשם ריקון עודף החומר הפוספוליפיד. ביצוע השטיפה דורש צוות מיומן והיא מבוצעת בהדרגה מלאה ולאחר החדרה לקנה של צינור (Tube) מפוצל המכיל פתח אחד לסמפון השמאלי ואחר לקנה ולסמפון הימני. שני הפתחים מופרדים זה מזה בצורה מלאה כך שניתן בו זמנית להנשים ריאה אחת ולהחדיר נוזל שטיפה לאחרת. כמות הנוזל היא כ-1 ליטר בכל מחזור והוא מזורז ומרוקן בכוח הגריטציה ובסיוע פיזיותרפיה

כגשר בתקופה שטרם ולאחר הניתוח. דווחה השפעה המודינמית ותפקודית חריפה בעקבות הטיפול, אך מעטים המחקרים המבוקרים בתחום (קיים מחקר מבוקר עם בוסנטן, Tracleer¹⁸) והידע לגבי התועלת לטווח רחוק מוגבל.

מחלה PAP (Pulmonary alveolar proteinosis) אוטואימונית - מחלה זו נדירה מאוד ובארץ מוכרים כ-22 חולים בלבד, כשני שלישים מהם הם ממוצא צפון אפריקאי או עיראקי והיתר ממוצא ערבי¹⁹ (שכיחות של כ-3-4 למיליון). המחלה שכיחה בעשור שלישי-רביעי, ובארץ שיעור הגברים והנשים דומה. למחלה שני היבטים חשובים, האחד היותה ברר טיפול יעיל והאחר הוא הרקע האוטואימוני שלה. הידע העדכני נסקר לאחרונה²⁰. מרכיבו הפוספוליפדיים של הסורפקטנט נוצרים על ידי תאי האפיתל האלבואוריים מסוג II באופן נורמלי, אך כושר הדגרדציה של החומר לקוי ועל כן הוא מצטבר בחללים האלבואוריים, בתאי אפיתל, במקרופגים ובסימפונות הקטנים. נוכחות החומר פוגעת בחילוף הגזים ובהיענות הריאה. החולה מפתח שיעול, דיספנאה במאמץ והיפוקסיה. התפתחות הסימנים הדרגתית אך מביאה בסופו של דבר למגבלה קשה עד אי ספיקה נשימתית ולכשלון החדר הימני. הסימנים בבדיקה הפיזיקלית מזעריים, קלבינג וקולות הלואי של הנשימה (קרפיטציות) נעדרים בדרך כלל. המחלה נוטה לעתים לרמיסיה עצמונית אך שכיח יותר כי היא מתקדמת.

אבחנת PAP: המראה הרנטגני והפער בינו לבין המצב הקליני, יש בו כדי לעורר חשד לקיום המחלה. האבחנה נקבעת על ידי דגימת הריאה בביופסיה פתוחה, בביופסיה ברונכוסקופית ולעתים

-(השימה ביבליוגרפית).....
1. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 4;350(10):1005-12
 2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in COPD: a statement of the American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:51-40
 3. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-1413.
 4. Abnormal Pulmonary Artery Pressure Response in Asymptomatic Carriers of Primary Pulmonary Hypertension Gene. Kübler R, Vogt, Christine Fischer, Horst Olschewski, Helmut F. Kuecherer and Wolfgang Ekkehard Grünig, Bart Janssen, Derliz Mereles, Ulrike Barth, Mathias M. Borst, *Circulation* 2000;102:1145-1150.
 5. Clinical classification of pulmonary hypertension. Simonneau G; Galie N; Rubin LJ; Langleben D; Seeger W; Domenighetti G; Gibbs S; Lebrec D; Speich R; Beghetti M; Rich S; Fishman A J. *Am Coll Cardiol* 2004 Jun 16;43(12 Suppl 5):55-125.
 6. Pulmonary hypertension surveillance--United States, 1980-2002. Hyduk A; Croft JB; Ayala C; Zheng K; Zheng ZJ; Mensah GA. *MMWR Surveill Summ*. 2005 Nov 11;54(5):1-28.
 7. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. McLaughlin VV; Shillington A; Rich S. *Circulation* 2002;106:1477-82.
 8. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. cloughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. *Eur Respir J*, 2005; 25:244-9
 9. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. *Chest*, 2007; 131:1917-28
 10. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. *N Engl J Med*, 1996; 334:296-302
 11. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. Machado RD, Aldred MA, James V, Harrison RE, Patel B, Schwalbe EC, Gruenig E, Janssen B, Koehler R, Seeger W, Eickelberg O, Olschewski H, Elliott CG, Glissmeyer E, Carlquist J, Kim M, Torbicki A, Fijalkowska A, Szczczyk G, Parma J, Abramowicz MJ, Galie N, Morisaki H, Kyotani S, Nakanishi N, Morisaki T, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O, Soubrier F, Coulet F, Morrell NW, Trembath RC. *Hum Mutat*, 2006; 27:121-32
 12. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. *N Engl J Med*, 1992; 327:76-81.
 13. Kearon C, Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107, Suppl. 1:22-30.
 14. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*; 2006;129:192-7.
 15. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004; 350:2257-64.
 16. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 1990;81:1735-43.
 17. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*. 1992;5:334-42.
 18. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. *Eur Respir J*, 2006; 28:138-43.
 19. Pulmonary alveolar proteinosis in Israel: ethnic clustering. Ben-Dov I, Kishinevski Y, Roznman J, Soliman A, Bishara H, Zelligson E, Grief J, Mazar A, Perelman M, Vishnizer R, Weiler-Ravell D. *Isr Med Assoc J*. 1999;2:75-8
 20. Pulmonary alveolar proteinosis. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. *N Engl J Med*, 2003; 349:2527-39.

סכיזופרניה והשמנה

הנתונים אינם חד משמעיים בכל הנוגע לתופעות הלואי המטבוליות והעמידות לאינסולין של תרופות נוגדות פסיכזה מדור שני, בהשוואה לתרופות מהדור הראשון. האם תרופות הדור השלישי יפתרו את הדילמה

ד"ר גיא שושהיים



ספרן של התרופות נוגדות הפסיכוזות מדור שני הולך וגדל וכך גם המקום שהן תופסות בטיפול בסימפטומים פסיכוטיים. התרופות האלו, שנחשבות ליעילות יותר מהתרופות מהדור הראשון, הפכו למועדפות בזכות מיעוט תופעות הלוואי האקסטרא-פירמידליות האקוטיות והכרוניות והתועלת שלהן בהפחתת הסימנים השליליים של המחלה. ההבדלים בינן לבין התרופות הישנות יותר נובעים מכך שהספציפיות שלהן לקולטני הדופאמין, ובמיוחד D2, נמוכה יותר והן פועלות, בין היתר, גם על קולטנים סרטוגריים והיסטמינרגיים.

תופעות הלוואי של התרופות מהדור הישן הן מטרידות וחלקן אף בולט לעין. מנגד, חשוב לציין כי הדיווחים העדכניים על תופעות הלוואי של התרופות מהדור השני, שנמסרים בשנים האחרונות, מצביעים על עלייה בהאירעות של תופעות לוואי האופייניות יותר, תופעות שהן לכאורה פחות בולטות לעין אך מטרידות לא פחות. במקביל, מופיעים מחקרים עדכניים המעידים על המוסכמה כי יעילותן של התרופות מהדור החדש גבוהה יותר, כך שהשיקול הקליני של בחירת התרופה המתאימה הפך למורכב עוד יותר. הקשר שבין התרופות מהדור השני לתופעות הלוואי המדוברות הוא מורכב ואינו חד משמעי ומחולט ומושפע, ככל הנראה, מגורמים שונים שאינם תלויים בתרופות דווקא ואלה יפורטו בהמשך. גם משמעותן הקלינית של תופעות הלוואי הללו אינה מובנת מאליה.

תופעות הלוואי

תופעות הלוואי של תרופות מדור שני קשורות בעיקר לתסמונת המטבולית. תסמונת זו היא צבר של חמש הפרעות מטבוליות: מטבוליזם גלוקוז לא תקין, השמנה מרכזית, דיסליפידמיה הטרוגנית, יתר לחץ דם ורמות נמוכות של HDL Cholesterol. תוצאה חיובית, כלומר פתולוגית, בשלושה מתוך חמשת המדדים, נחשבת לחיובית מבחינת הימצאות התסמונת. החשיבות של אבחון התסמונת היא לגבי הקשר להאירעות מוגברת של מחלות קרדיוסקולריות, סוכרת מטיפוס 2 ושבץ מוחי. התסמונת הוגדרה על ידי פאנל המומחים של National cholesterol education ncepprogram

adult treatment panel¹. היא קיימת בקרב כרבע מהאמריקאים, ב-60 אחוז מהסובלים מהשמנת יתר ואצל כחצי מחולי הסכיזופרניה². כפי שנרמז בתחילה, יש כיום מחלוקת בספרות האנדוקרינית לגבי חשיבותה הקלינית של התסמונת, בין היתר בגלל שרבים הלוקים בתסמונת סובלים זה מכבר מסוכרת או ממחלה קרדיוסקולרית ובכך מפחיתים ממשמעותה הקלינית כסמן פרגנוסיטי. יש המדגישים כי אין עדיין הבנה מספקת של בסיס פתופיזיולוגי המאחד לכאורה את הגורמים השונים שמרכיבים את התסמונת. המתנגדים לשימוש בתסמונת המטבולית כגורם מנבא ממליצים לצורך הערכת הסיכון לפתח מחלות כמו סוכרת ושבץ, על החלפתה בבדיקת מידת ההשמנה המרכזית לברכה. ההגיון שבכך יוסבר בהמשך. למרות הביקורת המתוארת כאן שנמשכת זה 20 שנה, מהווה עדיין התסמונת המטבולית מוד חשוב בתחום בריאות הציבור לאיתור אוכלוסיות בסיכון גבוה.

גם הפרעות במטבוליזם הגלוקוז, ללא תלות בהפרעות מטבוליות אחרות, קשורות על פי הספרות לטיפול התרופתי בנוגדי פסיכוזות מדור שני. מחקרים מצביעים על כך שחולים הלוקים בסכיזופרניה הם בעלי סיכוי גבוה יותר מהאוכלוסיה הכללית לפתח אי סבילות לגלוקוז וסוכרת מסוג 2, וסיכוי מוגבר זה מהווה את אחד הגורמים העיקריים לקיצור תוחלת החיים בהשוואה לאוכלוסיה הכללית. חוסר ההסכמה בקשר לתפקידו של הטיפול התרופתי בגרימת תופעה זו קיים, מאחר שרוב המחקרים בדקו רק חולים המטופלים בתרופות נוגדות פסיכוזות. מחקרים מהעת האחרונה, שכללו חולים שטרם קיבלו טיפול תרופתי כזה, הצביעו על כך שאכן הייתה להם, ככל הנראה, נטייה מוקדמת לתנגדות לאינסולין^{3,4}. המסקנות ממחקרים אלה תואמות תצפיות מחקריות מהשנים שבהן לא היו עדיין תרופות נוגדות פסיכוזות בשימוש קליני ובהן התגבשה השערה, על פי ממצאים בשדה הקליני, שיש קשר גנטי מולד בין הנטייה לפתח סכיזופרניה וסוכרת. השערה זו נתמכת גם על ידי ממצאים המראים כי קרובי משפחה של חולי סכיזופרניה שאינם חולים במחלה זו נוטים לחלות בסוכרת בשיעור של 18-30 אחוז יותר מאשר באוכלוסיה הכללית.

תרופות פסיכוטיות והשפעה על מטבוליזם

ידוע כי לכלל הלוקים בהפרעות נפשיות משך חיים קצר בכ-20 אחוז מאשר באוכלוסיה הבריאה, ללא קשר לסוג הטיפול התרופתי⁵, כאשר מחלות לב כליליות מובילות בסיבות המוות^{6,7} ולמעשה, התקפי לב, שבץ מוחי ומחלת כלי דם פריפרית יחד גורמים למקרי מוות רבים יותר מהתאבדות באוכלוסיה זו⁸. מתוך כלל הלוקים בהפרעות נפשיות, בקרב חולים סכיזופרניים, שכיום רבים מהם נוטלים טיפול תרופתי אנטי פסיכוטי מדור שני, יש יותר האירעות של תסמונת מטבולית⁹ וגם יותר גורמי סיכון לפתח תסמונת זו, כגון עישון, תזונה לא נאותה וחוסר גישה לטיפול רפואי הולם¹⁰. בנוסף לפוטנציאל הגנטי הקושר בין סכיזופרניה לסוכרת, יש באוכלוסיית החולים הרבה יותר גורמי סיכון הקשורים ספציפית לסוכרת, כגון עישון, מיעוט בפעילות ספורטיבית, צריכת אלכוהול מופרזת, הרגלי אכילה גרועים וצריכת מלח מופרזת¹². הנתונים מראים שבאוכלוסיית החולים גורמי סיכון כעישון, השמנה, יתר לחץ דם, דיסליפידמיה וסוכרת שכחים בשיעור של עד פי שניים¹¹.

מחקר CATIE (Clinical antipsychotic trials of intervention and effectiveness of National institute of mental health), נועד לבדוק את יעילות הטיפול בתרופות אנטי פסיכוטיות. בין כלל ממצאיו עד כה נמצא שהתרופות מהדור שני, אולנזפין וקלזאפין, מעלות בצורה משמעותית את המשקל ובכך מגבירות סיכון להתפתחות דיסליפידמיה וסוכרת מטיפוס 2. לעומתן, ריספרידון וקואטיאפין מעלות משקל בצורה פחותה אך עדיין משמעותית, ופגיעתן במטבוליזם לא אחידה. זיפרסידון ואריפפרזול גורמות לעלייה הפחותה ביותר במשקל בקבוצת תרופות זו והשפעתן על המטבוליזם נמוכה או לא קיימת^{9,10}. הממצאים ממחקר ההמשך CATIE (Tolerability 2 phase) תומכים בכך¹². למרבה הצער, החולים הנוטלים תרופות אלו אינם זוכים לטיפול הולם בבעיות המטבוליות שנגרמות כתופעות לוואי¹².

מחקר עדכני שבדק את יעילות הטיפול התרופתי בספקטרום ההפרעות הסכיזופרניות של הגיל

מה חדש... מחקרים

פחות תמותה ממחלות לב

האיגוד הקרדיולוגי בישראל מדווח על נתונים חדשים ודרמטיים שונאספו במסגרת סקר ה-ACSIS (Acute Coronary Syndromes Survey Israel) הנערך במהלך השנה בכל המחלקות הקרדיולוגיות במרכזים הרפואיים ברחבי הארץ.

לצד נתון אופטימי העולה מהסקר, שמצביע על ירידה בתמותה מהתקפי לב בעשור האחרון, בולטת עלייה מדאגה ביותר של התקפי לב חוזרים בקרב ישראלים שלא נטלו את התרופות הבסיסיות שאותן קיבלו להמשך טיפול לאחר ההתקף הראשון.

94 אחוז מהחולים שהשתחררו מהיחידות לטיפול נמרץ לאחר אוטם שריר הלב מקבלים המלצה להמשיך טיפול בסטטינים להורדת הכולסטרול, אך מקרב החולים שהתקבלו עם התקף שני, מתברר כי רק 68 אחוז לקחו את התרופה בפועל עד לאירוע לב החוזר. טיפול באספירין הומלט ל-99 אחוז מהחולים שהשתחררו לאחר אוטם ראשון, אך רק 77 אחוז מהחולים שהגיעו עם אוטם חוזר לקחו את התרופה בפועל. הבעיה חוזרת על עצמה בכל התרופות החיוניות לחולים לאחר התקף לב ואף לגבי חוסמי בטא, שהם 83 אחוז חולים מול 54 אחוז בפועל, ולגבי מעכבי האנזים ACE, 76 אחוז חולים לעומת 54 אחוז בפועל בלבד.

סקר ה-ACSIS מראה על ירידה דרמטית בתמותה מהתקפי לב שחלה בישראל במשך פחות מעשור. בשנת 2000 התמותה כעבור חודש לאחר התקף עמדה על 10.4 אחוזים ואילו כעת היא עומדת על כארבעה אחוזים בלבד.

על פי נתוני האיגוד הקרדיולוגי בישראל, אוטם שריר הלב הוא אחד מגורמי המוות העיקריים בישראל ובעולם, מדי שעה מגיעים לבתי החולים כשני ישראלים עקב אוטם חריף בשריר הלב. מדובר בכ-50 חולים ליום, המהווים רק את קצה הקרחון, כיוון שעוד כ-15 ישראלים ביום אינם זוכים כלל להגיע לבתי החולים ומתים מוות פתאומי טרם הגיעה אליהם עזרה.

בהשוואה ל-30.1 אחוז במטופלים עם הפרעות לא פסיכוטיות. אחד הממצאים החשובים והעדכניים בנושא הוא של Reist וחב'²⁹ שברקו נתונים מ-20 אחוז מבתי החולים הציבוריים בארצות הברית, בין השנים 1988 ל-2002, ומצאו שלכאחוז מהמטופלים הייתה אבחנה של סכיזופרניה או מחלה סכיזואפקטיבית. אלה נחשבו לצרכני תרופות אנטי פסיכוטיות מדור שני פוטנציאליים. שאר המטופלים נחשבו לקבוצת ביקורת שלא נטלת טיפול זה (עד שנת 1997, יותר ממחצית מהתרופות האנטי פסיכוטיות שניתנו היו מהדור החדש, כך שהכותבים הניחו שניתן לייחס עלייה בהבדלי הימצאות בעיות מטבוליות בין שתי הקבוצות לשינוי מגמה זה). בין השנים 1998 ל-2002 עלה אחוז השמנים בקבוצת הביקורת מ-1.2 אחוזים ל-3.8 אחוזים, לעומת עלייה מ-5.9 אחוזים ל-18.5 אחוז בפסיכטיים. אבחנה של סוכרת עלתה בשנים אלו בקבוצת הביקורת מ-7.5 אחוזים ל-15.3 אחוז, לעומת עלייה מ-6.1 אחוזים ל-17.4 אחוז בחולים הנוטלים טיפול אנטי פסיכטי מדור שני.

גם במחקר, כמו במחקרים קודמים, המסקנות לגבי מידת הקשר הישיר בין הטיפול לתסמונת המטבולית היו זהירות מאוד. לעומת זאת, ה-FDA קבע כבר ב-2003 שכל קבוצת התרופות האנטי פסיכוטיות מהדור שני קשורה לתסמונת המטבולית. הצהרה זו ניתנה ללא אבחנה בין התרופות השונות בקבוצה, למרות ההבדלים הגדולים ביניהן. למשל, האפקט של פלונקס וזיפרקסה על השמנה, שהוא משמעותי יותר מאשר בתרופות אחרות בקבוצה, וזאת, ככל כנראה, בגלל שהוא מתווך על ידי חסימת הרצפטור ל- $H_{1.33,34}$. מחקרים נוספים מראים שגם תרופות מדור ראשון, פנותיאזינים כמו רידזין ולרגטיל, קשורות יותר מתרופות high potency מדור ראשון, כמו הלידול, לעלייה ברמות כולסטרול ושומנים, כך שגם השפעת המעבר מטיפול בתרופות מדור ראשון לדור שני לא ניתנת לחיזוי^{36,35}.

באופן תיאורטי, אם נעשית החלפה תרופתית כזו, ניתן לראות אפילו ירידה בהיארעות התסמונת המטבולית. יש לזכור שכבר ב-1975 הודגם קשר אפשרי בין טיפול בתרופות אנטי פסיכוטיות מדור ראשון דווקא לבעיות מטבוליות³². אז נחשבו היפרליפידמיה, סוכרת, יתר לחץ דם, שינויים בא.ק.ג ועישון כגורמי סיכון למחלות קרדיווסקולריות. באחד המחקרים מהתקופה הזו נברקו 867 גברים ו-859 נשים מאושפזים. ל-71 אחוז מהגברים ול-85 אחוז מהנשים היה גורם סיכון אחד לפתח מחלה קרדיווסקולרית. ל-37 אחוז ול-56 אחוז היו שני גורמי סיכון, בהתאמה. מכאן שייתכן כי כבר בזמן שלא היו תרופות מהדור השני החלה "המגפה" של הבעיות המטבוליות, אך הייתה התעלמות מכך. בנוסף להשגות אלו, עיבוד של מספר מחקרים מעלה סברה שיש קשר גנטי בין סכיזופרניה לקצב מטבולי נמוך^{38,37}, כלומר מועדות

המוקדם, השווה בין טיפול באולנפין, ריספרידון ומולנדרון (מובאן), שהיא תרופה מדור ראשון. נמצא שלא רק שהיעילות של התרופות מדור שני לא הייתה גבוהה יותר, אלא שהן גם גרמו לעלייה משמעותית במשקל ואולנפין גרמה גם לעלייה ברמת כולסטרול בצום, LDL, אינסולין וטרגס-אמינוזות¹³.

מבחינת חומרת תופעות הלוואי, די בכך שניתן את הדעת להשמנת היתר מתוך כלל מדדי התסמונת. ההשמנה גורמת, ככל הנראה, להפחתה של שש שנים עד 13 שנה ממשך החיים¹⁴ והנתונים מראים כי כלל הלוקים בהפרעות נפשיות שמנים יותר מהאוכלוסיה הבריאה¹⁵⁻¹⁷, אפילו אם מתקנים את הממצאים על ידי התחשבות בהשפעה של גורמים אחרים כמו עישון, גיל ומוצא אתני¹⁸.

מבחינה פתופיזיולוגית ידוע כי ההשמנה קשורה להתפתחות יתר לחץ דם, היפרליפידמיה וסוכרת מסוג 2¹⁹. הסוכרת נרמט כנראה כי הסיכון לפתח עמידות לאינסולין גובר עם השמנה, בעיקר ההשמנה המרכזית. החשד להתפתחות העמידות לאינסולין צריך לעלות גם כאשר יש רק ממצא של רמות LDL גבוהות ו-HDL נמוכות ורמת טריגליצרידים גבוהה^{21,27}. הסיבה היא שהעמידות לאינסולין מתרחשת מוקדם יותר ברקמת השומן מאשר ברקמת האחרות, דבר הגורם לשחרור מוגבר של חומצות שומן מרקמה זו ואז רמת הטריגליצרידים עולה בדם².

תרופות כמו אולנפין וקלזאפין גורמות להפרעות במטבוליזם השומנים, בהתאם למידת ההשמנה שהן גורמות²⁰, אך יש אוכלוסיית מטופלים קטנה ומשמעותית המראה הפרעות מטבוליות תחת טיפול בתרופות מדור שני, גם ללא עדות להשמנה מרכזית. עובדה זו מעוררת חשד כי יש גם מנגנון ישיר שבאמצעותו משפיעות התרופות על מטבוליזם הסוכר והשומנים, או שאפילו שינוי קטן בגודל רקמת השומן הוא משמעותי דיו לפגיעה במטבוליזם זה^{22,3}.

מבין התרופות המדוברות, אולנפין וקלזאפין^{10,24} מעלות סיכון להיפרגליצמיה, עמידות לאינסולין וסוכרת מסוג 2^{20,23,25}. משמעותה של העמידות לאינסולין היא שיש רגישות נמוכה להשפעה של אינסולין על רקמה נורמלית והיא קשורה לפגיעה באיזון רמות הגלוקוז. גם מטבוליזם גלוקוז לא תקין גורם לעלייה ברמת השומנים בפלזמה, ליתר לחץ דם, לרמות HDL נמוכות ובנוסף, להגברת הקרישיות ולעלייה בסמנים דלקתיים, וכולם קשורים להתפתחות מחלות קרדיווסקולריות^{26,28}.

Mcevoy וחב' מצאו במחקר CATIE, שחולי סכיזופרניה סבלו מתסמונת מטבולית בשיעור של 42.7 אחוז בתחילת המחקר, פי שניים מאשר באוכלוסיה הכללית⁹. בפילנד נמצא כי התסמונת קיימת ב-36.2 אחוז בסכיזופרנים וב-41.4 אחוז בסובלים מהפרעות פסיכוטיות לא אפקטיביות,

האוכלוסיה בדרך כלל אינם כוללים אנשים מחתך דמוגרפי זה. לסיכום, ניתן לומר כי על בסיס הידע המצוי כעת, יש להימנע מאמירה גורפת לגבי השפעתן המזיקה של התרופות המדוברות, אולם יש להתייחס בכובד ראש לכל שינוי מטבולי שנגרם, גם אם מדובר בהשמנה קלה בלבד. נראה שסוגיית בחירת הטיפול בנוגדי פסיכוזה נותרה מורכבת ולא נעשתה פשוטה יותר עם הכנסת התרופות מהדור השני. למרות ריבוי הספרות בנושא לאחרונה ובשל המחלוקת, יש צורך באיסוף מידע נוסף, לאורך זמן, ויש לפעול להמשך פיתוחן של תרופות מדור שלישי עם יעילות ופרופיל תופעות לוואי מיטביים.

ד"ר גיא שושהיים, השירות הפסיכיאטרי, מרכז רפואי העמק, שירותי בריאות כללית

לב לתופעה הקיימת זה זמן רב. כמו כן, ייתכן שהמחקרים מוטים בשל cohort effect, כלומר הטיה הטבעת מכך שקבוצת גיל מסוימת מושפעת משינויים סביבתיים וחברתיים המתבטאים בממצאי המחקר, מהשמנה החברה כולה. אחרי הכל, ידוע כי גם באוכלוסיה הכללית ההשמנה גוברת ונעמדת מוקדם יותר. למשל, בבדיקות ההשמנה לפי BMI שנעשו בארצות הברית ב-1995, היה שיעור השמנים 15.3 אחוז ואילו ב-2005 הוא הגיע ל-23.9 אחוז³⁰. גם גורמים כמו מעמד סוציאקונומי נמוך והשכלה נמוכה מנבאים השמנה³¹ ובאוכלוסיית החולים במחלות נפש יש חולים רבים עם נתונים דמוגרפיים כאלה. יתרה מזאת, כאשר בודקים את נושא ההשמנה במחקרים, קבוצת הביקורת עבור החולים בסכיזופרניה, לפחות בארצות הברית, צריכה לבוא מאותו רקע דמוגרפי ולא תמיד ניתן לגייס קבוצה כזו, שכן נתוני הסקרים המספקים מידע על כלל

להשמנה, ללא קשר לטיפול התרופתי, וזאת בניגוד להבחנה הקלאסית של Kretschmer, שהיה מהאבות המייסדים של המקצוע אשר ניסה להבדיל חיצונית בין הסכיזופרנים, הרוזים, לבין אלה הסובלים מהפרעות מצב רוח, השמנים יותר. צריך לזכור שגם תרופות אחרות כמו ולפרוט, ליתיום טריציקליים ומיטרופין, אשר ניתנות לעתים במקביל לתרופות האנטי פסיכוטיות, גורמות להשמנה ואולי גם להפרעה במטבוליזם הסוכר.

האם קיימת הטיה מחקרית

הטוענים לכך שיש צורך בזהירות בקביעת הקשר בין הטיפול התרופתי לתופעות הלוואי מציינים מספר גורמים נוספים: ראשית, ייתכן שמודעות מוגברת לתופעות הלוואי יוצרת תמונה מוטעית של עלייה בשכיחות הבעיות המטבוליות, זאת משום שכיום רופאי הקהילה נותנים יותר תשומת

.....(השימה ביבליוגרפית).....

1. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-3421. Abstract
2. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl7):4-18.
3. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19(suppl1):1-93.
4. Haupt DW, Newcomer JW. Abnormalities in glucose regulation associated with mental illness and treatment. J Psychosom Res. 2002;53:925-933. Abstract
5. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry. 1998;173:11-53. Abstract
6. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. Am Heart J. 2005;150:1115-1121. Abstract
7. Colton CW, Manderscheid RW. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. Prev Chronic Dis. 2006;3:A42.
8. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;171:502-508. Abstract
9. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. Schizophr Res. 2005;80:19-32. Abstract
10. Compton MT, Daumit GL, Druss BG. Cigarette smoking and overweight/obesity among individuals with serious mental illnesses: a preventive perspective. Harv Rev Psychiatry. 2006;14:212-222. Abstract
11. Birke Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry. 2006;51:480-491. Abstract
12. naes AB, Sogaard AJ, Engh JA, et al. Sociodemographic characteristics and cardiovascular risk factors in patients with severe mental disorders compared with the general population. J Clin Psychiatry. 2006;67:425-433. Abstract
13. Lambert TJ, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. Med J Aust. 2003;178(suppl):S67-70. Abstract
14. Sikich L. Double-blind comparison of first and second generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: findings from the treatment of early onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J psychiatry in advance September 2008
15. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med. 2003;138:24-32. Abstract
16. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999;60:215-220. Abstract
17. Coodin S. Body mass index in persons with schizophrenia. Can J Psychiatry. 2001;46:549-555. Abstract
18. McElroy SL, Frye MA, Sup Susce MT, Villanueva N, Diaz FJ, de Leon J. Obesity and associated complications in patients with severe mental illnesses: a cross-sectional survey. J Clin Psychiatry. 2005;66:167-173. Abstract
19. Wirshing DA, Boyd JA, Meng LR, Ballon JS, Marder SR, Wirshing WC. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. J Clin Psychiatry. 2002;63:856-865. Abstract
20. Casey DE, Haupt DW, Newcomer JW, et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl7):4-18.
21. pes T, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63:207-213. Abstract
22. Daumit GL, Clark JM, Steinwachs DM, Graham CM, Lehman A, Ford DE. Prevalence and correlates of obesity in a community sample of individuals with severe and persistent mental illness. J Nerv Ment Dis. 2003;191:799-805. Abstract
23. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care. 2004;27:596-601. Abstract
24. Gianfrancesco FD, Grogg AL, Mahmoud RA, Wang RH, Nasrallah HA. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. J Clin Psychiatry. 2002;63:920-930. Abstract
25. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. Can J Psychiatry. 2006;51:480-491. Abstract
26. Reaven G. Syndrome X: 10 years after. Drugs. 1999;58(suppl1):19-20; discussion 75-82.
27. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2005;48:1684-1699. Abstract
28. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. J Clin Psychiatry. 2007;68(suppl1):20-27.
29. Reist C, Mintz J, Albers LJ, et al. Second-generation antipsychotic exposure and metabolic-related disorders in patients with schizophrenia: an observational pharmacoepidemiology study from 1988 to 2002. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:46-51
30. Centers for Disease Control and Prevention. State-specific prevalence of obesity among adults—United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55:985-958
31. Kant AK, Graubard BI. Secular trends in the association of socio-economic position with self-reported dietary attributes and biomarkers in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1971-1975 to NHANES 1999-2002. Public Health Nutr. 2007;10:158-167.
32. Schwalb H. Risk factors of coronary heart diseases in hospitalized psychiatric patients [in German]. MMW Munch Med Wochenschr. 1975;117:1181-1188.
33. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. J Clin Psychiatry. 1999;60:358-363
34. Matsui-Sakata A, Ohtani H, Sawada Y. Receptor occupancy-based analysis of the contributions of various receptors to antipsychotic-induced weight gain and diabetes mellitus. Drug Metab Pharmacokinet. 2005;20:368-378
35. Serafetinides EA, Colmore JP, Rahhal DK, et al. Trifluoperidol in chronic male psychiatric patients. Behav Neuropsychiatry. 1971;3:10-12
36. Sasaki J, Funakoshi M, Arakawa K. Lipids and apolipoproteins in patients treated with major tranquilizers. Clin Pharmacol Ther. 1985;37:684-687
37. Hoskins RG, Sleeper F. Basal metabolism in schizophrenia. Arch Neurol Psychiatry. 1929;187:358-362
38. Nilsson BM, Forslund AH, Olsson RM, et al. Differences in resting energy expenditure and body composition between patients with schizophrenia and healthy controls. Acta Psychiatr Scand. 2005;114:27-35



הטיפול במחלות הגנטיות

לאחר השלמת פרויקט הגנום האנושי ופיתוחן של טכנולוגיות נוספות בעשור האחרון, קיימת הבנה טובה יותר של התהליכים הפתולוגיים המובילים למחלות הגנטיות, שיפור וייעול בתהליכי האבחון שלהן ואפשרויות טיפוליות חדשות למחלות גנטיות שונות. עם זאת, לרוב המחלות הגנטיות עדיין אין כיום טיפול. במרבית המקרים, האפשרות היחידה העומדת בפני המטופל ורופאו היא מניעה של מקרים נוספים במשפחה על ידי ייעוץ ואבחון טרום לידתיים

ד"ר עידית מאיה, ד"ר חגית בריס,
פרופ' מרדכי שוחט

מטרת מאמר זה היא להביא לידיעת הרופאים שאינם עוסקים בגנטיקה רפואית את אפשרויות הטיפול במחלות גנטיות שונות ולתאר התערבויות טיפוליות עתידיות.

כאשר מתארים טיפול במחלות גנטיות, עלינו להביא בחשבון מספר שאלות. הראשונה, האם הטיפול מביא לשיפור במצבו של החולה? השנייה, האם טיפול זה מביא להחזרת הגוף למצב הפיזיולוגי הראוי? והשלישית, האם הטיפול מביא לריפוי המחלה? במידה שהמטרה היחידה העומדת מול עינינו היא ריפוי המחלה, קיימות במחלות מסוימות כמה אפשרויות ריפוי, כגון: השתלת מח עצם (בשלב מוקדם של המחלה), השתלת תאי אב (Stem Cell Therapy) וטיפול בהנדסה גנטית (Gene Therapy). כל שאר הטיפולים אינם מביאים לריפוי המחלה אלא מטפלים במחלה ברמת המטבוליט העודף או האנזים החסר ומביאים לשיפור הביטויים הקליניים של המחלה (הפנוטיפ שלה). טיפולים אלה יש לתת למטופל למשך כל חייו^{1,2}.

טיפול אנזימתי חליפי (Enzyme Replacement Therapy)

בעשור האחרון, הטיפול האנזימתי⁹⁻³ במחלות אגירה ליוזומליות הפך לזמין לחולים והתאפשר כתוצאה מהבנה מעמיקה של תהליכי הפתוגנזה שהובילו למחלות אלו. החיסרון העיקרי של הטיפול האנזימתי החליפי הוא מחירו, מה שגורם לזמינות נמוכה במדינות רבות.

דוגמה לטיפול מוצלח כזה הוא טיפול במחלת גושה (Gaucher Disease). ב-12 השנים האחרונות, יותר מ-3,500 חולים במחלה זו טופלו על ידי מתן תוך ורידי קבוע של האנזים ההומני המטוהר ביתא גלוקוצרברוזידאז (β Glucocerebrosidase). גישת טיפול זו הוכיחה את עצמה גם כיעילה וגם כבטוחה בטיפול במחלת גושה ללא ביטוי נירולוגי (Non Neuropathic Gaucher Disease) בעולם כולו. טיפול אנזימתי חליפי יעיל ידוע גם ביחס למחלת פברי (Fabry's Disease), במחלת אגירת גליקוגן מסוג II (Glycogen Storage Disease Type II) ובמוקופוליסכרידוזיס מסוג I, VI (Mucopolysaccharidosis Type I+VI).

מחלת גושה (Gaucher Disease) – מחלת גושה נחשבת למחלה הנפוצה ביותר בקרב יהודים ממוצא אשכנזי¹⁰. זוהי מחלה עם הורשה אוטוזומלית רצסיבית ושיעור הנשאים באשכנזים עומד על כ-1:17. במחלה זו קיימת אגירה של גלוקוצרברוזיד בליזוזום של מקרופאגים. האיברים המושפעים במחלה זו הם בעיקר הכבד, הטחול, מוח העצם והריאות. יש שלושה תת סוגים למחלה זו. מחלת גושה מסוג I היא המחלה הנפוצה ביותר ביהודים אשכנזים, ידועה גם כמחלת גושה של מבוגרים שאינה פוגעת במוח. האבחנה הביוכימית של מחלה זו נקבעת על ידי הוכחת חסר בתפקוד האנזים ביתא גלוקוצרברוזידאז בתאי דם לבנים ברם היקפי. החולים לוקים לרוב במחלה קלה ומאובחנים בשנות ה-20-30 לחייהם. מחלות גושה מסוג II ו-III מערבות את המוח בדרגות חומרה שונות.

מחלת גושה הייתה מחלת האגירה הליזוזומלית הראשונה שבה טיפול בטיפול אנזימתי חליפי. מאמר שפורסם לפני כשנה תיאר טיפול בכ-1,028 חולים בעולם שסובלים ממחלת גושה מסוג I⁴. להערכת הצלחת הטיפול מתבצע מעקב קליני אחרי ערכי המוגלובין וטסיות, נפח כבד וטחול והופעה של כאבי עצמות. החולים מגיבים לרוב בצורה טובה לטיפול אנזימתי חליפי ללא קשר לחומרת המחלה לפני תחילת הטיפול. בחולים שסבלו מאנמיה לפני תחילת הטיפול, רמות ההמוגלובין חוזרות לערכי הנורמה בתוך שישה חודשים עד 12 חודשים. הגדלת הכבד מופחתת ב-30-40 אחוז והגדלת הטחול בכ-50-60 אחוז לאחר שישה חודשי טיפול בלבד. כאבי עצמות נעלמים בכ-50 אחוז מהחולים. אוסטיאופניה ואוסטיאופורוזיס נעלמות בצורה חלקית בילדים, לרוב לאחר שנתיים. המינון

המומלץ לטיפול הוא 30-60 יחידות/ק"ג משקל גוף לחודש במתן תוך ורידי אחת לשבועיים ויש להמשיכו לאורך כל חיי המטופל⁵. המגבלה היחידה בטיפול זה היא מחירו היקר.

קיים ויכוח בספרות בנוגע לטיפול אנזימתי חליפי במחלת גושה מסוג II ו-III כיוון שהאנזים אינו חוצה בצורה יעילה את המחסום של דם-מוח (Blood Brain Barrier).

סינדרום על שם הולר, Hurler Syndrome (Mucopolysaccharidosis TYPE I) – סינדרום זה, המועבר בצורת הורשה אוטוזומלית רצסיבית, מאופיין קלינית על ידי שילוב של פיגור שכלי, תווי פנים גסים, מעורבות פרקים, הגדלת כבד וטחול והרניות. הילדים הפגועים נולדים תקינים ומפתחים את הסימפטומים בשנות חייהם הראשונות. גיל האבחנה הממוצע הוא שנתיים. ילדים לא מטופלים נפטרים בגיל ממוצע של שש שנים¹¹. במחלה זו קיימת הפרשה מוגברת של GAG (Glycosaminoglycan) בשתן. הימצאות GAG מרמזת על האבחנה אך אינה אבחנתית. האבחנה הביוכימית של המחלה נעשית על ידי מדידה של רמות נמוכות של פעילות האנזים α-L-iduronidase בתאי דם לבנים, בפלזמה או בתאי עור.

סינדרום הולר דורש טיפול אנזימתי ארוך טווח עם האנזים α-L-iduronidase לצורך שיפור בממצאים הלא נירולוגיים של המחלה. המינון המומלץ לטיפול הוא 100 יחידות לק"ג לשבוע במתן תוך ורידי בגילאי חמש שנים עד 65 שנה. יש הפחתה משמעותית בגודלם של הכבד והטחול בחולים המטופלים וקיימת ירידה של כ-70 אחוז ברמות GAG המופרשות בשתן תחת הטיפול. כמו כן, קיים שיפור קליני משמעותי בטווח הנעת המפרקים, בנכחות של דם נשימה בשינה וברמות התפקוד הכולל של החולים¹².

הטיפול הגנטי בסרטן

הטיפול הגנטי בסרטן נראה מבטיח וכל הנראה יצליח אף למנוע תמותה ממחלות סרטניות בעתיד. יש שלוש טכניקות עיקריות בטיפול הגנטי במחלת הסרטן: הראשונה, אימונותרפיה (Immunotherapy), טכניקה שעושה שימוש בתאים ששנו גנטית בעזרת חלקיקי וירוסים בכדי לעורר את תאי מערכת החיסון של המטופל, שיתקיפו את הגידול הסרטני. לאחרונה בוצעו מספר מחקרים קליניים בשיטה זו, שהדגימו תוצאות מעודדות בטיפול במגוון רחב של סוגי סרטן, לרבות סרטן הריאה, סרטן הלב, סרטן הערמונית ומלנומה.

השיטה השנייה היא וירותרפיה אונקוליתית (Oncolytic Virotherapy) העושה שימוש בחלקיקי וירוסים שמשכפלים את עצמם בצורה ייעודית בתאי הסרטן וגורמים למות התא הסרטני. היתרון של שיטה זו הוא ביכולתה לטפל גם במחלה גרורתית. כיום, שיטה זו מצויה במחקרים בשלב I (Phase I trials). השיטה השלישית לטיפול גנטי בסרטן קרויה העברת גנים (Gene Transfer). זוהי שיטה חדשה שבה מועבר גן חדש לתאי הסרטן או לתאים הסובבים אותו, הגורם למות תאי הסרטן בצורה ייעודית או להאטה בקצב ההכפלה של התא הסרטני. בשיטה זו ניתן להעביר מספר רב של גנים לתוך הגידול הסרטני. כיום מבוצעים מחקרים רבים העושים שימוש בטכניקה זו עם תוצאות מבטיחות.

ככל שהמחקר על שיטות הטיפול הגנטי בסרטן יתפוך לקליני יותר, ניתן יהיה לעשות שימוש בשיטות אלו בשילוב עם הטיפול הנוכחי או בשילוב במספר שיטות יחדיו כדי להפוך את הסרטן למחלה ברת יריפה³⁹.

מחלה Maroteux Lamy ע"ש
(Mucopolysaccharidosis TYPE VI) – מחלת אגירה ליוזומלית המועברת בהורשה אוטוזומלית רצסיבית. במחלה זו סובלים המטופלים מקומה נמוכה, תווי פנים אופייניים, הגדלת כבד וטחול, מעורבות מפרקים, עיניים ולב. האינטיגנציה בחולים הסובלים ממחלה זו היא לרוב תקינה.

המינון המומלץ לטיפול באנזים Aryl-Sulphatase B הוא 1 מ"ג לק"ג. מינון זה גורם לשיפור קליני ובייחסי ללא תופעות לוואי¹².

מחלת Fabry – במחלה זו נפגע האנזים α-Gal (α-galactosidase). הדבר גורם לאגירה של גלובוטריאסילצרימיד (Globotriaosylceramide) בליזוזומים של תאי אנדותרל. מדובר במחלה המועברת בתאחיזה לכרומוזום ה-X ולפיכך מתבטאת קלינית בעיקר בגברים. ביטוייה הקליניים של המחלה הם נגעים אופייניים בעור (Angiokeratomas), הזעה מופחתת ומעורבות עינית. לאור הפגיעה באנדותרל, החולים יפתחו אי ספיקת כליות, התקפי לב ואירועי שבץ מוחי בגיל צעיר.

מחלת Fabry היא דוגמה נוספת למחלה ליוזומלית שקיים לה כיום טיפול אנזימתי חליפי. מדובר במתן של האנזים α-galactosidase A+B. המינון המומלץ הוא 1 מ"ג לק"ג ו-0.2 מ"ג לק"ג, בהתאמה. הטיפול ניתן אחת לשבועיים במתן תוך ורידי לחולים בגילאי 15-65 שנה. התוצאה היא הפחתה ניכרת בכאבים והיפוך תגובה צרברוסקולרית שאינה תקינה. הטיפול מביא להפחתה במצברי ה-Globotriaosylceramide בגוף. לנשאות הסובלות מתסמינים של המחלה מומלץ לקבל טיפול אנזימתי חליפי גם כן¹³.

Glycogen storage disease type II Pompe – מחלה זו היא אחת ממחלות אגירת גליקוגן מסוג II והיא מועברת בצורת הורשה אוטוזומלית

רצסיבית. המחלה נגרמת עקב חוסר בפעילות האנזים GAA (Glucosidase-Acid Alpha). התמונה הקלינית מופיעה לרוב בגיל הינקות וכוללת היפוטוניה, חולשת שרירים כללית, הגדלת הלב וקריזימיפטיה, קשיים בהאכלה ו-FTT (Failure To Thrive), קשיים בנשימה ואיבוד שמימה. ללא טיפול, מחלה זו גורמת למוות בתוך שנה. לפני כשנתיים אושר על ידי ה-FDA טיפול אנזימטי חליפי למחלה זו הניתן במתן תוך ורידי של 20-40 מ"ג לק"ג למנה אחת לשבועיים.

מחקרים קליניים רבים הוכיחו כי באמצעות הטיפול האנזימטי החליפי קיימת הפחתה בהגדלת הלב, שיפור בתפקוד שריר הלב ושרירי השלד ועלייה בהישרדות המטופלים.¹⁴ בחולים שבהם החל טיפול אנזימטי חליפי לפני גיל חצי שנה ולפני הצורך בהנשמה מלאכותית, נמצא שיפור בהישרדות, במספר שנות חיים ללא צורך בהנשמה, הקטנה בגודל הלב ועלייה ביכולות המוטוריות הנרכשות אצל הילדים.

סינדרום הנטר (Hunter Syndrome Mucopolysaccharidosis Type II) (Sacharidosis Type II) נמצא הן במחלות נוספות שבהן הטיפול האנזימטי נמצא בשלבי מחקר.

טיפול אנזימטי מושרה Enzyme Enhancement Therapy

הכוונה בטיפול אנזימטי מושרה היא להגביר את התפקוד השארי של האנזים הבעייתי במחלה, אם על ידי שיפור קיפולו של החלבון או הפיכת החלבון ליציב יותר על ידי שימוש במולקולות קטנות, צ'פרונים (chaperons). ייתכן שטיפול בטכניקה זו אף יאפשר את הטיפול במחלות ליוזומיליות המשפיעות על המוח, כיוון שהצ'פרונים חודרים את המחסום של דם-מוח (Blood Brain Barrier). טיפול זה נמצא בשלבי מחקר לטיפול במחלת Fabry ובמחלת גושה.⁸

Substrate Reduction Therapy

טיפול במחלת גושה פותח תרופה המפחיתה את ייצורו של החומר שנאגר בגוף החולה. התרופה Miglustat היא אנלוג סוכרי המעכב בצורה תחרותית את האנזים Glucosyl ceramide synthetase ומפחית את כמות הגלוקוצרביוזידאו וכתוצאה מכך משפר את התופעות הקליניות במחלה זו. תרופה זו יצאה משימוש עקב תופעות לוואי של שלשולים קשים ונירופתיה. כעת מצויה בפיתוח תרופה הפועלת במנגנון דומה אך היא אנלוג של הצרמיד עם תופעות לוואי קלות הידועות עד כה.

השתלה

השתלת תאי אב (Hemopoietic Stem Cell Transplantation) – השתלה היא הטכניקה היעילה ביותר לטיפול במחלות גנטיות.¹⁵⁻¹⁹ השתלה יכול להיות מקור לחלבון החסר במחלה או להחליף את האבר

שנפגע במחלה. כאשר הרקמה המושתלת מהווה מקור לחלבון חסר, חשוב שהחלבון החסר יוכל להגיע לרקמה שבה הוא מתפקד בצורה הנורמלית. טיפול בהשתלה יכול להיות פתרון למחלות אגירה כגון MPS I, VI, VII ומחלות נוספות כגון מחלת גושה, מחלת Niemann Pick Type B ואחרות.

השתלת מח עצם (Bone Marrow Transplantation) – הדוגמה הקלאסית לביצוע השתלת מח עצם למחלות גנטיות היא β טלסמיה.¹⁹ קיימות הצלחות קליניות גם בהשתלת מח עצם לחולים במחלות MPS (Mucopolysaccharidosis). קיימים יותר מ-300 חולים הסובלים ממחלת Hurler שטופלו על ידי השתלת מח עצם ברחבי העולם.¹⁵ בחולים שעברו השתלה מוצלחת קיים שיפור בתווי הפנים האופייניים וקיימת היעלמות של המחלה בריאות, בכבד ובטחול. הנוק המוחי שגורם טרום ההשתלה אינו הפך אך נמנע ניוון פסיכומטורי נוסף.

השתלת איברים (Organ Transplantation) – השתלת כבד ידועה כטיפול במחלת טירוזימיה, מחלות אגירת גליקוגן, בחסר של $\alpha 1$ אנטי טרפסין, בחסר של OTC (Ornithine Transcarbamylase) ובדיפרכולסטרולמיה משפחתית. הטיפול יעיל במיוחד כאשר ההשתלה מתבצעת מוקדם ככל שניתן. נדיר שממצאים נירולוגיים ושלדניים שהופיעו טרם השתלה ייעלמו.

השתלת דם טבורי (Cord Blood Transplantation) קיימת אופציה טיפולית נוספת והיא השתלה של תאים בוגרים שמקורם בתאים אמבריונים או תאי חבל הטבור העוברי. קיימים יתרונות מרובים לשיטה זו, כגון סבילות יחסית גבוהה לתאים שאינם מתאימים מבחינה אימונולוגית, סכנה מופחתת לתופעת התקפת השתלה (Graft Vs. Host Disease) וזמינות גבוהה יחסית של הדם

הטבורי. השתלות אלו בוצעו ביותר מ-2,000 חולים עם מחלות ממאירות ושאינן ממאירות עד כה.

השתלת תאי אב עובריים (Embryonic Stem Cell Transplantation)¹⁸ – המחקר בתאי אב הביא לשינוי מהפכני במחקר הגנטי. תאי אב הם תאים בעלי יכולת חידוש עצמי שיכולים להתרבות ולייצר שורות תאים שונות ולהמשיך להתרבות במהלך כל חייהם. תאי אב עובריים יכולים להתפתח לאורגניזם כולו או להתרבות לשורת תאים ספציפית, לטובת מחקר או ריפוי מחלה. הטיפול בתאי אב עובריים מהווה מקור לתאים אוטולוגיים (בעלי מידע אימונולוגי זהה לזה של החולה) ולכן הסיכון לדחייה חיסונית, או הצורך במתן טיפול מדכא חיסון, לא קיים. ניתן לחזור על טיפול זה לפי הצורך. הפוטנציאל הטיפולי של תאי אב מבוגרים (Adult Stem Cells) נמוך בהרבה מזה של תאי אב עובריים (Embryonic Stem Cell).

טיפול בהנדסה גנטית (Gene Therapy)² – הטיפול בהנדסה גנטית עבר שינויים רבים בשנים האחרונות מבחינת רבות. מספר המחלות המועמדות לטיפול בטכניקה זו התרבה וכיום מטופלים בשיטה זו גם מחלות שאינן חדגניות (Single Gene Disorder) כגון סרטן, AIDS וטרשת עורקים. תחום נוסף שבו נוספו טכניקות טיפול הוא תחום הוקטורים, אמצעי ההעברה של הטיפול הגנטי. אם בעבר היה מדובר על רטרווירוסים בלבד, הרי כיום נוספו שיטות טיפול באמצעות וירוסים נוספים כגון אדנווירוס, וירוסים דמויי אדנו וירוס AAV (Adeno Associated Virus), וירוס ההרפס ואחרים. כמו כן נוספו טכניקות נוספות, כולל שימוש בוקטורים שאינם וירוסים, כגון ליפוזומים, וצמד חלבון-דנ"א (DNA-Protein conjugate). הטיפול בהנדסה גנטית הוכיח את יעילותו עד כה

חשיבות המידע הגנטי בממאירויות המטולוגיות

מוטציות ואבנורמליות גנטיות הן הבסיס להבנת התפתחות המחלות הממאירות בכלל והממאירויות ההמטולוגיות בפרט. ההתנהגות הביולוגית של תא שעבר התמרה סרטנית מושפעת מהגנים שעברו הפעלה ומהחלבונים שנוצרו עקב כך. מוטציות נקודתיות, כמו גם טרנסלוקציות של מקטעי כרומוזומים, גורמות להפעלה של מסלולים ביכמיים שונים ובסוף להיווצרותו של גידול בעל מאפיינים ביולוגיים ספציפיים.

בעבר מיונו הממאירויות ההמטולוגיות על פי מורפולוגיית התאים הממאירים במיקרוסקופ האור, מרקרים על פני קרום התא וצביעות אימונוהיסטוכימיות. זה מספר שנים קיים סיווג של הממאירויות המתבסס על הצטייגנטיקה האופיינית לכל תת קבוצה.⁴⁰

השימוש במידע הגנטי אינו רק בסיווג הממאירות לתת קבוצות אלא גם בבחירת הטיפול המתאים, מעקב אחרי תגובה לטיפול וכסמן פרוגנוסטי המכוון את הרופא המטפל בנוגע לבחירת הטיפול המיטבי.

מחלת CML (Chronic myelocytic leukemia) מהווה דוגמה לקשר שבין הבנת הפגם הגנטי שגרם ליצירת הממאירות לבין הטיפול במחלה. גילוייה בשנת 1985 של הטרנסלוקציה, המביאה ליצירתו של גן האחוי BCR-ABL על כרומוזום פילדלפיה, בחולים הסובלים מ-CML, התחילה עידן חדש בהבנה של הבסיס המולקולרי למחלה זו. גילוי זה הוא הבסיס לייצורה של התרופה Imatinib ומולקולות נוספות שמועדות לעכב ישירות את החלבון טירוזין קינאז שמקודד על ידי גן זה. טיפול זה משרה רמסיה ציטוגנטית מלאה במרבית החולים הסובלים מ-CML המטופלים בשלב הכרוני של המחלה.⁴¹

מה חדש... מחקרים

כנס ראשון מסוגו בבית חולים ברזילי

הכינוס הרבע שנתי הראשון למתמחים בכירורגית הפה והלסתות ורפואת הפה התקיים בבית החולים ברזילי על ידי המחלקה לכירורגית הפה והלסתות, בהשתתפות מתמחים ומומחים מכל בתי החולים בארץ. לדברי פרופ' עודד נחליאלי, מנהל המחלקה, הרעיון לקיים את הכנס הועלה על ידי פרופ' רפי גלר, יו"ר הוועדה המקצועית לכירורגית הפה והלסתות, על מנת לחשוף מתמחים צעירים לכל מגוון השטחים ולדווח על חידושים בתחום. המחלקה לכירורגית הפה והלסתות בבית החולים ברזילי, הרימה את הכפפה וארגנה את הכנס הראשון, שבו הוצג הניסיון שנצבר במחלקה בשנים האחרונות במחלות בלוטות הרוק, בכירורגיה אנדוסקופית, בשחזור אנדוסקופי של ארובת העין ובטיפול בפגיעות עצביות של עצבי השפה והלשון.

של הטירוזין. ניטיוזין הוא למעשה החומר NTBC (2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl) benzoyl] cyclohexane-1,3-dione).

זהו מעכב אנזימטי יעיל שמונע פירוק של הטירוזין ולפיכך מונע הצטברותו של המטבוליט הרעיל. הטיפול ניתן במינון התחלתי של 1 מ"ג לק"ג אחת ליום, אך המינון נקבע בצורה אישית לכל מטופל על פי רמת התרופה בדם. במקביל לטיפול זה יש להקפיד על דיאטה דלת טירוזין ופנילאלנין.

מאז המחקר הראשון בטיפול עם NTBC בשנת 1991, טופלו בדרך זו כבר יותר מ-220 חולים במחלה ומהלך מחלתם השתנה בצורה דרמטית. רק עשרה אחוזים מהחולים לא הגיבו לטיפול זה וקיימת ירידה בשכיחות ההופעה של סרטן הכבד בחולים אלה. אצל 101 חולים טופל זה החל לפני גיל שנתיים. לאחרונה הועלו חששות כי בחולים המטופלים בצורה ממושכת ב-NTBC מופיעות עכירויות בעדשה משנית לעלייה ברמות הטירוזין בדם ובכך והיענות ירידה לדיאטה מגבילה. במידה שהטיפול נכשל או שהוחל מאוחר לאחר נוכחות של כשל כבד מתקדם, הטיפול המוצע הוא השתלת כבד. טיפול זה מוצע גם לחולים המאובחנים כסובלים משינויים ממאירים בכבד.

טיפול בהורמון גדילה – הורמון גדילה נמצא יעיל בטיפול במספר מחלות גנטיות, כגון תסמונת טרנר ותסמונת פרדר ויילי. נעשו נסיונות לטיפול גם בהיפוכונדרופליה, אכונדרופליה, תסמונת נונאן, תסמונת סקל ותסמונת ראסל-סילבר. בתסמונת טרנר נצפתה עלייה בגובה של עד עשרה ס"מ. בצורה מיטבית, יש להתחיל את הטיפול בגיל ארבע שנים במינונים הגבוהים מהמקובל (יחידה אחת לק"ג לשבוע)³².

מחקר שפורסם לאחרונה על 25 חולים הסובלים מתסמונת נונאן, לפני גיל ההתבגרות, הדגים עלייה של כעשרה ס"מ בממוצע בגובה הסופי של המטופלים לאחר טיפול של כשנתיים. ילדים אלה הצליחו להגיע לגובה המטרה שלהם על פי גובה הוריהם³³.

בשתי מחלות עיקריות. האחת היא מחלה שבה קיים חסר של האנזים דה-אמינידאז (ADA, Deficiency), מחלה שהיא אחת מסל המחלות הכלולות בשם המחלה השנייה היא היפרכולסטרולמיה משפחתית, SCID (Severe Combined Immune Deficiency). שבה הפגם הוא בחלבון שמהווה את הקולטן ל-LDL (Low Density Lipoprotein). מחקרים קליניים אושרו לבחינת יעילותם של הטיפולים בהנדסה גנטית להמופליה, ממאירויות רבות, AIDS, ציסטיק פיברוזיס (CF), מחלת גושה, מחלת דושן (Duchenne Muscular Dystrophy) ואחרות.

טיפול תמיכתי - טיפול תרופתי וטיפול הורמונלי במחלות גנטיות

מתן של ביפוספונטים²⁶⁻²⁸ ב-OI (Osteogenic Imperfecta) - OI היא מחלה המורשת בתורשה אוטוזומלית דומיננטית. זוהי מחלה הפוגעת ברקמת החיבור בגוף וביטוייה הם סקלרה כחולה, הפרעות בהתפתחות השניים, שברים מרובים ועיוותים במבנה הגפיים והחוליות. ההבנה כי במחלה זו יש ספיגת עצם מוגברת הובילה לטיפול בתרופות מקבוצת הביפוספונטים המעכבות את הרס העצם. פמידרוט היא אנלוג של פירופוספט ומעכבת בצורה יעילה את פעילות האוסטאוקלסטים. טיפול בפמידרוט הוכח כיעיל בהעלאת צפיפות העצם, הפחתת שכיחות השברים ושיפור המצב התפקודי של חולים הסובלים ממחלה זו²⁵. הטיפול ניתן במתן תוך ורידי במינון של 1 מ"ג לק"ג במשך שלושה ימים, אחת לארבעה חודשים. לאחרונה דווח כי טיפול דומה במתן פומי יומי הוכח כיעיל במידה דומה גם בטיפול בילדים²⁶.

הטיפול ב-NTBC (Nitisinone) מחלת טירוזינמיה מסוג 1²⁷⁻³¹ – טירוזינמיה מסוג 1 היא מחלת כבד קטלנית שיכולה להופיע בצורה חריפה או כרונית. המחלה נגרמת עקב הצטברות של מטבוליט רעיל בכבד ומשנית לחסר באנזים Fumarylacetoacetate, האחרון במסלול הפירוק

הטיפול הגנטי במחלות קרדיווסקולריות

טיפול גנטי הופך להיות טיפול פוטנציאלי במגוון רחב של מחלות קרדיווסקולריות, כולל מחלת כלי הדם הכליליים (Coronary Artery Disease), מחלת כלי הדם הפריפריים (Peripheral Vascular Disease), כשל המעקף הווריד (Vein Graft Failure) והיצרות תוך תומכנית חוזרת (In-Stent Restenosis).

קיימים מחקרים פרה-קליניים רבים בגנים המקודדים לגורמי גידול שונים, כגון: VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ו-FGF-1 (Fibroblast Growth Factor), שמטרתם העתידית היא טיפול במחלת כלי הדם הכליליים והפריפריים כאחד. נעשו מחקרים במודלים של בעלי חיים לבדיקת ההשפעה על גנים ייעודיים כגון VEGF ואחרים, לצורך עיכוב יצירה של אינטימה חדשה (Neointimal Hyperplasia) במטרה למנוע כשל של המעקף הווריד והיצרות תוך תומכנית חוזרת. בבני אדם בוצעו ניסויי שלב I בתרופות אלו לבדיקת בטיחותן, שהדגימו שכיחות נמוכה של תופעות לוואי משמעותיות. קיים קושי בהוכחת יעילות הטיפולים בעיקר משנית לחסר בקבוצת אינבו (Placebo) במחקרים אלה. בעתיד, כדי למצוא טיפול גנטי יעיל במחלות הלב וכלי הדם, יהיה צורך במציאתו של הווקטור המתאים, בדרכי העברתו לרקמה המתאימה ומציאתם של הגנים הרלוונטיים לפי מנגנוני ההיווצרות של המחלה³⁸.

לסיכום, בעשור האחרון, מאז השלמתו של פרויקט הגנום האנושי, ניתן לראות ההתקדמות מרחיקת לכת בהבנת המנגנונים והפתופיזיולוגיה של המחלות הגנטיות השונות ובתחום טכניקות האבחון הגנטי. קיימות מספר מחלות שלהן טיפול גנטי המביא לשיפור בסימפטומים ואף לריפויין, אך למרות ההתקדמות הרבה, שיטות הטיפול במחלות הגנטיות נמצאות עדיין בחיתוליהן.

ד"ר עידית מאיה, ד"ר חגית בריס, המכון לגנטיקה ביה"ח בילינסון
פרופ' מרדכי שוחט, מנהל המכון לגנטיקה, ביה"ח בילינסון

הידרוקסיאוראה היא תרופה שעושה השריה (אינדוקציה) לגן של ההמוגלובין העוברי ולכן מהווה תרופה לשתי מחלות אלו. למרות המנגנון הברור, כשליש מהחולים ב-Sickle Cell Disease לא מגיבים לטיפול ובטלסמיה אינטרמדידה השיפור בסימפטומים של החולים אינו מוחלט³⁶. מדובר בטיפול פומי יומיומי הניתן לתקופה של 18 חודשים עד שלוש שנים. במחקר שבו טיפלו ב-37 חולים עם טלסמיה אינטרמדידה, דווח על תגובה לטיפול ב-70 אחוז מהחולים וכ-50 אחוז מהם לא נזקקו למנות דם בהיותם תחת הטיפול³⁷. התגובה הייתה לרוב בתוך חודש מתחילת הטיפול.

טיפול קצר טווח בהורמון גדילה נמצא יעיל בטיפול בחולים הסובלים מהיפוכונדרופלסיה להעלאת קצב הגדילה, אך לא ברור האם יש השפעה על הגובה הסופי³⁴. מחקר שפורסם לאחרונה על 35 ילדים שסבלו מאכונדרופלסיה הדגים עלייה משמעותית של כשישה ס"מ עד שמונה ס"מ בגובה המטופלים לאחר חמש שנים, ללא תופעות לוואי חמורות³⁵.

טיפול בהפעלה של המוגלובין עוברי (HbF) – במחלות טלסמיה אינטרמדידה ו-Sickle Cell Disease קיימת המוליזה. נכחות מוגברת של ההמוגלובין העוברי (HbF) מפחיתה את ההמוליזה בשתי מחלות אלו. המנגנון הוא מניעה של היווצרות של צברי המוגלובין פגום ולפיכך מניעת הרס הכדוריות.

1. Treacy PE, Valle D, Scriver RC. Treatment of genetic disease. In: Scriver RC, Beaudet LA, Sly SW, Valle D, Childs B, Kinzler WK, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th edn. USA: Mc Graw Hill 2001. p. 175-192.
2. Beaudet AL, Scriver RC, Sly SW, Valle D. Genetics, Biochemistry and molecular basis of variant human phenotypes. In: Scriver RC, Beaudet LA, Sly SW, Valle D, Childs B, Kinzler WK, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th edn. USA: Mc Graw Hill 2001; p. 3-45.
3. Grabowski GA, Hopkin RJ. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice and prospects. Ann Rev Genomics Hum Genet 2003; 4: 403-436.
4. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with Type I Gaucher's disease after 2 to 5 years of treatment: A report from the Gaucher registry. Am J Med 2002; 113: 112-119.
5. Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. J Pediatr 2004; 5: 19.
6. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with Type I Gaucher's disease: Consensus recommendations. J Pediatr 2004; 112: 120.
7. Germin DP. Gaucher's disease: A paradigm for interventional genetics. Clin Genet 2004; 65: 77-86.
8. Desnick RJ, Schuchman. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. Nature reviews 2002; 3: 954-966.
9. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl Med 2001; 344: 182-188.
10. Kedar-Barnes I, Rozen P, Shohat M, Baris H. Genetic disease in the Ashkenazim: role of a founder effect. Encyclopedia of life science 2008.
11. Wraith J. E.; Rogers, J. G.; Danks, D. M. The mucopolysaccharidoses. Aust. Paediat. J. 23: 329-334, 1987.
12. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in Mucopolysaccharidosis VI. J Pediatr 2004; 574-580.
13. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. J Pediatr 2004; 5: 20-26.
14. Winkel LP, Kamphoven JH, Van Den Hout JH, Severijnen LA, Van Doorn PA, Reuser AJ, et al. Morphological changes in muscle tissue of patients with infantile Pompe's disease receiving enzyme replacement therapy. Muscle Nerve 2003; 27: 743-751.
15. Peters C, Balthazar M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. Blood 1996; 87: 4894.
16. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haplo identical related donor BMT in 54 children. Blood 1998; 91: 2601.
17. Peters C, Steward CG. Hemopoietic cell transplantation for inherited metabolic disease: An overview of outcomes and practice guidelines. Bone Marrow Transplantation 2003; 31: 229-239.
18. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells and potential for cell therapy. NEJM 2003; 349: 275-286.
19. Chandy M, Srivastava A, Dennison D, Mathews V, George B. Allogenic bone mar-

- row transplantation in the developing world: experience from a center in India. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 785-790.
20. Marini JC. Osteogenesis Imperfecta – Managing Brittle Bones. NEJM 1998; 339: 986-987.
21. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe Osteogenesis Imperfecta. NEJM 1998; 339: 947-952.
22. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long-term intravenous bisphosphonate treatment of Osteogenesis Imperfecta. Arch Dis Child 2002; 86: 356-364.
23. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with Osteogenesis Imperfecta. Pediatric 2003; 3: 573-578.
24. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18: 43-53.
25. Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous Pamidronate Therapy in Osteogenesis Imperfecta: Response to Treatment and Factors Influencing Outcome. J Pediatr Ortho 2007 (In press).
26. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res. 2006; 21: 132-140.
27. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl 1,3- cyclohexanedione). J Inher Metab Dis 1998; 21: 507-517.
28. Barkaoui E, Debray D, Bahes D, Ogier H, Bernard O. Favorable outcome of treatment with NTBC of acute liver insufficiency disclosing hereditary tyrosinemia type I. Arch Pediatr 1999; 6: 540-544.
29. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type I. Semin Liver Dis 2001; 21: 563-571.
30. Ahmad S, Teckman JH, Lueder GT. Corneal opacities associated with NTBC treatment. Am J Ophthalmol 2002; 134: 266-268.
31. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. J Inher Metab Dis 2003; 26: 13-16.
32. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Nandy M, Maskati GB. Growth hormone in turner syndrome. Indian Pediatrics 2006; 43: 236-240.
33. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long term growth hormone treatment in Noonan Syndrome. Acta Pediatr 2005; 94: 1232-1237.
34. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hyochondroplasia. Endocr J 2003; 50: 69-75.
35. Hertel NT, Eklof O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipila I, et al. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five year dose response trial. Acta Pediatr 2005; 94: 1402-1410.
36. Atweh GF, Loukopoulou D. Pharmacological induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease and beta thalassemia. Seminar Hematol 2001; 38: 367-373.
37. Dixit A, Chatterjee TC, Mishra P, Choudhry DR, Mahapatra M, Tyagi S, Kabra M, Saxena R, Choudhry VP. Hydroxyurea in thalassemia intermedia: A promising therapy. Ann Hematol 2005; 84: 441-446.
38. Gaffney MM, Hynes SO, Barry F, O'Brien T. Cardiovascular gene therapy: current status and therapeutic potential. British J of Pharmac 152, 175-188. 2007.
39. Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. Clin. Med & research (CM&R) 4:3: 218-227, July 2006.
40. Bagg A. Clinical applications of molecular genetic testing in hematologic malignancies: advantages and limitations. Human Pathology 34: 4; April 2003.
41. Goldman JM, Melo JV. BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia--how does it work? Acta Haematol. 2008;119(4):212-7.

מחלה עם תקווה



הזיהוי הגנטי של מחלת ההמופיליה יכול לסמן את האור בקצה המנהרה. הבעיות הגנטיות כבר מזוהות, עכשיו נותר רק למצוא את הפתרונות לתיקון גנטי. המופיליה, מחלה כרונית בעידן הריפוי הגנטי

ד"ר גילי קנת

מחלת המופיליה (בעברית: דממת) נזכרת לראשונה בתלמוד, במסכת "יבמות", שם מוזכר דיון שנערך בצפיורי ובו מסופר על יולדת אשר שני בניה הקודמים דיממו למוות לאחר ביצוע ברית מילה. בשאלה האם יש למול את הבן השלישי הכריעו חכמי התלמוד כי אין למול את הילד. זאת, מאחר שקיים סיכון לחייו, לאור העובדה שבמשפחה זו יש, כנראה, מחלה תורשתית של הבנים הזכרים עם נטייה מגוברת לדימום.

המופיליה היא מחלת הדם המולדת השכיחה ביותר ולצורך הדיון בטיפול בה יש להקדים ולהבין את הרקע הפיזיולוגי להתפתחות המערכת ההמוסטטית ביילודים. גורמי קרישה מסונתזים בעובר החל משבוע עשירי להריון ואילך. ריכוזם של חלבונים הקרישה עולה בהדרגה והוא נמוך יותר בפגים בהשוואה לילודים בשלים וילודים בוגרים יותר. בפגים נמוכי משקל נמצאו רמות יורדות במיוחד של גורמי קרישה וייתכן כי תופעה זו מסבירה חלקית את העלייה בשכיחות דימומים מחוץ בקבוצה ייחודית זו. ביילוד הבשל, ריכוז חלבונים הקרישה התלויים בריטמין K (II, VII, IX, X) הוא כמחצית מערכם במבוגר וגם רמות פקטורי המגע (פרקליקראין, XI, XII, HMWK) הן נמוכות. הכושר לייצר תרומבין הוא כ-30-50 אחוז בפלזמה טבורית לעומת מבוגר, אם כי ייצור התרומבין מהיר יותר ורגיש יותר לנזקחות גורם קרישה רקמתי (Tissue factor), כנראה בגלל רמות נמוכות פיזיולוגיות של מעכבי קרישה.

ביילודים עם חשד להפרעות קרישה, יש לזכור כי ערכי PTT, PT, הם מאורכים פיזיולוגיים, בעוד רמת פקטורי הקרישה VIII, V, XIII תקינה בדומה לערכים במבוגר ואילו רמת פקטור XI בשיעור של 40 אחוז נחשבת לרמה תקינה ביילוד. ערכי פיברינוגן יכולים להיות נמוכים עם הארכה של זמן התרומבין, עקב נזקחות פיברינוגן עוברי, ואילו רמות החלבון והמוולטימרים של וון-ויליברנד דווקא מגוברות ואינן מאפשרות אבחון סוגים קלים של מחלת וון-ויליברנד בגיל הצעיר משנה.

אפידמיולוגיה

כיום ידוע כי שכיחות המופיליה A (חסר פקטור 8) היא כ-1:5,000 לידות בנים זכרים ושכיחות המופיליה B היא 1:30,000. 43-70 אחוז מהחולים המאובחנים סובלים מהמופיליה קשה. הסיכון לדמם מוחי בינקות בחולי המופיליה קשה הוא שני אחוזים עד שמונה אחוזים. במקרים שבהם עקב אבחנה טרם לידתית ידועה המופיליה ביילוד, נמנעת לידה

מכשירנית כדי להפחית הסיכון לסיבוך קשה זה. מאחר שרמות פקטור VIII ביילוד זהות למבוגר, ניתן לאבחן המופיליה A קשה (קשה), פקטור VIII נמוך מאחוז אחד, בינונית (פקטור VIII - שניים עד חמישה אחוזים), או קלה (פקטור VIII - שישה אחוזים עד 30 אחוז) כבר ביילודים. בחולי המופיליה B ניתן לאבחן את החסרים הקשים כבר סמוך ללידה אולם בשל חסר הבשלות של פקטורי הקרישה התלויים בריטמין K אצל יילודים, במקרים שבהם קיים חשד להמופיליה קלה, יש לחזור על בדיקות הדם לרמת פקטור בגיל מאוחר יותר.

גנטיקה של מחלת ההמופיליה

הגן האחראי להמופיליה מצוי על כרומוזום X הנקבי והמחלה מועברת בתורשה רצסבית, ולפיכך ברוב המקרים של המופיליה משפחתית נמצא בנים חולים לאמהות נשאיות. הגן של פקטור VIII ממוקם על הזרוע הארוכה של כרומוזום X (Xq28) ומכיל 26 אקסונים. מבנה הגן ייחודי והוא מועד לתקלות כגון inversion באינטרון 22. מוטציה זו אחראית לכ-40 אחוז מחולי המופיליה A בצורתה הקשה ומעלה את הסיכון להיווצרות נוגדנים לפקטור VIII תוך כדי הטיפול בחולים. מוטציות אחרות הגורמות להמופיליה A קשה כוללות: חסרים גנטיים, מוטציות נקודתיות ומוטציות מסוג Mis-sense. ככל שחומרת המוטציה קשה יותר (למשל, חסר גדול לעומת חסר קטן, מוטציה הפוגעת בקריאת ותרגום הגן לעומת מוטציה נקודתית שאינה משפיעה על מסגרת הקריאה), תוצר הגן הוא חלבון פגום יותר והסיכון ליצירת נוגדנים תוך כדי החשיפה הטיפולית לתרכיבי פקטור VIII הוא גבוה יותר.

מחסור בפקטור IX מולד אחראי לכ-20-25 אחוז ממקרי המופיליה ושכיחותו כ-1:30,000 לידות זכר. הגן של פקטור IX מכיל שמונה אקסונים וממוקם גם הוא על הזרוע הארוכה של כרומוזום X. בגן זהו מספר רב של חסרים ומוטציות נקודתיות. בשל היכולת לבצע מניפולציות גנטיות (מאחר שמדובר בגן "קצר") התרחב בשנים האחרונות המחקר בנושא ריפוי גנטי של חולי המופיליה B. התוצאות הראשוניות מעודדות, אם כי עדיין רחוקה הדרך לריפוי מלא.

ביטויים קליניים של המופיליה

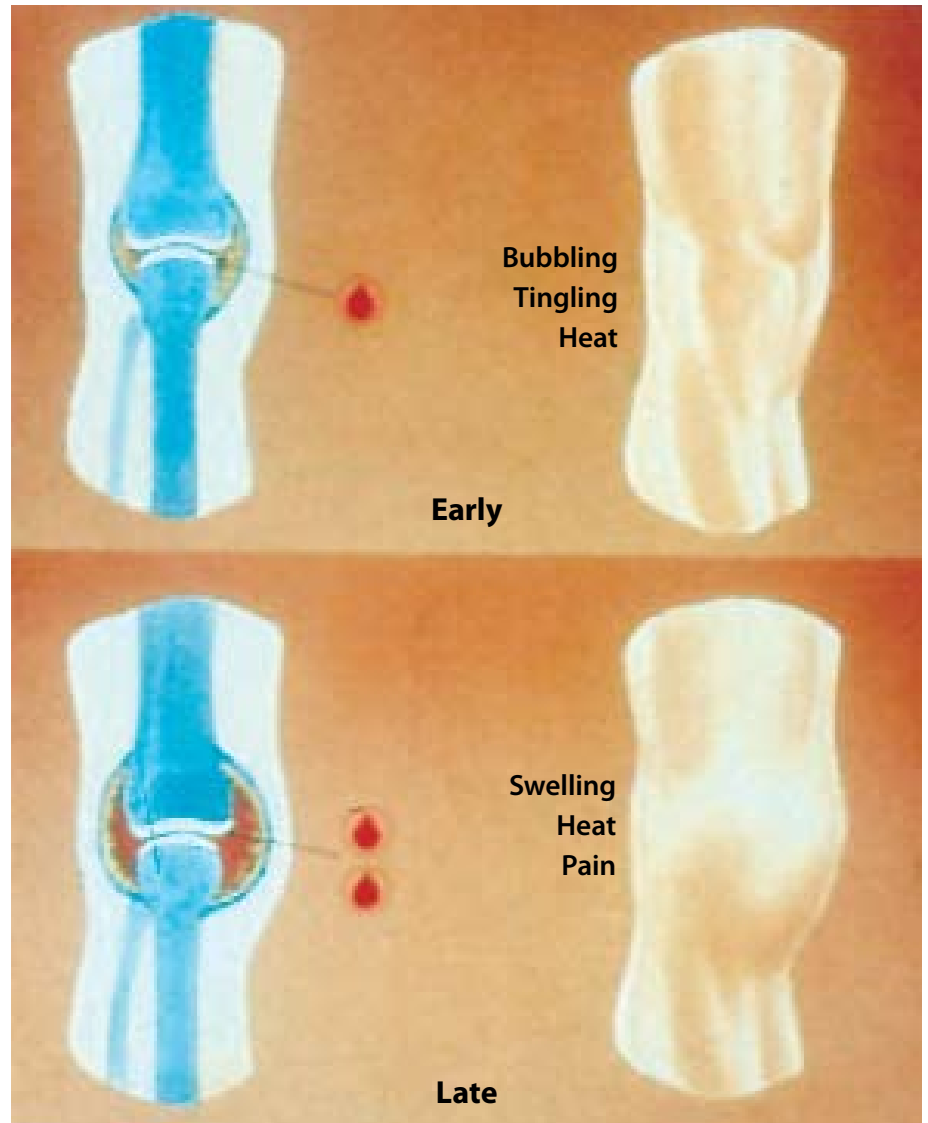
בישראל מתגלה ההמופיליה לרוב בדימום לאחר ברית מילה המלווה בהפרעת קרישה. בעולם, כשליש מהילדים ההמופיליים אינם עוברים דימום משמעותי במפרקים לפני גיל שלוש שנים וההמופיליה מתגלה אצלם עקב בירור של נטייה

לדמם (המטומות ואקומוזות, שמופיעות עם תחילת הזחילה וההליכה) במקרי חבלות עם דמם רב מהרגיל, בהיווצרות המטומה שרירית לאחר חיסון או במקרי דמם בבקעת השיניים. מיעוט המקרים מתגלה כבר בלידה עקב צפלהמטומה או דמם מוחי ביילודים בשלים, המחייב בירור קרישה מעמיק. חולי המופיליה סובלים מדימומים לשרירים ולפרקים. דימום לפרק מערב בדרך כלל את רקמת החיבור, העשירה בכלי דם ("סינוביה") ומעורר תהליך דלקתי אשר בעקבותיו הופכת הרקמה לפגיעה יותר לקראת הדימום הבא. תדירות הדימומים וחומרתם תלויות בחומרת ההמופיליה (אצל חולים עם המופיליה קשה ייתכנו גם דימומים ספונטניים ולא רק לאחר טראומה, חבלה או ניתוח), אשר מושפעת בעיקר מטיב הפגם הגנטי שגורם למחלה. גנים אחרים (Modifier genes) עלולים להשפיע על ביטוי המחלה בחולים שונים, כך למשל חולים עם נטייה גנטית לקרישיות יתר ידממו פחות ויתחילו לדמם משמעותית רק בגיל מאוחר יותר, לעומת חולים הסובלים מהמופיליה באותה דרגת חומרה ובהעדר נטייה לקרישיות יתר.

טיפול בהמופיליה

הטיפול המודרני בהמופיליה החל בשנת 1970 עם תחילת השימוש בתרכיבי פקטור שהופקו מדם של תורמים. הזרקות ביתיות וטיפול מוקדם הובילו לשליטה טובה יותר על הדימומים ולמניעת נזק כרוני של המחלה למפרקים. לשיטה זו היה מחיר לא קל, שכן עשר שנים מאוחר יותר התברר כי שיעור ניכר מחולי המופיליה קשה במערב אירופה ובארצות הברית נדבקו ב-HIV עקב שימוש בתרכיבי פקטור שמקורם בדם ננוע. בשנות ה-90 נמצא כי החולים הורבקו גם ביורוס הצהבת (הפטיטיס B, הפטיטיס A ובהמשך הפטיטיס C) והסתבר כי חלקם יסבול ממחלת כבד קשה שנים לאחר ההדבקה. כיום מתמקד הדיון בבטיחות פקטורי הקרישה ההומאניים כמקור פוטנציאלי להעברת וירוס הפרוו (Parvo virus), שאחראי לארתורופתיות קשות אצל החולים, או פריונים (דוגמת Jacob Creutzfeld Disease) לחולים המטופלים בתרכיבים אלה ב-20 השנים האחרונות הושקעו מאמצים רבים בפיתוח תרופות מטהורות ויעילות יותר שמקורן מדם תורמים וכן פיתוח פקטורי קרישה רקומביננטיים, המיוצרים בהנדסה גנטית. מרבית הילדים הצעירים בארץ מטופלים כיום בתכשירים רקומביננטיים לפי הנחיות סל הבריאות. כמו כן פותחו תרכיבים המפעילים את מערכת הקרישה גם בחולים שבהם קיים נוגדן לפקטור קרישה - מדובר בתרכיבים

תמונה 1. דימום לברך עם סינוביטיס בחולה המופילי



תדירות הדימומים (כולל דימומים תת קליניים) ומשפר את מצב המפרקים (לפי בדיקות MRI). שיפור הקרישה בדם נעשה על ידי שיפור התרכיזים המיוצרים בשוק וכן באמצעות עזרים המוסטטיים לטיפול מקומי ולמניעת דמם במהלך פרוצדורות כירורגיות (תחבושות קולגן, דבק ביולוגי וטיפולים אנטיפברינוליטיים). בנוסף, השתפר גם המעקב אחרי החולים במסגרת של מרכזי המופיליה רב תחומיים המלווים את החולה בעזרה רפואית, הדרכה סיעודית ולימוד הזרקה עצמית ובמעקב משולב עם יועצים אורתופדיים, מומחים לטיפול שניניים, יועצי מחלות זיהומיות ומחלות כבד, יועצים גנטיים, פיזיותרפיסטים, פסיכולוגים ועובדים סוציאליים - כל אלה מנסים לתת מענה לדרישות הטיפוליות הייחודיות של המחלה על הצד הטוב ביותר.

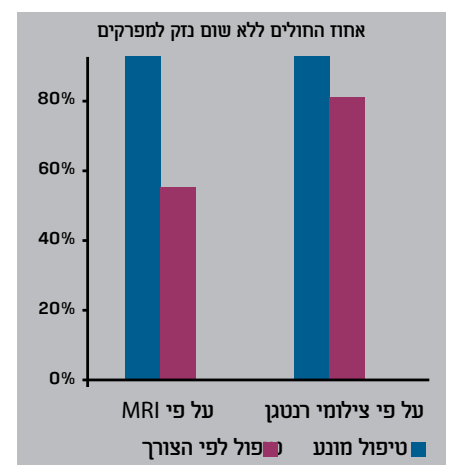
ריפוי גנטי ואבחון גנטי טרום לידתי

מאחר שמרבית המוטציות הגורמות להמופיליה ידועות, ריפוי גנטי של מחלת ההמופיליה מתאפשר על ידי נסיונות להשתיל אצל החולים גנים בריאים, שיגרמו לייצור עצמי של הפקטור החסר. בנסיונות אלה (יותר בהמופיליה B מאחר שהגן האחראי לייצור פקטור 9 קצר הרבה יותר מהגן של פקטור 8) מוזרק גן "מהונס" בריא, הנישא על גבי וקטור ויראלי (לא פתוגני) לכבד או לפיברובלסטים של החולים כדי "להדביק" את תאי החולים בנן בריא ועל ידי כך להעלות את רמת חלבון הקרישה המיוצר בדם. עד עתה נצפתה הצלחה לטווח קצר בלבד הן בהעלאה משמעותית והן בשימור רמת פקטור הקרישה שייצרו החולים שהשתתפו בניסויים אלה.

חשוב לציין כי גם ריפוי גנטי יעיל של המחלה עדיין אינו פותר את הבעיה הטיפולית של חולים המפתחים נוגדן לפקטור הקרישה החסר בדם. נסיונות ראשוניים להשריית ביטוי של פקטור 8 בתוך תסיות (והעדר חשיפה שלו למערכת החיסונית ההורמונלית) נראים מבטיחים אך מדובר במחקרים בסיסיים בלבד הנמצאים עדיין בשלב התחלתי. במשפחות שבהן ידוע מקרה קודם של המופיליה, ניתן לאתר נשים נשאות ולזהות בבדיקת סיוסי השליה למוטציה מסוימת בנן של פקטור 8 או 9 על כרומוזום X, או בבדיקת סמנים (מרקרים) ייחודיים למוטציה במשפחה, את תקינות העובר או להמליץ על הפסקת הריון בשלב מוקדם. באחרונה נעשו בארץ ובעולם נסיונות למנוע המופיליה בנשים נשאות על ידי שימוש בהפריה חוץ גופית (IVF) וברירה גנטית של העוברים הבריאים PGD (Prenatal determination) טרם החזרתם לרחם. תהליך (נסינוני עדיין) זה יכול למנוע לידת ילדים המופיליים גם במשפחות שמסיבות דתיות ואחרות בוחרות להימנע מהפלה של עוברים חולים ולחסוך סכומים לא מבוטלים המושקעים בהמשך הטיפול

ש"עוקפים" את החסר בפקטור ומקורם הומאני (למשל, שילוב פקטורים פעילים II, VII, IX, X או רקומביננטי (פקטור VII רקומביננטי פעיל - רשום ומוכר לטיפול בחולי המופיליה עם נוגדנים במצבי דמם או ניתוח). במקביל להתפתחויות אלו הושרש באוכלוסיית החולים נוהל לטיפול מוקדם ככל האפשר במצבי דימום ואף טיפול מונע בילדים עם דימומים חוזרים, שמטרתו להעלות את הרמה הבסיסית של פקטור הקרישה בדם ועל ידי כך להימנע, לפחות, מדימומים ספונטניים בין ההזרקות, המבוצעות באופן סדיר מספר פעמים בשבוע. במחקר שנערך על קבוצת חולים גדולה שנבדקה במחקר פרוספקטיבי רב מרכזי בארצות הברית ופורסם לאחרונה בעיתון "ניו אינגלנד", נמצא כי מתן טיפול מונע סדיר מפחית משמעותית את

השפעת טיפול מונע על דימומים למפרקים בחולי המופיליה



מה חדש... שירותים

ניצול יעיל של שרתים בהדסה

אגף מערכות מידע בהדסה, יחד עם חברת Microsoft, התקינו לאחרונה בהצלחה בבית החולים מוצר וירטואליזציה המאפשר ניצול יעיל יותר של מחשבים מרכזיים (שרתים). המוצר משפר את פעילות השרתים ומיעיל את חלוקת משאבי המחשוב עבור משתמשי המערכות השונות.

בית החולים לנשים בבילינסון משיק אמנת שירות

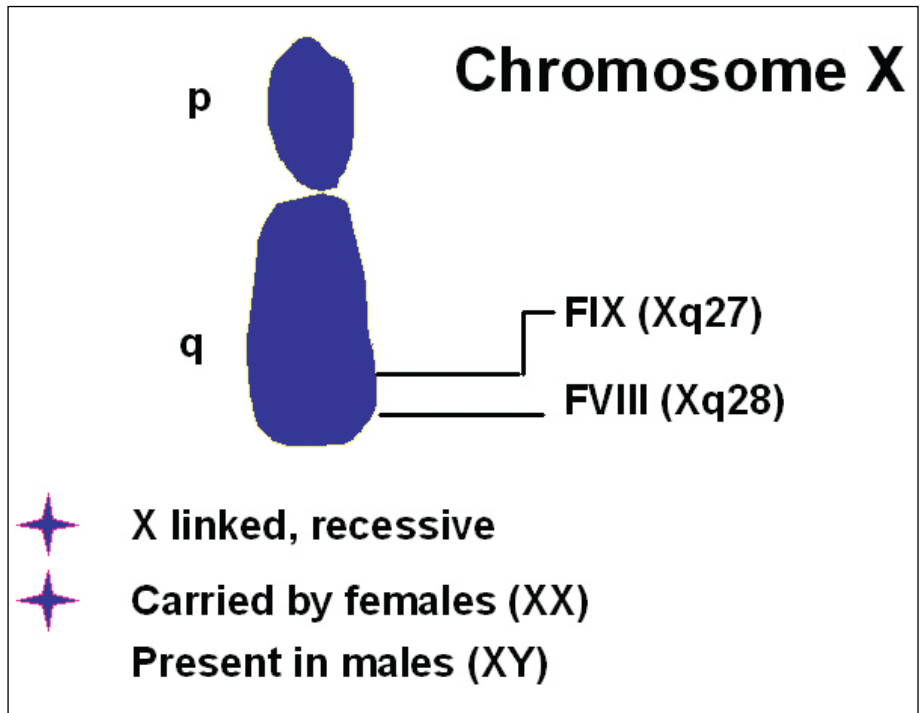
לאחר שנתיים מאומצות של חשיבה, גיבוש והטמעה, הושקה בבילינסון "אמנת השירות של בית החולים לנשים".

האמנה היא פרי יוזמתו של פרופ' מרק גלזרמן, מנהל בית החולים לנשים בבילינסון, אשר הוביל יחד עם ברכה גל, מנהלת הסייעות, תהליך רחב שבו השתתפו כל אנשי צוות בית החולים לנשים - רופאים, אחיות, מיילדות, כוחות עזר, סניטרים ומזכירות. על פי האמנה, הם מתחייבים להעניק לאישה המאושפזת שירות רפואי, סיעודי ומנהלי מיטבי, הקשבה מלאה לצרכיה ומענה הולם לצרכיה, תוך שמירה על כבודו. האמנה גובשה בליווי אפרת בנארי ממחלקת פיתוח משאבי אנוש של בית החולים וגליה רובינשטיין, יועצת ארגונית.

תהליך גיבוש האמנה החל בשנת 2006 וכלל שלבים שונים, ביניהם סקרי שביעות רצון למאות מטופלות, הגדרת רמת השירות שאליה יש לשאוף, חשיבה משותפת וניסוח של תוכן האמנה, בשיתוף מנהלי מחלקות ואחיות אחראיות והטמעת שינויים בהתאם.

האמנה מחולקת למספר תחומים: מקצועיות ברפואה, מתן מידע ואיכות השירות. 450 אנשי צוות בית החולים לנשים מתחייבים לפעול על פיה, לעדכנה ולוודא את יישומה בעזרת כלים מתאימים.

במסגרת האמנה מתחייב הצוות, בין השאר, להתעדכן מקצועית לשם שיפור איכות הטיפול המקצועי; להזדהות בפני המטופלת ובני משפחתה; לספק מידע מובן ומפורט על דרכי האבחון, הטיפול המוצע, מטרותו, הסיכונים הכרוכים בו ויתרונותיו בהשוואה לטיפולים חלופיים; לקיים את המפגש הרפואי והסיעודי עם המטופלת בסביבה ראויה ונינוחה, ללא אפליה, תוך שמירה מלאה על כבודה ופרטיותה.



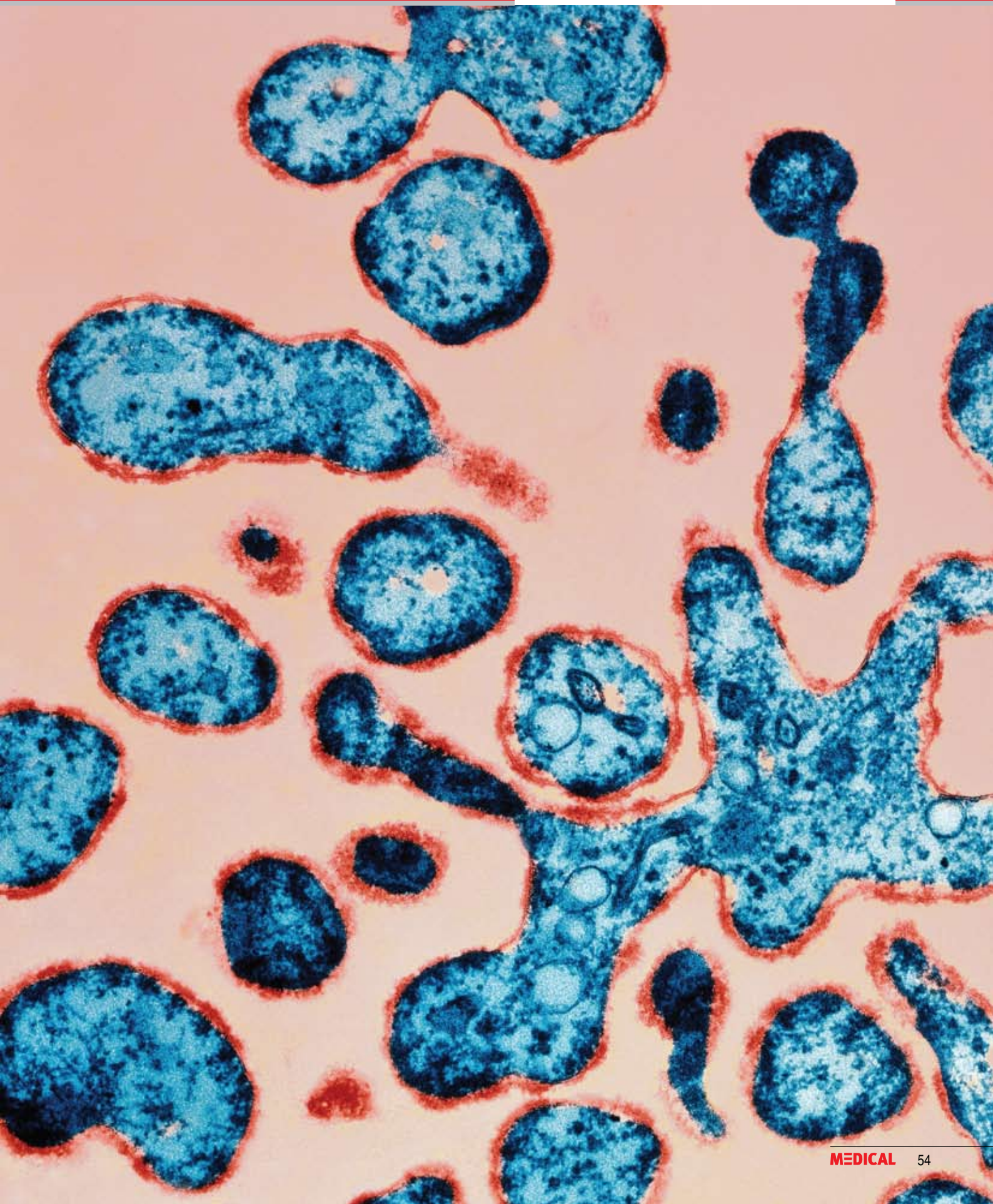
רוב משפחות המטופלים. טיפול מונע יעיל בתרכיזי קרישה ובהשגחת מרכזי המופיליה יאפשר שימור של הסחוס והמפרקים וישפר משמעותית את איכות החיים של הילדים החולים כיום, תוך קיום אורח חיים רגיל ומניעה של ניתוחים אורתופדיים בעתיד.

ד"ר גילי קנת, מנהלת יחידת הקרישה, המרכז הארצי להמופיליה, שיבא, תל השומר

בהם על ידי מערכת הבריאות הציבורית. לסיכום, בשנים האחרונות ההמופיליה הפכה למחלה כרונית עם פגיעה באיכות וולא פגיעה בתוחלת החיים ועם צפי לריפוי גנטי בעתיד הקרוב. עם זאת, ריפוי גנטי מוצלח עדיין לא יפתור את בעיית הנוגדנים לפקטורי קרישה שנוצרים בקרב כשליש מאוכלוסיית חולי ההמופיליה ומקשים מאוד על הטיפול היעיל בהם. בנוסף, האפשרות לברירה גנטית של עוברים בריאים עדיין איננה ריאליזציה עובר

1. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Bardos GBP et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood. 1996;88:900-906.
2. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: progress and problems. Semin Hematol. 1999;36(4 Suppl 7):104-17.
3. Lee CA, Lilicarp D, Astermark J. Inhibitor development in hemophilias: the roles of genetic versus environmental factors. Semin Thromb Hemost. 2006;32 Suppl 2:10-4.
4. Tizzano EF, Soria JM, Coll I et al. The prothrombin 20210A allele influences clinical manifestations of hemophilia A in patients with intron 22 inversion and without inhibitors. Haematologica. 2002;87(3):279-85.
5. Kulkarni R, Ponder KK, James AH et al. Unresolved issues in diagnosis and management of inherited bleeding disorders in the perinatal period: a White Paper of the Perinatal Task Force of the Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation, USA. Haemophilia. 2006;12(3):205-11.
6. Kulkarni R, Lusher J. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21(4):289-95.

7. Soucie JM, Canfrani C, Janco RL et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood. 2004;103(7):2467-73.
8. Brown SA, Aledort LM, Astermark J et al. Unresolved issues in prophylaxis. Haemophilia. 2002;8(6):817-21.
9. Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. J Thromb Haemost. 2003;1(10):2065-9.
10. Ludlam CA, Powderly WG, Bozette S et al. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. Lancet. 2006;367(9506):252-61.
11. Ponder KP. Gene therapy for hemophilia. Curr Opin Hematol. 2006;13(5):301-7.
12. High KA. The leak stops here: platelets as delivery vehicles for coagulation factors. J Clin Invest. 2006;116(7):1840-2.
13. Michaelides K, Tuddenham EG, Turner C et al. Live birth following the first mutation specific pre-implantation genetic diagnosis for haemophilia A. Thromb Haemost. 2006;95(2):373-9.
14. Marilyn J. Manco-Johnson Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357(6):535-44.



חצבת

יבוא גלובלי והפצה על ידי אוכלוסיות לא מחוסנות

ד"ר גיורא גוטסמן

החצבת תוארה לראשונה במאה השביעית לספירה. במאה העשירית תיאר Abu Bacr Rhazes, רופא ופילוסוף פרסי, את החצבת כמחלה מזוהמת (Dreaded) יותר מאבעבועות שחורות. Gordon ו-Babbott תיארו את החצבת כבלתי נמנעת כמו מוות ומסים¹. בשנת 1670, Thomas Sydenham תיאר לראשונה את מאפייני המחלה וסיבוכים אצל בנו ויליאם. בשנת 1846, רופא דני (Peter Ludwig Panum) נשלח לחקור אפידמיה באיי פארו. מחקריו הוסיפו מידע רב על המאפיינים האפידמיולוגיים הקליניים של המחלה.

הכל השתנה ב-1963 כאשר אושר החיסון נגד חצבת בארצות הברית. עד 1963, מעל 50 אחוז מהאוכלוסייה חלו בחצבת לפני גיל חמש שנים. עשרות מיליונים חלו בכל שנה וסיבוכים ותמותה מהמחלה היו שכיחים בכל העולם. החיסון הפחית את התחלואה בארצות מפותחות בכ-99 אחוז. בישראל דווחו בשנים האחרונות עד 2006 מעט מקרים כל שנה (טבלה 1). גם בארצות מערביות אחרות כארצות הברית, המחלה כמעט ונעלמה. לפתע פתאום אנחנו חווים שוב את המחלה, כאשר בשנים 2007-2008 תוארו התפרצויות רבות ברחבי העולם. מהו הגורם להתפרצויות אלו?

ב-1954 ג'ון אנדרס (Enders) ותומס פיבלס (Peebles) אפיינו לראשונה נגיף חצבת MV (Measles virus) או Rubeola על מצע תאי קוף. נגיף זה שייך למשפחת paramyxovirus, Morbillivirus ומכיל גריל בודד של ssRNA. לנגיף מעטפת, גודלו כ-200 ננו-מטר (תמונה 1). בגנום ה-RNA שישה גנים המקודדים ליצירת חלבונים מבניים. לנגיף שני חלבונים החשובים לפעילותו. חלבון F (FUSION), האחראי על איחוי הנגיף עם קרום התא שאליו הוא חודר, וחלבון H (המאגלוטינין), האחראי על ההיצמדות של הנגיף לתא המודבק. יש רק סרוטיפ אחד של MV אך קיימת שונות גנטית. ארגון הבריאות העולמי (WHO) הגדיר 23 גנוטיפים (A, B1-B3, C1-C2, D1-D10, E, F, G1-G3 and H1-H2) של הנגיף². נגיף ה-MV הוא בעל יכולת הרבקה גבוהה ביותר, רגיש למדי לתנאים חיצוניים, נהרס במהירות על ידי חום ואור ויכול לשרוד באוויר החופשי שעות בודדות.

פתופיזיולוגיה

האדם הוא המאכסן היחיד של MV. הוא מועבר על ידי הפרשות וטיפות מדרכי הנשימה והנגיף

חודר לגוף דרך דרכי הנשימה והלחמית. בעבר חשבו שהנגיף חודר דרך תאי האפיתל, אך Leonard וחבריו הדגימו לאחרונה שהנגיף עובר דרך תאי המערכת החיסונית³. זוהו רצפטורים ל-MV שנקראים SLAM (Signaling Lymphocytic Activation Molecule). רצפטורים אלה מבטאים בעיקר על לימפוציטים ותאים דנדריים⁴. ה-MV מתרבה ומתפשט לבלוטות הלימפה, משם לדם ולרקמות, בעיקר עור ורידיות. יומיים-שלושה לאחר החשיפה יש וירמיה ראשונית ולאחר חמישה-שבעה ימים מהחשיפה מתרחשת וירמיה שנייה והתפשטות לרקמות. הנגיף גורם לפגיעה זמנית וקשה במערכת החיסונית וזו אחת הסיבות לסיבוכים הרבים והקשים.

קליניקה

לאחר זמן דגירה הנמשך כשבעה ימים עד 18 יום (בדרך כלל שמונה עד 12), מתחיל הפרודום המתאפיין בחום, שיעול, גודש באף, נזלת, דלקת עיניים וקשירות לימפה נפוחות (גרף 1). אז גם מופיע סימן מובהק של המחלה - כתמים לבנים, דמויי גבישי מלח על רקע אדום, ברידית הפה, בדרך כלל בלחיים הפנימיות מול השן המולרית התחתונה. נגעים אלה נקראים נקודות קופליק (Koplik's spots), על שם רופא הילדים האמריקאי הנרי קופליק, שתיאר אותן לראשונה בשנת 1896.

כשישה ימים לאחר הופעת התסמינים הראשונים מופיעה פריחה, המתחילה בראש ובצוואר ומתפשטת לשאר חלקי הגוף. הפריחה נובעת מתגובת רגישות יתר מאוחרת נגד הנגיף, ולא זוהו אנטיגנים של הווירוס בנגעים. הפריחה מקולופולרית והופכת לקונפלאוגנטית (תמונה 2).

לפני עידן החיסון נגד החצבת, עיקר התחלואה היתה בילדים בגיל בית הספר. מאז הכנסת החיסון לשגרה, בזמן התפרצויות, מרבית הילדים החולים הם בגילאי שישה חודשים עד 12 חודשים, כאשר נעלמים מדמם נוגדני האם.

סיבוכים אפשריים - עקב סיבוכי המחלה, המופיעים בכ-20 אחוז מהחולים (טבלה 2), חצבת נחשבת למחלת הילדים הקשה ביותר. שכיחות הסיבוכים גבוהה יותר מתחת לגיל חמש ומעל גיל 20 שנה. המחלה מידבקת מארבעה ימים לפני עד ארבעה ימים אחרי הופעת הפריחה. נשים הרות שחלו עלולות להפיל או ללדת מוקדם יותר יליודים קטנים יותר. דלקת ריאות היא סיבוך קשה של

המחלה עלולה להיות קטלנית, במיוחד במדוכאי חיסון.

סיבוכים במערכת העצבים המרכזית כוללים:

אנצפליטיס חריפה (Acute measles encephalitis) - מופיעה ב-0.02-0.1 אחוזים מהחולים. מתוך הנפגעים בסיבוך זה, כ-15 אחוז מתים וכ-22 אחוז נותרים פגועים (חירשים, דרגות שונות של פיגור, פרכוסים ומוות). סיבוך זה מופיע בתוך שמונה ימים מתחילת המחלה והפתופיזיולוגיה היא כנראה אוטואימונית.

אנצפליטיס תת חריפה (Subacute measles encephalitis) - מופיעה רק במדוכאי מערכת החיסון (בעיקר בחולי לוקמיה), חמישה-שישה חודשים לאחר המחלה החריפה.

SSPE (Subacute Sclerosing Panencephalitis) - זהו סיבוך נדיר הנמצא ב-1:100,000 מהחולים. דלקת זו מתפתחת בצעירים בגילאי חמש שנים עד 15 שנה לאחר המחלה הראשונית, לרוב אם חלו מתחת לגיל שנתיים.

סיבוכים נוספים: לרינגוטרקאוברונכיטיס מיקרודיטיס, וטרומבוציטופניה פרופורה. התמותה מהסיבוכים או מהמחלה הראשונית, כ-1,000-1:3,000 מקרים.

אבחנה

במרבית המקרים, האבחנה קלינית נעשית על פי מאפייני המחלה. במקרים אטיפים ולצרכים אפידמיולוגיים, ניתן להיעזר בחמש שיטות מעבדתיות. השיטה הראשונה, מיקרוסקופיה - ניתן לזהות בהפרשות מהלוע (בעיקר בפרודום) בתאי ענק ובגופיפי הסגר אופייניים. השיטה השנייה, אימונופלורוסנציה ישירה או בלתי ישירה מהפרשות לוע ומהשתן. השיטה השלישית, בידוד (הדגמת) הנגיף בתרבויות תאים שונות (לרוב, תאי כלית אדם וקוף). השיטה הרביעית, השיטה הנפוצה ביותר, סרולוגיה. נוכחות IgM לחצבת או עלייה פי ארבעה ברמת נוגדני IgG בין סרום מהשלב החריף להחלמה, מאשרות את האבחנה. ניתן לבצע את הבדיקה בשיטות ובקטיס שונים כגון ELISA, המאגלוטינציה, פיקסציה של קומפלמנט ועוד. IgM לעתים שלילי ב-72 שעות לאחר הופעת הפריחה. במקרה כזה יש צורך לחזור לאחר 72 שעות. IgM נשאר חיובי למשך כחודש. השיטה האחרונה היא אבחון גנוטיפי - בדיקה גנוטיפית משמשת בעיקר לצורך אפידמיולוגי בהתפרצויות.

טבלה 1: מספר מקרי חצבת שדווחו בישראל משנת 2002 עד יולי 2008

שנה	מספר מקרים
2002	2
2003	122
2004	115
2005	2
2006	9
2007	539
*2008	913

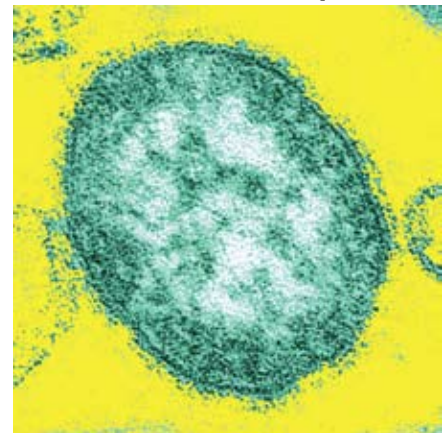
*מקור: ד"ר אמיליה אניס, משרד הבריאות

טבלה 2. סיבוכי חצבת

Measles Complications	
Condition	Percent reported
Diarrhea	8
Otitis media	7
Pneumonia	6
Encephalitis	0.1
Hospitalization	18
Death	0.2

Based on 1985 -1992 surveillance data

תמונה 1. נגיף החצבת



תמונה 2. פריחה - חצבת



טיפול

כל מקרה בודד של חצבת נחשב להתפרצות ומחייב התייחסות מתאימה. אין טיפול אנטי-ויראלי ספציפי. לריבאווירין (Ribavirin) פעילות In Vitro כנגד MV והוא נוסה במדוכאי חיסון. אין עדויות מבוקרות ולכן התרופה אינה מאושרת לשימוש להתוויה זו.

טיפול בויטמין A הפחית תחלואה ותמותה בארצות מתפתחות שבהן יש חסר בויטמין זה. רמות נמוכות של ויטמין A נמצאו בילדים עם חצבת קשה גם בארצות מפותחות. לכן, מתן ויטמין A מומלץ בילדים מגיל שישה חודשים עד 24 חודש המאושפזים עקב סיבוכי חצבת, או בילדים מעל גיל שישה חודשים עם גורמי סיכון למחלה קשה.

חיסון פעיל - בתחילת שנות ה-50 יצר החיסון הני מוחלש הראשון לחצבת על ידי Enders⁵. ב-1963 אושר לראשונה שימוש בחיסון Schwarz measles vaccine. ב-1971 אושר בארצות הברית החיסון התלת ערכי לחצבת, אדמת וחזרת (MMR). החיסון הניתן לכל הילדים בישראל בגיל שנה ובגיל שש שנים (בכיתה א') גורם למחלה תת קלינית קלה מאוד המעניקה חיסון מלא ב-95 אחוז מהמחוסנים. החיסון מקנה הגנה בתוך מספר ימים ולמשך עשר שנים לפחות, קרוב לוודאי לכל החיים. מנת החיסון השנייה מכסה עוד כארבעה אחוזים מהילדים, אצלם החיסון הראשוני לא יצר הגנה.

חיסון לאחר חשיפה יכול למנוע חצבת או להקל על הסימפטומים אם הוא ניתן בתוך 72 שעות. חיסון ילד/ מבוגר שכבר נמצא בדגירה, או חוסן/ חלה בעבר, אינו מוזק.

תופעות לוואי מהחיסון

יש מספר תופעות לוואי. הסוג הראשון הוא תופעות לוואי מקומיות בדמות תפרחת, גרד, נפיחות, אודם וכאב. הסוג השני של תופעות הלוואי מופיע בדמות מחלה דמוית חצבת קלה המאופיינת בחום ומופיעה כחמישה עד עשרה ימים לאחר החיסון. אצל חלק מהילדים יש הופעת תפרחת קלה הנעלמת בדרך כלל בתוך 24-72 שעות. בנוסף, יש ילדים המפתחים תופעות אלרגיות לחלבון ביצה או למרכיבי חיסון אחרים כגון נאומיצין. הסוג האחרון של תופעות הלוואי הוא נדיר ביותר והוא מופיע בדמות תופעות סיסטמיות אחרות⁶.

עבודות ראשונות הראו שחיסון בתרסיס לאף היה אימונוגני לפחות כמו ואף יותר בהשוואה לחיסון השגרתי הניתן לתת עור, בילדים מעל גיל עשרה חודשים⁷. יש צורך בעבודות נוספות לאישור האפקטיביות. בזמן התפרצויות ניתן לשקול לחסן בחיסון פעיל כבר מגיל שישה חודשים ולתת מנה נוספת אחרי גיל שנה.

יש חשיבות רבה שעובדי בריאות יהיו מחוסנים כדי להגן הן על החולים שעומם הם באים במגע והן על עצמם.

חיסון סביל - במקרה של חשיפה למגעים פגיעים,

כאשר חלפו יותר מ-72 שעות מחשיפה, או אם יש הורית נגד לחיסון פעיל, ניתן לחסן באימונוגלובולין סטנדרטי (IG), בעיקר ילדים מתחת לגיל שנה.

הגורם להתפרצויות חצבת בשנים האחרונות

למרות שהחיסון ל-MV קיים יותר מ-40 שנה, המחלה עדיין גורמת לתחלואה ולתמותה בעיקר בארצות מתפתחות. ב-1995 חלו כ-100 מיליון איש בחצבת ודווח על כ-1.1 מיליון מקרי מוות. הערכת ה-WHO ששעורים אלה הם נמוכים בכ-78-88 אחוז לעומת התקופה שקדמה לחיסון. הידירה בתחלואה ובתמותה נמשכה (גרף 1), אך בשנת 2000 ההערכה הייתה שעדיין יש כ-30-40 מיליון מקרי חצבת בשנה הגורמים לכ-777 אלף מקרי מוות. חצבת גרמה לכ-850 אלף (50 אחוז מ-1.7 מיליון) מקרי מוות בעולם ממחלות הניתנות למניעה על ידי חיסוני ילדות.

בשנת 2001, ארגון הבריאות העולמי (WHO), UNICEF, CDC וארגוני בריאות אחרים יזמו תכנית שעיקרה הפחתת התמותה מ-MV ב-50 אחוז עד לשנת 2005 ושאיפה לאלמינציה של המחלה באמריקה, באירופה ובאזור הים התיכון המזרחי עד 2010. יוזמה זו באה בהמשך לדיונים וליחזמות דומות של ארגוני הבריאות החל מתחילת שנות ה-80.

להשגת היעדים תוכננו ארבעה דרכי פעולה: חיסון כל הילדים מגיל תשעה חודשים או מעט אחר, שאיפה למתן חיסון שני לכ-90 אחוז מהילדים, ניטור (surveillance) המחלה ושיעורי ההתחסנות, וטיפול והתייחסות מתאימה לכל מקרה⁸.

כתוצאה מהפעולות הגלובליות הללו חלה ירידה של 60 אחוז (באפריקה ב-75 אחוז) בתמותה העולמית השנתית משנת 2000 ל-2005.

המכשולים העיקריים לארדיקציה של חצבת לא היו טכניים אלא תפישתיים, פוליטיים וכלכליים. חצבת לעתים נתפשת בטעות כמחלה קלה, בעיקר בארצות מפותחות, ותפישת מוטעית זו מונעת השקעה והתמודדות מתאימות.

יפן מהווה דוגמה טובה למשמעות הירידה בהתחסנות בארץ מפותחת. ב-1994 ביטלה יפן את החובה לחיסון MMR בילדים, עקב עלייה בשכיחות מנינגיטיס אספטית שיוחסה לנגיף החזרת המוחלש מן Urabe שבהחיסון היפני. בהשוואה ל-216 מקרים בלבד שדווחו בארצות הברית, בשנים 2001-2003, מעריכים שבשנת 2000 היו ביפן כ-200 אלף מקרי חצבת ו-88 מקרי מוות (ב-2001, 286 אלף מקרים). מאפריל עד יוני 2007 נסגרו 263 בתי ספר ביפן עקב התפרצויות חצבת. ב-2006 הוחלט ביפן להחזיר לשגרת החיסונים את ה-MMR בשתי מנות, בתקווה להעלות עד 2012 את רמת ההתחסנות ל-80 אחוז. יפן תרמה את המספר הגבוה ביותר של מקרים (40) שיובאו לארצות הברית בשנים 2000-2007.

מלונדון. התפרצויות נוספות בשנים אלו היו באוסטריה, ב-Reims במזרח צרפת, בשווייץ, בבווריה שבגרמניה, בדנמרק, בסריה ובמדינות נוספות^{15,14,13,12,11,10,9}.

מקורם של מרבית המקרים היה בהעברה בין מדינות, ומרבית החולים שנבקו היו לא מחוסנים מטעמי אמונה או תינוקות לפני גיל חיסון.

מ-2000-2007 דווחו בארצות הברית 62 חולים לשנה בממוצע מינואר לאפריל 2008 דווחו ל-CDC 64 חולי חצבת, 54 מתוכם יובאו מארצות אחרות, 63 מתוך ה-64 היו לא מחוסנים. ההתפרצות נעצרה בזכות רמת התחסנות של יותר מ-90 אחוז בארצות הברית וכתוצאה מהתערבות מהירה ויעילה של שירותי הבריאות באיתור, בידוד והשלמת חיסונים.

בישראל, נרשמה התפרצות חצבת מאוגוסט 2007 עד יולי 2008 שהקיפה 1,450 ילדים ומבוגרים, מתוכם 935 (65 אחוז) היו מתחת גיל 14 חודשים, 558 (38 אחוז) היו בגילאי אפס עד ארבעה חודשים, ו-12 מעל גיל 55 שנה. רוב החולים היו מאוכלוסיה חרדית ולא מחוסנים. מקור ההדבקה היה בשני מבוגרים ותינוקת מלונדון שהשתתפו באירוע במגור החרדי בירושלים. החצבת התפשטה לאזורים נוספים כולל הדבקה של עובדי בריאות. ייתכן ש-1,450 מקרים אלה היו נמנעים אם אוכלוסיה זו הייתה מחוסנת.

לסיכום, חצבת היא מחלה מידבקת מאוד עם שיעור סיבוכים גבוה ותמותה. עיקר ההדבקה בשנים אחרונות בישראל ובארצות מפותחות מקורה מייבוא מארצות אחרות, וההפצה והתחלואה מקורן בלא-מחוסנים.

ד"ר גיורא גוטסמן, יועץ מחלות זיהומיות בילדים,

מנהל המרפאה לאיידס בילדים וזיהומים בנשים

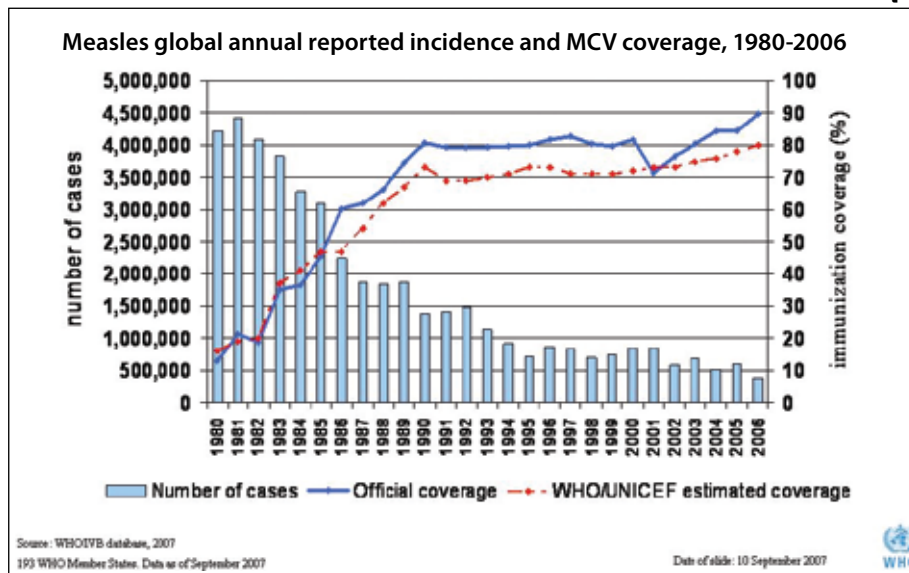
הרות, בית החולים מאיר

טבלה 3. מתן חיסון פעיל נגד חצבת על ידי תרכיב פעיל המכיל תרכיב נגד חצבת, כגון MMR וסביל (IG) לאחר חשיפה

הערות	המלצה	זמן מהחשיפה	מס' מנות חיסון נגד חצבת בעבר	שנת לידה/ גיל המגע
נחשב מחוסן באופן טבעי	אין צורך בחיסון*	-----		לפני 1957 1957 ואילך*

** החיסון הפעיל מומלץ למגעים, מלבד אלה עם הוריות נגד, לרבות נשים הרות ומדוכאי חיסון. מניעת חצבת לאחר חשיפה בקרבם תיעשה על ידי חיסון סביל. אין צורך במתן אימונוגלובלין לאלה שחוסנו במנה אחת בעבר, פרט למדוכאי חיסון.

גרף 1. דיווח שנתי עולמי של חצבת



בעבר. הסכנה לחלות בתינוקות אלה גבוהה יותר ולכן יש לשקול חיסונם החל מגיל ששה חודשים בהתפרצות או בנסיעה לאזור אנדמי.

ב-2007-2008 דווח על התפרצות חצבת בלונדון. באותן שנים היו התפרצויות בישראל ואצל יהודים אורתודוקסים באנטוורפן, בלגיה, שמקורן בייבוא

יש צורך ברמת התחסנות של יותר מ-90 אחוז כדי למנוע התפרצויות באוכלוסיה. במצב זה, הסיכוי לחשיפה נמוך ביותר ומגן על הלא-מחוסנים, כולל תינוקות שטרם חוסנו. מצד שני, רמת הנוגדנים בתינוקות שנולדו לאמהות שחוסנו החל מ-1963 נמוכה יותר בהשוואת לילידים לאמהות שחלו

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Babbott, FL Jr, Gordon, JE. Modern measles. Am J Med Sci 1954; 228:334.
2. WHO: Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. Wkly Epidemiol Rec 2003; 78:229-232.
3. Leonard et al. Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed. Journal of Clinical Investigation, 2008 DOI: 10.1172/JCI35454
4. Veillette, A. Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. Nat. Rev. Immunol. 2006 6:56-66.
5. ENDERS JF, PEEBLES TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. Proc Soc Exp Biol Med. 1954;86(2):277-86. No abstract available.
6. T Egami, K Egami, A Tanoue Study of antibody titres after measles vaccination: fever within 7 days of vaccination and efficacy of booster doses Archives of Disease in Childhood 2008;93:319-320
7. Low N, Kraemer S, Schneider M, Restrepo AM Immunogenicity and safety of aerosolized measles vaccine: systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2008 Jan 17;26(3):383-98. Epub 2007 Nov 26.
8. Measles Eradication: Recommendations from a Meeting Cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC MMWR 46(RR11);1-20 Publication date: 06/13/1997
9. Heathcock R, Watts C. Measles outbreaks in London, United Kingdom - a preliminary report. Euro Surveill. 2008 Apr 10;13(15)
10. Strauss R, Kreidl P, Muscat M, Coulombier D, Mulders M, Gijssens A, König C, Stirling

- J, El Belazi G, Muchl R, Feierabend P, Holzmann H, Mutz I, Hrabcik H. The measles situation in Austria: a rapid risk assessment by an ECDC team and the outcome of an International Meeting in Vienna, Austria. Euro Surveill. 2008 Apr 24;13(13)
11. Thierry S, Alsibai S, Parent du Chatelet I; investigation team. An outbreak of measles in Reims, eastern France, January-March 2008--a preliminary report. Euro Surveill. 2008 Mar 27;13(13).
12. Richard J, Masserey-Spicher V, Santibanez S, Mankertz A. Measles outbreak in Switzerland--an update relevant for the European football championship (EURO 2008). Euro Surveill. 2008 Feb 21;13(8).
13. Pfaff G, Mezger B, Santibanez S, Hoffmann U, Maassen S, Wagner U, Siedler A. Measles in south-west Germany imported from Switzerland--a preliminary outbreak description. Euro Surveill. 2008 Feb 21;13(8).
14. Muscat M, Hartvig Christiansen A, Bottiger BE, Plesner A, Glismann S. A cluster of measles cases in Denmark following importation, January and February 2008. Euro Surveill. 2008 Feb 28;13(9)
15. Bernard H, Fischer R, Wild F. Ongoing measles outbreak in southern Bavaria, Germany. Euro Surveill. 2008 Jan 3;13(1).
16. Stein-Zamir C, Abramson N, Shoo H, Zentner G. An outbreak of measles in an ultra-orthodox Jewish community in Jerusalem, Israel, 2007--an in-depth report. Euro Surveill. 2008 Feb 21;13(8).
17. Stein-Zamir C, Zentner G, Abramson N, Shoo H, Aboudy Y, Shulman L, Mendelson E. Measles outbreaks affecting children in Jewish ultra-orthodox communities in Jerusalem. Epidemiol Infect. 2008 Feb;136(2):207-14.

יש כאלה שרוצים לדמוע

העין היבשה - אטיולוגיה, אבחנה וטיפול



פרופ' חנא ג. גרזוזי, ד"ר אורן טומקינס

עין יבשה היא מחלה נפוצה הפוגעת בכל חלקי האוכלוסיה. דלקת כרונית של פני העין גורמת לסימפטומים של אי נוחות, כאב וטשטוש ראייה. המחלה מאובחנת על בסיס תלונות אופייניות ומבחנים לקביעת כמות ומאפייני הדמעות. קיימים תכשירים רבים לטיפול במחלה, לצורך הוספת דמעות, הארכת זמן השהייה של דמעות בעין, הגברת הפרשה והפסקת התהליך הדלקתי.

עין יבשה היא מחלה מולטיפקטוריאלי של מערכת הדמעות ופני העין, הנגרמת מפגיעה בהפרשה או מאידוי יתר של הדמעות. המחלה מתאפיינת בתחושת אי נוחות, בטשטוש ראייה ובחוסר יציבות של מסך הדמעות, העשוי להוביל לפגיעה בפני השטח של העין.¹

שכיחות עין יבשה בקרב האוכלוסיה נעה בין חמישה אחוזים ל-30 אחוז והיא גבוהה יותר בקרב נשים והאוכלוסיה המבוגרת.² 60 אחוז מהחולים מוגדרים כסובלים בדרגה קלה, 30 אחוז בדרגה בינונית ועשרה אחוזים ממחלה קשה. המחלה עשויה להשפיע על חדות הראייה, על הפעילות היומיומית, התפקוד החברתי ועל כושר העבודה. החולים עשויים לסבול מקושי בקריאה ובביצוע עבודות שונות, מקושי בשימוש במחשב, בצפייה בטלוויזיה ובנהיגה.

מבנה מערכת הדמעות

נוזל הדמעות אחראי על סיכוך פני העין, יצירת משטח אופטי חלק, הזנה של פני העין, הגנה מפני פתוגנים חיצוניים, סילוק גופים זרים ועידוד התחדשות לאחר פציעה. מבנה ומעבר תקין של נוזל הדמעות הוא חיוני לשמירה על מבנה ותפקוד פני העין.

מערכת הדמעות כוללת את בלוטות הדמעות, פני העין (הקרנית והלחמית), בלוטות ה-Meibomian, העפעפיים ומערכות העיצוב הסנסורית והאוטונומית.³ הדמעות מופרשות מבלוטות הדמעות ובלוטות ה-Meibomian, פעולת המצמוץ מפזרת אותן על פני העין, משם הן מתנקזות דרך הפונקטום העליון והתחתון אל דרכי הדמעות, שק



טבלה 1. סימפטומים נפוצים של עין יבשה

תחושת יובש ("חול בעיניים")
תחושת גוף זר
כאב
צריבה או שריפה
תחושת גירוד
מצמוץ יתר
עיפות של העיניים
פוטופוביה
טשטוש ראייה
חוסר סובלות לעדשות מגע
דמעת יתר

הדמעות וחלל האף.

נזל הדמעות מופרש באופן דינמי כתגובה לגירוי העין. הוא מורכב משלוש שכבות: השכבה המוקדית היא השכבה הפנימית ביותר המופרשת מתאי הגביע של הלחמית. שכבה זו משמשת כחומר סיכה לפני העין וכולאת חומרים וגופים זרים המסולקים דרך דרכי הדמעות בעת מצמוץ. השכבה המימית היא השכבה האמצעית והעיקרית של הדמעות. היא מופרשת על ידי בלוטות הדמעות לגירוי חיצוני. שכבה זו מורכבת ממים, מאלקטרוליטים, מוויטמינים (בעיקר ויטמין A), מחומרים אנטיבakterיאליים ומפקטורי גדילה. תפקידה של שכבה זו הם הידרציה של השכבה המוקדית, אספקת חמצן ואלקטרוליטים לפני העין, הגנה אנטי בקטריאלית, עידוד ותמיכה במנגנוני ההתחדשות של פני העין. השכבה הליפידית היא השכבה החיצונית המופרשת על ידי בלוטות ה-Meibomian. שכבה זו אחראית על מניעת אידי השכבות תחתיה, שיפור הפיזור שלהן על פני העין ויצירת משטח אופטי חלק. ההנחה כיום היא שהדמעות אינן מורכבות משכבות ברורות אלא מג'ל מיימי בעל ריכוז מוקוטי הולך ויורד מפני העין ועד לשכבה הליפידית, החיצונית⁴.

פתוגנזה של עין יבשה

עבודות עדכניות מצביעות כי בבסיס מחלת העין היבשה יש תהליך דלקתי הפוגע בשכבת האפיתל המכסה את הלחמית והקרנית ומובייל לתלונות האופייניות^{5,2}. שני תהליכים עיקריים מובילים לדלקת כרונית זו: ירידה בייצור או עלייה באידי הדמעות. ייצור דמעות מופחת עשוי להיות משני למחלת סג'וגרן (Sjogren's Syndrome) או לנבוע ממצבים לא תלויים שבהם ירידה בייצור השכבה המימית מקורה מפגיעה בתפקוד בלוטות הדמעות או חסימה של מערכת ההפרשה. עלייה באידי הדמעות עלולה להתרחש עקב ירידה בייצור שכבת הליפידים

כתוצאה מפגיעה בפעילות בלוטות ה-Meibomian, אי סגירה מלאה של העפעפיים והפרעה במצמוץ כתוצאה מפגיעה עצבית או מכנית².

בשני תהליכים אלה, מנגנון הפגיעה נובע משינוי ביחס השכבות ומעלייה באוסמולריות הדמעות כתוצאה מידידה בתכולה המימית. מצב היפראוסמולרי זה עשוי להוביל לשחרור מדיאטורים דלקתיים ובהמשך לדלקת כרונית. במידה שהתגובה הדלקתית נמשכת, תחול ירידה בתחושה בקרנית ובהפרשת הדמעות כתגובה לגירוי. בנוסף, הדלקת הכרונית עלולה להוביל להרס בלוטות הדמעות ולפגיעה באפיתל הקרנית.

למעט הסיכון המוגבר אצל נשים ואנשים מבוגרים, קיימים מספר גורמי סיכון נוספים להופעת עין יבשה כגון: סביבה חמה ויבשה; מצבים הדורשים ריכוז ממושך של הראייה (עבודה מול מיקרוסקופ, מחשב וכו'), תרופות סיסטמיות (אנטיכולינרגים, חסמי בטא, משתנים, אמיודרון, טיפולים אנטיאנדרוגנים), שימוש ממושך בתכשירי טיפות המכילים חומרי שימור, ניתוחי רפרקציה, שימוש בעדשות מגע, חסר בויטמין A ומחלות שונות הגורמות לפגיעה ביכולת המצמוץ (כגון מחלת הפרקינסון)^{6,2}.

אבחנה

חולים הסובלים מעין יבשה מתארים מגוון תלונות הקשורות לגירוי פני העין (טבלה 1). לרוב, תלונות אלו מתגברות בשעות המאוחרות של היום ויושפעו מגורמים סביבתיים כגון לחות האוויר, עשן ועבודת עיניים מאומצת⁷.

קיימות שלוש מספר בדיקות לקביעת איכות הדמעות ומידת הפגיעה בעין:

Schirmer's Test – מבחן הנערך לבחון את קצב ייצור הדמעות על ידי בחינת מידת ההרטבה בזמן נתון של נייר פילטר אשר נח על פני העפעף התחתון. המבחן מבוצע עם או ללא מתן הרדמה טופיקלית. לאחר חמש דקות נמדד אורך הרטבת הנייר. ערך מתחת ל-5 מ"מ מייצג חסר בדמעות⁸.

בדיקת מידת הפגיעה בפני העין – על מנת להעריך את מידת הנזק לקרנית מבוצעת בדיקת עיניים במנורת סדק לאחר אפליקציה של צבע (Fluorescein, Rose Bengal, Lissamine Green).

צבע זה חודר לתאי אפיתל חשופים ובכך מאפשר לזהות אזורים פגיעה בקרנית. במחלת עין יבשה לרוב נראית תבנית צביעה פונקטית על פני הקרנית⁸.

Tear Breakup Time – מבחן המשמש לבחינת מידת היציבות של הדמעות בפני אידי. לאחר אפליקציה של צבע, נמדד משך הזמן עד להופעת סדקים במסך הדמעות לאחר מצמוץ. זמן שבירת מסך הדמעות מתחת לעשר שניות נחשב לפתולוגי ומצביע על חוסר יציבות הדמעות⁸.

ידוע כי לתעין דרגת הסימפטומים של חולים אינה משקפת את חומרת המחלה, בעוד שחולים עם מחלה קלה יכולים להיות בבדיקות סימפטומטיים

ביותר. אחרים, בעלי מחלה קשה, ידווחו על מספר מועט של תלונות⁹. חוסר אחידות זה בין התלונות הסובייקטיביות והמצבים בבדיקה מהווה מכשול בטיפול יעיל.

טיפול

בעת הטיפול בחולי עין יבשה, על הרופא להבהיר לחולה כי הטיפול הוא ממושך, דורש שיתוף פעולה מלא ועשוי לכלול מספר טיפולים שונים כתלות בבסיס הפתולוגי ובחומרת הפגיעה בעין. חומרת המחלה והסימפטומים עשויים להשתנות עם הזמן ודרגת הפגיעה מושפעת לא רק מהמחלה הבסיסית אלא גם מתנאים סביבתיים מהווים גורם מחריף. הדרגת חולים להימנע מתנאי חום, יובש, רוחות ועשן עשויה לסייע רבות למניעת החמרת הסימפטומים. במידה שתנאי העבודה של החולה כוללים זמן ממושך מול מסך, קריאה, או כל עבודה נוספת הדורשת ריכוז, יצירת הפסקות בעבודה תביא לשיפור במצבו.

הטיפול בעין יבשה נחלק למספר קבוצות: הוספת דמעות, שימור דמעות, גירוי יצירת דמעות וטיפול נוגדי דלקת.

הוספת דמעות – השימוש בתחליפי דמעות הוא בבסיס הטיפול בעין יבשה. קיימים סוגים רבים של תחליפי דמעות (כגון, GenTeal® II, Tears Naturale® II, Refresh®) והם נמצאים בשימוש בכל שלבי המחלה, לכך או בשילוב עם טיפולים אחרים. הם משמשים כחומרי סיכה, להורדת אוסמולריות הדמעות ולדילול מדיאטורים דלקתיים¹⁰. הטיפולים השונים נבדלים במספר מאפיינים; הרכב האלקטרוליטים ואוסמולריות הנזל יכולים להשתנות בין תכשירים. בעוד שחלקם בעל אוסמולריות דומה לזו של הדמעות, מספר עבודות מצביעות על יתרון לתמיסה היפואוסמולרית וניתן למצוא גם תכשירים כאלה. מידת הצמיגות של התכשירים משפיעה על משך הזמן שבו הם נשמרים בעין. נמצא שתכשירים בעלי צמיגות גבוהה יישארו בעין למשך מספר שעות, אך הם נוטים לגרום לטשטוש ראייה. לאור זאת, מומלץ בחולים עם מחלה קלה על מתן טיפות נוזליות ועל שימוש בתכשירים צמיגיים מחוץ לשעות הפעילות או כאשר מצב המחלה מחמיר. השימוש בחומרים משמרים מאריך את משך השימוש בטיפות ומוריד את הסיכון לזיהום הנזל. עם זאת, לנזל השימור פעולה טוקסית על תאי האפיתל ובשימוש תדיר הם עלולים להוביל בעצמם לגירוי ולהרס האפיתל. טיפות עם חומרי שימור נסבלות בשימוש שאינו עולה על ארבע עד שש פעמים ביום. כאשר נדרש שימוש תכוף יותר, מומלצים תכשירים ללא משמרים.

לחולים שאינם חווים הקלה על ידי שימוש בתחליפי דמעות סינתטיים ניתן לייצר נזל דמעות אוטולוגי מסרום החולה. לסרום זה מאפיינים הדומים לנזל הדמעות, ולמרות שאינו מכיל חומרי שימור, ניתן

טבלה 2: סימפטומים וטיפולים (הנחיות ה-International Task Force)

חומרת המחלה	סימנים וסימפטומים	טיפולים מומלצים
1	סימפטומים קלים עד בינוניים. ללא ממצאים בבדיקה, או סימנים קלים של אודם בלחמיות	שינויים סביבתיים, הפסקת תרופות המדכאות הפרשת דמעות, תכשירים מעודדים הפרשת דמעות, במידה שלא מספק, הוסף רמה 2
2	סימפטומים בינוניים עד קשים. צביעת קרנית ולחמית, ירידה בתוצאת Schirmer. טשטוש ראייה קל	תחליפי דמעות ללא חומר משמר, תכשירים בעלי צמיגות גבוהה, תכשירים מעודדים הפרשת דמעות, Restasis, סטרואידים מקומיים. במידה שלא מספק, הוסף רמה 3
3	סימפטומים קשים. צביעת קרנית ברורה, מבחן Schirmer נמוך, טשטוש ראייה קבוע ומפריע	פלגים פונקטואלים, עדשות מגע, סרום אוטולוגי. במידה שלא מספק, הוסף רמה 4
4	סימפטומים קשים. צביעת קרנית קשה עם הופעת ארוחיות, מבחן Schirmer נמוך ביותר, טשטוש ראייה קבוע ומגביל בפעילות	טיפולים אנטי דלקתיים סיסטמיים, ניתוחים

בתכשיר במשך שישה חודשים הדגימו שיפור לא רק בסימפטומים של טשטוש ראייה וצורך בתחליפי דמעות אלא גם במבחני Schirmer וצביעות קרנית בהשוואה לפלצבו¹⁴. תופעות הלוואי העיקריות היו תחושת צריבה או שריפה ב-3.4 אחוזים, אך מעל ל-95 אחוז מהחולים היו מרוצים מהתכשיר והצהירו על כוונתם להמשיך טיפול גם לאחר מעקב של שלוש שנים¹⁵. השימוש בתכשיר ניתן גם בשילוב עם אמצעים נוספים כתחליפי דמעות ופלגים.

הנחיות לקביעת טיפול

לאחרונה פורסמו הנחיות טיפול חדשות לעין יבשה על ידי ה-International Dry Eye Workshop (16;11). בהנחיות נקבעו קריטריונים להגדרת ארבע דרגות לחומרת המחלה על פי סימפטומים של החולה, וממצאי הבדיקה (טבלה 2). בדרגה הקלה ביותר, תלונות על טשטוש ראייה וכאבים הן קלות ולעתים מזדמנות וממצאי הבדיקה שריליים או קלים. בדרגה הקשה ביותר, תלונות על כאב וטשטוש ראייה הן בלתי פוסקות ואף מגבילות בתפקוד, וממצאי הבדיקה מצביעים על צביעה חמורה של פני העין, שבירת מסך דמעות מיידי ומבחן Schirmer פתולוגי מאוד. לכל דרגת חומרה של המחלה נקבעו המלצות טיפוליות מתאימות. יש לציין כי גם לאחר קביעת הטיפול, יש להמשיך במעקב צמוד אחרי החולים לצורך הערכת יעילות הטיפול ובמידת הצורך החלטה על החלפתו או הוספת טיפול אחר.

לסיכום, עין יבשה היא מחלה מולטיפקטוראלית המחייבת שיתוף פעולה מלא בין מטפל ומטופל לצורך אבחנה וטיפול. קיימים כיום תכשירים רבים לטיפול בשלבי חומרת המחלה השונים. על הרופא מוטלת משימת זיהוי המחלה, התאמת הטיפול המתאים ביותר ומעקב תכוף לבחינת יעילותו.

פרופ' חנא ג. גרזון, מנהל מחלקת עיניים, ד"ר אורן טומקין, מרכז רפואי בני ציון, חיפה

עלה כי מתן סיסטמי של תכשירים כולירגיים עשוי להגביר את ייצור הדמעות. בשל תופעות לוואי של תכשירים אלה וחסר יעילות ברור, השימוש בהם אינו נפוץ¹¹.

טיפול נוגד דלקת – גילוי הבסיס הדלקתי של מחלת העין היבשה הוביל לשימוש בתכשירים נוגדי דלקת לצורך הקטנת הפגיעה העינית. שימוש בסטרואידים מקומיים לטיפול בעין יבשה הראה תוצאות של שיפור ניכר בחדות הראייה, בסימפטומים ובממצאי בדיקות Schirmer וצביעות קרנית¹³. בעוד שיעילותם הוכחה במתן קצר טווח, שימוש ממושך עלול להיות בעייתי בשל תופעות לוואי סיסטמיות והסכנה להתפתחות קטרקט וגלאוקומה. כמו כן, השימוש בדוקסצילין מקומי וסיסטמי נמצא כטיפול אפשרי במקרים מסוימים.

לאחרונה נוסף טיפול נוגד דלקת מקומי בתכשיר Cyclosporine A 0.05% (Allergan, Restasis). טיפות אלו הן הטיפול האנטי דלקתי הראשון המיועד ספציפית לטיפול במרכיב הדלקתי של עין יבשה¹⁰ והוא מאושר על ידי ה-FDA משנת 2002. טיפול זה מעודד הפרשת דמעות בחולים שבהם העין היבשה משנית לתהליך דלקתי. עבודות פרוספקטיביות שעקבו אחרי חולים שטופלו

להקפוא לתקופה של שלושה עד שישה חודשים, כך שהחולה נדרש למתן דם פעמיים עד ארבע פעמים בשנה¹¹.

שימור דמעות – חסימת ניקוז הדמעות מאטה את קצב הפינוי שלהן מפני העין ומיועדת לחולים עם מחלה בינונית ומעלה. פלגים פונקטואלים (Punctal Plugs) הם האמצעי הנפוץ ביותר ונמצא כי הם משפרים את הסימפטומים ואת ממצאי המחלה¹². יש שני סוגי פלגים, נספגים וקבועים. פלגים נספגים עשויים מחומרים קולגניים או מפולימרים שונים ונספגים כעבור מספר ימים עד לחצי שנה, כתלות בסוג ההתקן. פלגים לא נספגים עשויים סיליקון ומיועדים להיות קבועים. השימוש בהתקנים הנספגים הוא לצורך הערכת יעילות ומידת הסבילות מהטיפול לפני הכנסת התקן קבוע. בעקבות הטיפול, עד 36 אחוז מהחולים עלולים לסבול מדמעת יתר קלה.

במידה שטיפולים אלה אינם מסייעים, ניתן להשתמש בעדשות מגע טיפוליות הכוללות תחתן שכבת נוזל המגנה על פני העין. במקרים קשים ניתן לבצע פעולות ניתוחיות (Tarsorrhaphy) לסגירת חלק ממפתח העפעפיים ובכך לשמר את הדמעות.

גירוי יצירת דמעות – ייצור הדמעות נשלט על ידי המערכת העצבית האוטונומית. מעבודות שונות

(חשימה בינלוגרפית).....

1. Latkany R. Dry eyes: etiology and management. Curr Opin Ophthalmol 2008; 19(4):287-291.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):75-92.
3. Peters E, Colby K. The Tear Film. In: Tasman W, Jaeger EA, editors. Duane's Ophthalmology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
4. Lemp MA. Advances in Understanding and Managing Dry Eye Disease. Am J Ophthalmol 2008.
5. Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. Ocul Surf 2004; 2(2):124-130.
6. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):93-107.
7. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. Am J Manag Care 2008; 14(3 Suppl):S79-S87.
8. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):108-152.
9. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. Ophthalmology 1997; 104(9):1395-1401.

10. Lemp MA. Management of dry eye disease. Am J Manag Care 2008; 14(3 Suppl):S88-101.
11. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007; 5(2):163-178.
12. Taban M, Chen B, Perry JD. Update on punctal plugs. Compr Ophthalmol Update 2006; 7(5):205-212.
13. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. Am J Ophthalmol 2003; 136(4):593-602.
14. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000; 107(4):631-639.
15. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. Ophthalmology 2005; 112(10):1790-1794.
16. Behrens A, Doyle JJ, Stern L et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. Cornea 2006; 25(8):900-907.



מעבדת הליכה

שימוש בבדיקה ממוחשבת, תלת ממדית, של התנועה
וההליכה לאבחון הפרעות תנועה, עשוי להפחית את
מספר הניתוחים המיותרים

ד"ר חמו יורם, ד"ר חייק שלמה, סם חמיס

הערכה ועיבוד קליני של הליכה הם תהליך שבו תנועת החולה ותבניות התנועה נמדדות, הסטייה מהנורמה מזוהה וכפועל יוצא מכך מועלות הצעות הסבר לגורמי הסטיות ונדרשות אפשרויות לטיפול.

הבדיקות במעבדת ההליכה נעשות באמצעות שימוש בטכנולוגיות מיוחדות המבצעות על ידי צוות רב תחומי. בסיס הידע הרחב והניסיון של צוות המעבדה הם חיוניים באינטגרציה של כל מרכיבי הבדיקה (המורכבת), עיבודה והסקת המסקנות. היכולת לאסוף נתונים כמותיים על ההליכה מהווה את התרומה העיקרית של מעבדת ההליכה בתוספת להערכה הקלינית על הסטוס האמבולטורי של החולה.

על מנת ליצור את בסיס הנתונים, המעבדה נזקקת למערכות לקליטת תנועה, מערכת למדידת כוחות המופעלים על הגוף ומערכות למדידת EMG ותצורות חמצן. חשוב לציין כי לצורך הערכה והסקת מסקנות נכונה, יש צורך במידע קודם מעברו של החולה, בדיקה גופנית מדוקדקת, צילומי רנטגן, צפייה איכותית בתבנית ההליכה ואיסוף מדידות כמותיות.

הבדיקה מתבצעת בחולים המסוגלים ללכת על משטח ישר, כאשר החולה מחובר לאמצעי ניטור שונים ועל כן הגיל המינימלי לביצוע הערכה זו הוא אחרי גיל שלוש שנים. הוריות נגד נוספות הן: חוסר שיתוף פעולה ופגיעה קוגניטיבית קשה.

האינדקסיות השכיחות להערכה במעבדת ההליכה נוגעות להערכה של מצבים קליניים שונים הקשורים למערכת התנועה ומיועדים לחולים במחלות נאורומוסקולריות כגון שיתוק מוחין, CMT, Muscular Dystrophy, MMC, פוליו, הפרעות נייורולוגיות פריפריות שונות והפרעות מרכזיות כגון CVA, ולחולים לאחר קטיעות או פגיעה טראומטית הדורשים התאמות משתלם ועוזרים שונים לשיפור התנועה. בנוסף, ניתן לבצע במעבדת ההליכה בדיקות לחצים לכף הרגל בחולי סוכרת או הפרעות אורתופדיות ונייורולוגיות בכפות הרגליים, לצורך התאמת הנעלה ומדרסים.

הבדיקה במעבדת ההליכה

יתרונה של מעבדת ההליכה טמון ביכולתה לאסוף

נתונים אובייקטיביים על טווחי התנועה בשלבים שונים של מעגל ההליכה, כפי שיפורט בהמשך; אפשרות שימוש ב-EMG תוך כדי הליכה והערכה מדויקת יותר של תפקוד השריר לאורך מעגל ההליכה. יכולת למדוד כוחות ומומנטים הפועלים על הגוף והמופעלים על ידו ולבסוף, אפשרות למדוד תצורות חמצן במהלך ההליכה כביטוי ליעילות תבנית ההליכה.

הבדיקה במעבדת ההליכה כוללת מספר שלבי עבודה. ראשית, נערכת אנמנזה ולצורך כך יש חשיבות בהכרת ההיסטוריה הרפואית כדי להגיע להבנה של הסטיות, כולל ניתוחים והתערבויות שבוצעו בעבר. במסגרת זו נבחנו צילומי רנטגן רלוונטיים כגון צילומי אגן ועמוד שדרה. שנית, נערכת בדיקה גופנית מדוקדקת הכוללת טווחי תנועה של כל מפרק בשימוש בגוניומטר להערכה מדויקת יותר. הערכת טונוס לפי סקלות מקובלות, בדיקת כוח ועוד. לאחר הבדיקה הגופנית החולה מצולם כשהוא הולך על משטח ארוך ללא אמצעי ניטור עם סדים וללא סדים. גוף החולה מצולם ממספר זוויות, תוך התמקדות על אזורים בעייתיים כגון כפות הרגליים. הסרט מקנה אפשרות להתבונן בתנועת החולה מספר רב של פעמים ומאפשר הערכה מדויקת יותר של תבנית ההליכה – נתון שלא מתאפשר ללא סרט עקב נתונים אובייקטיביים של המרחב במרפאה רגילה ויכולת החולה לחזור על אותה הפעולה מספר רב של פעמים.

לאחר מכן נערכת בדיקה ממוחשבת שבמסגרתה מוצמדים לגוף החולה אמצעי ניטור והחולה מתבקש ללכת בקצב ההליכה הטבעי שלו לאורך המסלול. יש צורך בדריכה נקיה של כף רגל אחת על לוחות מדידת הכוחות ועל כן יש צורך במספר לוחות ברצפה כדי לקלוט דריכה נקיה לעיבוד (תמונה 5).

עיבוד הבדיקה כולל העברת הנתונים שנבדקו להצגה גרפית או הדמיית שלד, תוך בחירה של גרפים מייצגים, מעבר וניתוח הבדיקה על ידי צוות המעבדה, תוך ניסיון להגיע למסקנות לגבי סטיות ודרכים לשיפור. כל הנתונים והמידע, המתארים את התנועה, מעובדים יחד לדו"ח מפורט. הנתונים מושווים לערכים נורמליים ומותאמים לפי גיל ומין.

מגוון בדיקות

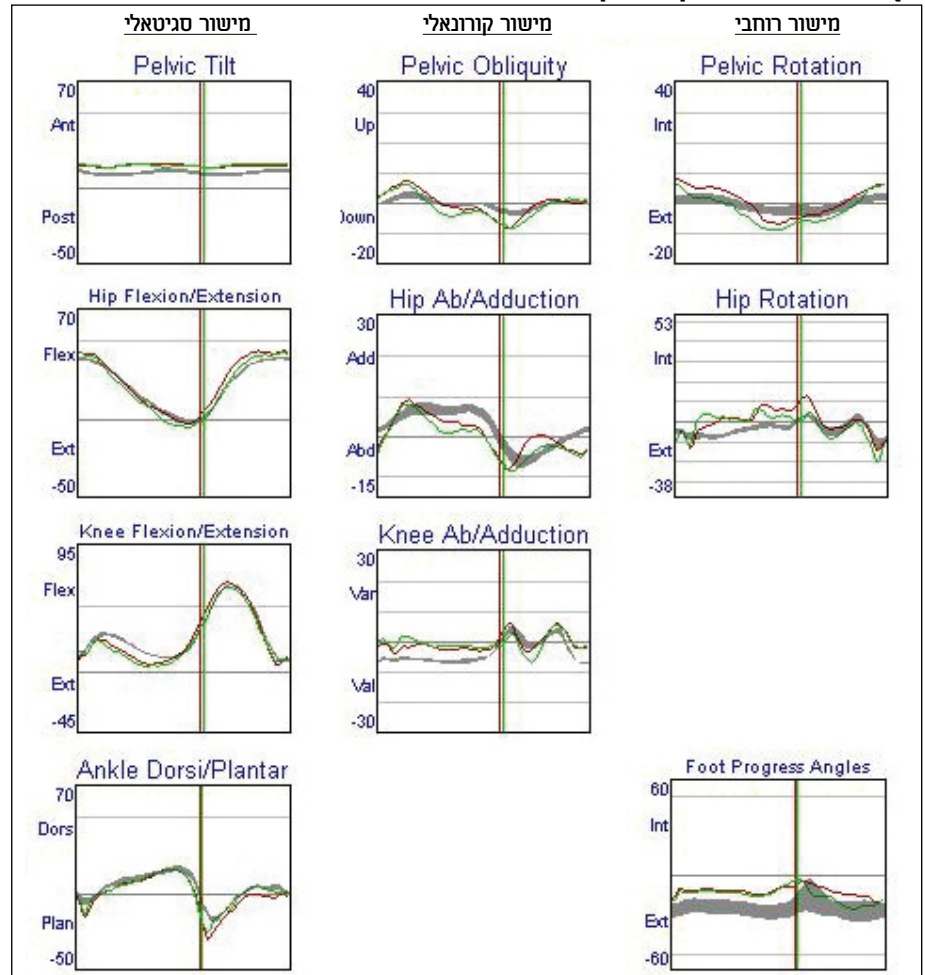
בדיקה קינמאטית – בדיקה זו בוחנת את מהלך התנועה ואת זוויות התנועה סביב למפרקים באופן תלת ממדי. לצורך הבדיקה נעזרים במצלמות מיוחדות (תמונה 1) הקולטות את מיקומם של סמנים המוצמדים לגוף הנבדק (תמונה 2). המידע מועבר למחשב שמשחזר את התנועה, המוצגת בצורת דמות תלת ממדית או בגרפים. החומר הנקלט מאפשר הערכה של טווחי התנועה בחלקים השונים בגפיים בשלושה מישורים שונים.

המישורים המוצגים הם המישור הסגיאלי – במסגרת זו נערכת צפייה על תנועת המפרקים מהצד. המישור הקורונאלי – צפייה על החולה מלפנים, והמישור ההוריונטאלי – צפייה על החולה מלמעלה. נתונים אלה מעובדים על ידי המחשב למספר גרפים (גרף מס' 1) הנתונים מידע לגבי כל סגמנט מפרקי בכל אחד משלושת המישורים. מידע מעובד זה גם מאפשר ניתוח גורמים לסטיות בסגמנט אחד ובדיקת מקורם – האם הוא נגרם מסגמנט אחר, ובכך לכונן את הטיפול לגורם הבעיה ולא לתבניות מפוצות שאותן מפתח החולה על מנת להתגבר על המכשולים. יש לזכור שלעיתים, תבניות הליכה פתולוגיות שנועדו לפצות על אלמנטים חסרים יכולות להיות הצורה היחידה שבה החולה שומר על המשך עצמאותו וביטול של אלמנטים אלה עלול להרע עם החולה. הדוגמה הבולטת, המוכרת מחולים הסובלים משיתוק מוחין, היא הארכת יתר של גיד האכילס, הגורמת לקריסה.

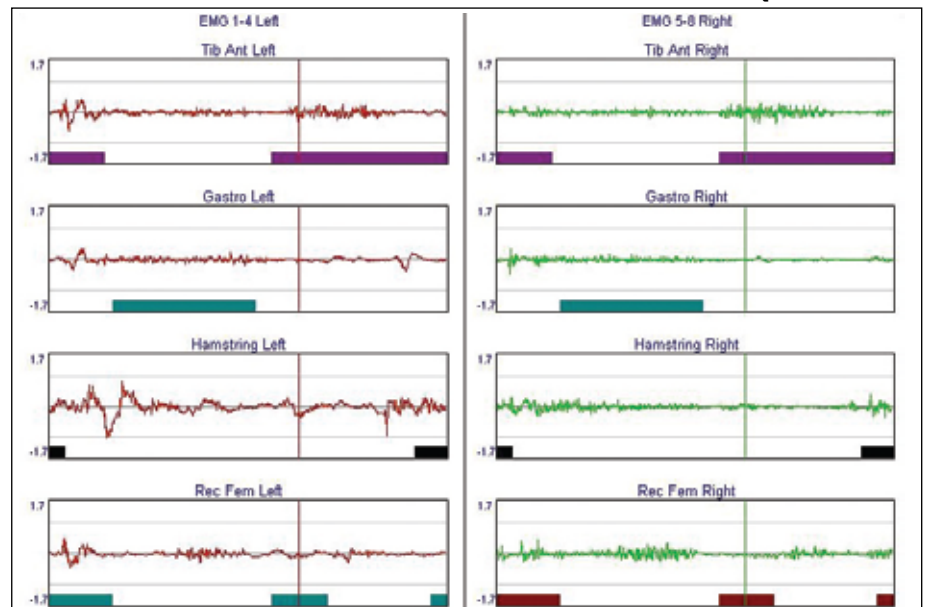
בדיקה קינטי (Kinetics) – בבדיקה זו מחשבים את הכוחות ואת ההספק המופק או הנצרך כדי לבצע את התנועה המתרחשת בכל מפרק נבדק. ערכים אלה מתקבלים בעזרת לוחות המותקנים ברצפת המעבדה (תמונה 3), המודדים את הכוחות המופעלים עליהם בזמן ההליכה. הבנה של כוחות אלה עוזרת להבין סטיות מהנורמה ותבניות פיצוי שלא תמיד ניתן להבין ללא קבלת נתונים אלה. לדוגמה, אצל חולה ההולך עם חוסר כיפוף של הברך עקב ירידה בכוח הדוחף מהקרוסול (Ankle push off), כל ניסיון לשפר את טווח התנועה סביב הברך, ללא התייחסות מתאימה לכוחות המופקים בקרוסול, לא תמיד יביא את התוצאות המקוות.

מדידת נתוני מרחק וזמן (spatio-temporal parameter) – מדידות אלו כוללות אורך צעד,

גרף 1: תצוגה גרפית של קינמאטיקה בחולה



גרף 2: EMG דינמי של קבוצות שרירים נבחרות, גובה האמפליטודה, תדירותה והתזמון של פעילות השריר



קצב ומהירות הליכה. בדיקה אלקטרומיוגרפית (EMG) - בבדיקה זו נצפית הפעילות החשמלית של השרירים בזמן התנועה. בעזרת אלקטרודות המוצמדות מעל השרירים הנבדקים, מועברים נתוני הפעילות למחשב ותרשימי ה-EMG מתארים אילו שרירים פועלים, מהי איכות פעולתם ומהו תזמון הפעולה שלהם.

צילומי וידאו - בזמן הבדיקה הנבדק מצולם במצלמות הממוקמות מלפנים ומהצד. את סרטי הבדיקה ניתן לראות בנפרד או במתוזמן עם יתר הבדיקות ובהלוך איטי כדי לבחון כל תנועה באופן פרטני.

בדיקת לחצים של כף הרגל (pedobarography) - בדיקה זו נעשית על ידי דריכה על לוח זרוע חיישנים או על גבי סוליה מיוחדת בתוך הנעל, המאפשרת מדידה של הלחצים השונים הפועלים על כף הרגל בזמן התנועה וההליכה. נתונים אלה מאפשרים לצפות בצורת הדריכה ולגלות נקודות שעליהן פועלים לחצים קיצוניים ובעייתיים (תמונה 4)

הוצאה אנרגטית בהליכה - הליכה היא הצורה של הזזת הגוף ממקום אחד לאחר. במצב האידיאלי, ההליכה מתבצעת תוך כדי הוצאת אנרגיה מועטה ביותר. במצבים פתולוגיים, כמו אצל ילדים הלוקים בשיתוק מוחין, ההליכה איננה יעילה ותצורות החמצן עולה. מדידה של תצורות החמצן היא שיטה יעילה להוכחה ולהדגמה של חוסר יעילות של תבנית הליכה והרווחים שיופקו מהתערבות ניתוחית או טיפולית אחרת. מדידת תצורות החמצן וייצור פחמן דו חמצני מתבצעת בחלק מהמעבדות ומשמשת לחישוב המחיר המטבולי של ההליכה בחולים השונים.

מערכת לכידת התנועה - על גוף החולה מודבקים סמנים מחזירי אור באזורים אנטומיים קבועים וידועים המסמנים את המקטעים השונים של הגפיים ומספקים מידע עקיף על מיקום המפרקים השונים. כאשר החולה הולך במעבדה, האור המוחזר מסמנים אלה נלכד על ידי מצלמות בעלות יכולת לקליטת אותות בתדירות גבוהה בתחום האור הנראה או האינפרא אדום. בכל מעבדה מותקנות מספר מצלמות המקיפות את גוף החולה והמידע הנקלט בהן מועבר למערכת מחשב המעבד אותות אלה כדי לקבוע בצורה תלת ממדית את מיקום הסמנים במרחב.

מיקומי הסמנים מאפשרים חישוב מתמטי של מיקומם הזוויתי של סגמנטים שונים וכן את הזוויות בין הסגמנטים השונים, וכך אפשר לחשב תנועה מפרקית במישורים השונים, הנקראת קינמאטיקה. יש חשיבות להבנה של אופן הנחת הסמנים והבעיות הנובעות מכך בניתוח הבדיקה כדי להתגבר על קשיים הנובעים מהשיטה. לצורך כך יש להשתמש בצפייה בסרט ההליכה בנוסף לשימוש בנתונים המתקבלים מהמערכת הממוחשבת, תוך הבנה של

תמונה 1. מצלמות ללכידת תנועה בתדירות גבוהה



תמונה 2. הנחת סמנים מחזירי אור על גוף החולה



תמונה 3. לוחות למדידת כוחות, המותקנים ברצפת המעבדה



החולה, על החולה ללכת באופן עצמאי ללא שימוש בעזרי הליכה כגון קביים, הליכון וכיו"ב. בחולים הנתמכים לשם הליכה בקביים או בהליכון, הבדיקה המבוצעת לא תכלול מדידים קינטיים אלא קינמאטיים בלבד.

אלקטרומויוגרפיה דינמית – אלקטרודות המונחות על גוף החולה מודדות פוטנציאלים של פעילות שרירים נבחרים במהלך ההליכה. כך מתקבלים נתונים לגבי פעילות השריר ומנחה שלו בשלבים שונים של ההליכה, on-off.

ברוב המעבדות היישום בדרך כלל כולל אלקטרודות שטח ולא החדרת מחטים תוך שריריים, דבר המאפשר מדידה של פעילות שרירים הקרובים לפני השטח. חיסרון נוסף הוא האפשרות של Cross talking בין קבוצות שרירים שכנות, הגורם לקריאה לא נכונה של השריר הנבחר. בדרך כלל נעשה שימוש בשיטה זו ולא בהחדרת מחטים בשל הרצון להימנע מחוסר נוחות לחולים.

במקרים שבהם יש צורך במדידה מדויקת של שריר החשוד בהפרעה לתבנית ההליכה ודורש דיוק בקריאה, ניתן להשתמש בהחדרת מחט ישירות לשריר לקריאה מדויקת, לדוגמה שריר הטיביאלס האחורי הממוקם עמוק בשוק.

מגבלות ויתרונות מעבדת ההליכה

השימוש בטכנולוגיה זו רכש בעשורים האחרונים תומכים רבים, אך כמו כל טכנולוגיה חדשה, יש צורך להבין את יתרונות ומגבלות השיטה על מנת ליעל את השימוש בה.

הבדיקה אורכת כשלוש שעות ודורשת שימוש בצוות רב תחומי הכולל פיזיותרפיסטים המתמחים בביצוע הבדיקה וניתוחה, מהנדס האחראי על המערכת הממוחשבת ועל עיבוד הנתונים, רופאים המתמחים בניתוח הליכה והבנה של הנתונים המופקים, לצורך יצירת המלצות לניתוח הסטיות והעלאת הצעות לטיפול. הבדיקה היא יקרה בשל עלויות המכשור ומורכבות התהליך.

מעבדה ממוצעת יכולה לבצע רק מספר בודד של בדיקות בשבוע, בתלות בגודל הצוות המועסק. על כן, יש חשיבות בהפניה הנכונה של חולים באינדיקציות שפורטו כאשר יש שאלות ברורות לבדיקה או לפני קבלת החלטות עיקריות בחולה.

בשנים האחרונות פורסמו בספרות המקצועית מחקרים שונים הבוחנים את הטכנולוגיה. על פי הנתונים נמצא שהבדיקה במעבדת ההליכה שיטתה באופן מהותי את הטיפול בחולים עם שיתוק מוחין¹.

בדיקת ההליכה גרמה לשינוי ההחלטה הניתוחית שתוכננה בתחילה, ללא שימוש בבדיקה, ביותר מ-50 אחוז מהמקרים², ובעבודה אחרת בקרוב ל-90 אחוז מהמקרים³. בנוסף, פרודורות ניתוחיות שתוכננו, לא בוצעו בסופו של דבר בעקבות בחינת תוצאות הבדיקה במעבדת ההליכה ולעומת זאת,

אחוריים, פנימיים וחיצוניים. מכוחות אלה ניתן לחשב בצורה עקיפה, תוך שימוש בחוקים פיזיקליים, את הכוחות המופעלים על סגמנטים שונים של הגפיים וסביב מפרקים שונים. תגובות מפרקיות אלו נקראות קינטיקה.

חשוב להבין שלצורך קריאה מדויקת של הכוחות המופעלים ופועלים על סגמנטים שונים של גוף

המודל הביומכאני של ההליכה. **מדידת הכוחות** – ברצפת המעבדה מותקנים לוחות מיוחדים המאפשרים מדידה מדויקת של הכוחות המופעלים על ידי החולה בזמן הליכה. הכוח שהגוף מפעיל על הרצפה (ground reaction force) שווה לכוח שהרצפה מפעילה על הגוף. המערכת יכולה למדוד כוחות אנכיים וכוחות גזירה קרמיים,

נמצא כי בילדים עם שיתוק מוחין, בין הגילאים שלוש עד תשע שנים, הסיכוי לעבור ניתוח אורתופדי קטן משמעותית בקבוצה אשר עברה בדיקת הליכה ממוחשבת בהשוואה לקבוצת ילדים שלהם לא נערכה בדיקה. כמו כן, תדירות הניתוחים קטנה ומועדי הניתוחים היו מאוחרים יותר בקבוצה הראשונה.¹

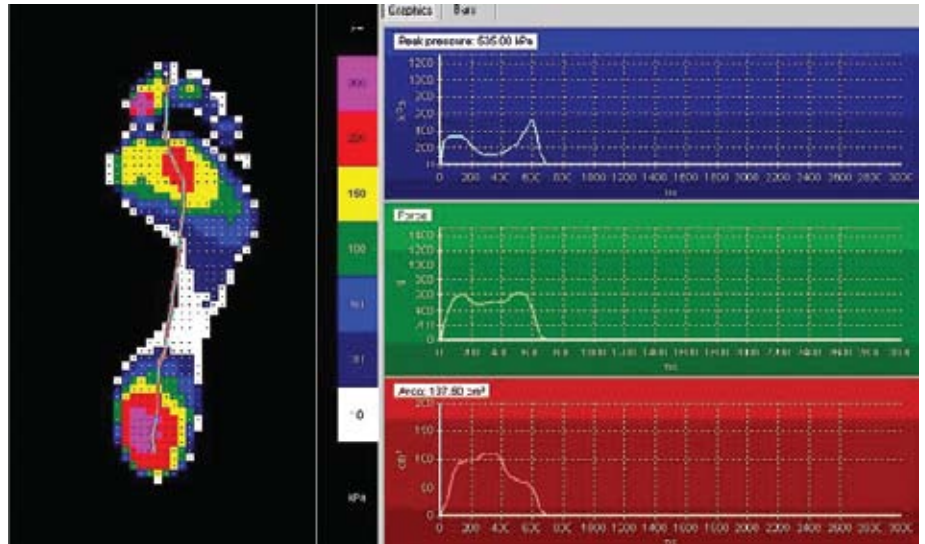
מעבודות אלו עולה כי הכנסת טכנולוגיה זו לשימוש תפחית את מספר הניתוחים המיותרים המבוצעים היום בחולים עם שיתוק מוחין, תגרום לדחייה במועד ביצוע הניתוחים ובסופו של דבר גם לתוצאות סופיות טובות יותר. הבדיקה תאפשר לרכז מספר ניתוחים למועד אחד ובכך תקצר משמעותית את משך האשפוז ותביא בעתיד גם לחיסכון בהוצאות עקב ימי אשפוז כירורגיים ושיקומיים.

בשל מורכבות הבדיקה והעובדה שמיקום הסמנים יכול להשתנות וכן העובדה שבחולים שונים יש חוסר עקביות בהליכה הנובע מטונוס משתנה, עייפות וסיבות נוספות, עלולות לעתים להתקבל תוצאות לא עקביות או להשתנות מבדיקה לבדיקה. כמו כן, לעתים מתקבלות תוצאות שונות ממעבדות שונות, דבר שיש להביא בחשבון בניתוח הבדיקה, כפי שהראה מחקר המשווה תוצאות בדיקה של אותם חולים במספר מעבדות שונות.²

תדירות הבדיקה בילדים בתקופת הצמיחה היא אחת לשנתיים-שלוש, אולם ייתכנו מקרים שבהם יהיה צורך בבדיקת ביקורת לאחר כשנה להערכת תוצאות טיפול שניתן לחולה, אולם אין צורך לחזור על הבדיקה באופן רוטיני. אצל מבוגרים, תדירות הבדיקה תהיה נמוכה יותר, ויש צורך בביצוע בדיקה חוזרת רק אם חל שינוי משמעותי במצב.

לסיכום, חשוב לזכור כי מעבדת התנועה היא מכשיר מחקרי חשוב מאחר שהיא מספקת נתונים על מערכת התנועה. נתוני המעבדה יכולים להיות מדרד לבקרת איכות אחרי טיפולים מסוגים שונים המשפיעים על מערכת התנועה והערכה אובייקטיבית יותר של שיטות טיפול שונות, ניתוחיות ולא ניתוחיות.

תמונה 4. תרשים גרפי של מדידת לחצים בכף הרגל



תמונה 5. נבדק בעת הליכה עם אמצעי הניטור



הוחלט לבצע פרוצדורות שלא תוכננו לפני ביצוע הבדיקה.³

בדיקת ההליכה שינתה גם ההחלטה טיפולית בהיבטים נוספים, כגון טיפול פיזיקלי, שימוש בעזרים כמו סדים ב-84 אחוז מהמקרים שנבחנו,⁴ ובנוסף המתאם בין ההחלטות של רופאים שונים עלה בקרוב לפי שניים בעקבות בדיקת ההליכה

במעבדה.⁵ במחקר שהשווה תוצאות טיפול שקיבלו ילדים עם שיתוק מוחין, נמצא שלילדים שנותרו בהתאם להנחיות שניתנו בבדיקת הליכה ממוחשבת היה סיכוי גדול יותר לאפקט חיובי בבדיקה חוזרת בהשוואה לקבוצה שלא פעלה על פי ההנחיות.⁶

ד"ר חמו יורם, ד"ר חייק שלמה, סם חמיס, מעבדת הליכה, בית חולים דנה

1. Gage JR, Gait analysis. An essential tool in the treatment of cerebral palsy. Clin Orthop 1993 Mar; (288):126-34
2. DeLuca PA, Davis RB 3rd, Ounpuu S, Rose S, Sirkin R, Alterations in surgical decision making in patients with cerebral palsy based on three-dimensional gait analysis. J Pediatr Orthop 1997 Sep-Oct; 17(5): 608-614
3. Kay RM, Dennis S, Rethlefsen S, Reynolds RA, Skaggs DL, Tolo VT, The effect of preoperative gait analysis on orthopedic decision making. Clin Orthop 2000 Mar;(372): 217-222
4. Kay RM, Dennis S, Rethlefsen S et al, Impact of postoperative gait analysis on orthopaedic care, Clin Orthop 2000; 374: 259-264.
5. Fuller DA, Keenan MA, Esquenazi A et al. The impact of instrumented gait analysis on surgical planning: treatment of spastic equinovarus deformity of the foot and

ankle, Foot Ankle Int. 2002; 23: 738-743.
6. Franklin MC, Adam JS, Komalan M et al. Effectiveness of Instrumented Gait Analysis in children with Cerebral Palsy- comparison of outcomes, J Pediatr Orthop 2006 Sept-Oct 26(5): 612-615
7. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G et al. The effects of quantitative gait assessment and Botulinum Toxin A on musculoskeletal surgery in children with Cerebral Palsy, J Bone Joint Surg. Am 88:161-170, 2006
8. Kenneth J. Noonan, M.D., †Suzanne Halliday, M.S., †Richard Browne, Ph.D., †Shana O'Brien, B.S., *Kosmas Kayes, M.D., and *Judy Feinberg, Ph.D. Interobserver Variability of Gait Analysis in Patients With Cerebral Palsy Journal of Pediatric Orthopaedics 23:279-287 2003

NOTES או

Single port surgery

גישות חדשות לניתוחים זעיר פולשניים. ניתוח לכריתת כיס המרה על ידי שימוש בשרוול לפרוסקופי בודד, דרך דופן הבטן או דרך הלדן

ד"ר רם אלעזרי, ד"ר יואב מינץ

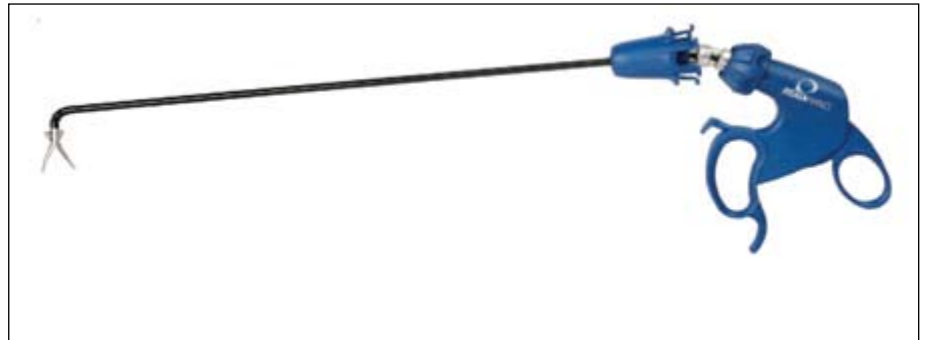
הכירורגיה הזעיר פולשנית שינתה את פני הכירורגיה הכללית. השימוש בטכנולוגיות חדשות כמו מצלמות זעירות, סיבים אופטיים וסכין אולטרא סוני, מאפשר כיום ביצוע ניתוחים זעיר פולשניים. החתך הקלאסי של ניתוח בטן, המתחיל ב-xyphoid ומסתיים ב-pubis, התחלף במספר חתכים קטנים בגודל 5-12 מ"מ. הקו המנחה לפיתוח טכנולוגיות ניתוחיות זעיר פולשניות הוא צמצום התחלואה הכרוכה בביצוע חתכים דרך דופן הבטן. הכירורגיה הזעיר פולשנית החלה את דרכה בסוף שנות ה-80 ולאחרונה, רק כ-20 שנה מאוחר יותר, פותחה גישה ניתוחית חדשה המהווה פריצת דרך נוספת בתחום הכירורגיה הזעיר פולשנית. בגישה זו, הכניסה לחלל הבטן אינה דרך דופן הבטן אלא דרך פתחי גוף טבעיים כמו הפה והלדן. ניתן כיום, למשל, לכרות את כיס המרה דרך הנתיק ובכך להימנע מחתכים ומצלקות בדופן הבטן. במחלקתנו פיתחנו טכניקה ניתוחית חדשה נוספת המאפשרת כריתת של כיס המרה דרך שרוול בודד בטבור, במקום ארבעה חתכים על פי השיטה המקובלת כיום. אנו מציעים כיום למטופלים מתאימים שמיועדים לכריתת כיס המרה, לעבור את הניתוח בגישה דרך הלדן או דרך שרוול בודד בדופן הבטן. כריתת כיס המרה הוא ניתוח נפוץ הנעשה כיום במרבית המקרים בגישה לפרוסקופית¹. ניתוח בגישה זו הוצג לראשונה לפני כ-20 שנה^{2,3}. ההתוויה הנפוצה לביצוע הניתוח היא הימצאות אבני כיס המרה הגורמות להופעת תסמינים ולתחלואה כדוגמת עווית מרתית, דלקת חריפה של כיס המרה, צהבת חסימתית וזיהום עולה בדרגי

המרה. כיום, ההליך הניתוחי המקובל כולל את השלבים הבאים:
• הרדמה כללית.
• החדרת ארבעה שרוולי עבודה (טרוקרים) דרך דופן הבטן. שני שרוולים בקוטר של 5-12 מ"מ ושניים בקוטר של 5 מ"מ.
• החדרת מצלמה לפרוסקופית דרך שרוול אחד וצפייה בשדה הניתוח. החדרת מכשירים ניתוחיים דרך השרוולים הנוספים שבעזרתם ניתן לאחוז ולחתוך רקמות. כיס המרה נאחז בכיפתו, נדחק לכיוון הסרעפת ובכך חושף את אזור צינורית כיס המרה והעורק המספק אותו.
• ביצוע דיסקציה בשדה הניתוחי וחשיפתם של צינורית המרה והעורק.
• התקנת סיכות שידוך לחסימת העורק וצינורית המרה ולאחר מכן חלוקתם.
• ניתוק כיס המרה מרקמת הכבד הסמוכה והוצאתו אל מחוץ לחלל הבטן.
ניתוח כריתת כיס המרה היווה את הבסיס להתפתחות הכירורגיה הזעיר פולשנית. בראשית ימיה, ניתוח זה לווה בשיעורי תחלואה ותמותה גבוהים יחסית, שפחתו באופן ניכר עם הזמן עד כדי שיעורים זניחים כיום⁴⁻⁶. גישה ניתוחית זו זכתה לשינויים רבים ומגוונים במהלך השנים האחרונות. הוצגו גישות ניתוחיות נוספות לכריתת כיס המרה על ידי שימוש בשלושה שרוולי עבודה⁷ ואף בשניים⁸⁻¹⁰. סלים וחב' תיארו כריתת כיס המרה ב-710 חולים על ידי שימוש בשלושה שרוולי עבודה במקום ארבעה⁷. בקבוצת מנותחים זו הוסף שרוול עבודה נוסף ב-55 מהם (שמונה אחוזים). בנוסף, 26 (3.6 אחוזים) מהניתוחים הומרו לגישה פתוחה ובקרב

ארבעה מנותחים (0.3 אחוזים) נגרמה פגיעה בצינור המרה המשותף. קאגיה תיאר את נסיונו בגישה ייחודית ב-40 מנותחים¹⁰. בגישה זו מוחדר שרוול עבודה ייחודי בקוטר 10 מ"מ בקרבת הטבור. שרוול זה מכיל שני נקבים נפרדים בקוטר 5 מ"מ. בנוסף, מוחדר שרוול עבודה נוסף בקוטר 5 מ"מ ברום הבטן. דרך שלושת הנקבים מוחדרים מצלמה לפרוסקופית ושני כלי עבודה ניתוחיים ובאופן זה מתבצע הניתוח. בקבוצה זו נזקקו להחדרת טרוקר 5 מ"מ נוסף רק בשלושה מהניתוחים (7.5 אחוזים). אף לא אחד מהניתוחים הומר בניתוח פתוח ולא נצפתה כל פגיעה באיברי הבטן, לרבות צינור המרה המשותף.

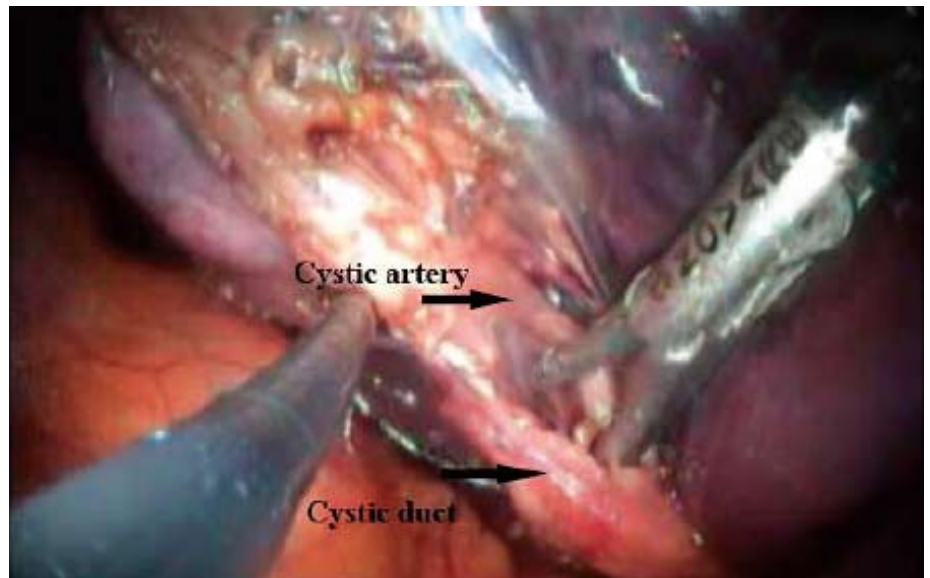
ההיגיון המחקרי המצוי מאחורי פיתוח הליך הניתוח וצמצום מספר הנקבים המבוצעים בדופן הבטן נובע מארבעה גורמים. הגורם הראשון, בקעים בתר ניתוחיים מהווים מקור לתחלואה לא מבטלת בקרב חולים לאחר ניתוח בטני¹¹. מעבודות שונות עולה כי שיעור הופעת בקע, בעקבות חתך אורכי בניתוח פתוח במרכז הבטן, עומד על כעשרה אחוזים עד 15 אחוז. שיעור זה אף נוסף ל-24 אחוז במטופלים הסובלים מהשמנה יתר חולנית. שיעור הבקעים בחתכים הנעשים לצורך החדרת מכשור לפרוסקופי הוא כ-0.2 עד שישה אחוזים כתלות בגודל החתך, במיקומו וביחס משקל החולה ל-BMI (body mass index)¹². בקעים בתר ניתוחיים מהווים מקור לכליאת איבר תוך בטני בתוכם, אשר גורמת להופעת כאב ובהמשך תיתכן הנמקות האיבר המעורב תוך סיכון החולה לתחלואה קשה ואף לתמותה. הגורם השני, כאב לאחר ניתוחים, הוא בעיה

תמונה 1. מכשיר לפרוסקופי חדיש מסוג RealHand המאפשר גמישות נוספת בזמן הניתוח ותנועה תלת ממדית של קצהו.



המכשירים מיוצרים על ידי חברת Novare Surgical systems, CA, USA

תמונה 2. תמונת השדה הניתוחי המתקבלת על ידי אנדוסקופ גמיש



ניתן לראות את המכשירים הניתוחיים החדישים: מימין, מכשיר לפרוסקופי עם מפרק נוסף בקצהו. משמאל, מכשיר ניתוחי המיוחד דרך תעלת העבודה של האנדוסקופ

תמונה 3. בסיום הניתוח, דופן הבטן ללא חתכים, מלבד חתך אחד זעיר המוסתר בין קפלי הטבור



שכיחה ומוכרת¹³⁻¹⁴. כאב הוא תחושת אי נוחות סובייקטיבית הניתנת למדידה באופן איכותי. נראה כי משתנים כדוגמת מיקום החתך וגודלו משפיעים על עוצמת הכאב שאותו חשים החולים. מניעת רכיבים ניתוחיים שעלולים לגרום לתחושת כאב עשויה בראש ובראשונה לשפר את תחושת החולה ובנוסף, מאפשרת צמצום במתן תרופות המקלות כאב, לחלקן תופעות לוואי כדוגמת האטת פעילות מערכת העיכול והארכת תקופת אי פעילותה לאחר ניתוחי מערכת העיכול. כמו כן, ירידה בעוצמת הכאב מאפשרת נידוד מוקדם יותר של החולה לאחר הניתוח לצורך צמצום תחלואה הקשורה בחוסר אוורור מערכת הנשימה ומניעת פקת ורידים עמוקים. קיימות עבודות רבות המראות כי בניתוחים בגישה לפרוסקופית, עוצמת הכאב פחותה משמעותית בהשוואה לניתוחים דומים הנעשים בגישה בטנית פתוחה. על כן, נראה כי צמצום מספר החתכים עשוי להפחית את עוצמת הכאב עוד יותר.

הגורם השלישי, צלקות ניתוחיות, המתהוות לאחר הניתוח ומהוות מקור לפגם בשלמות הגוף¹⁵. לתוצאות הקוסמטיות חשיבות רבה בקרב מנותחים ולעתים גם הגישה הניתוחית מושפעת מגורם זה. צלקות ניתוחיות עלולות להתפתח לצלקות הירפוטופיות וקלואידיות. הימנעות מצלקות עורית מרובות בטכניקה המתוארת עשויה לצמצם סוגיה זו.

הגורם הרביעי, זיהום בפצעי הניתוח, שכיח בכשלושה עד שישה אחוזים מפצעי ניתוחי כריתת כיס המרה. נראה כי צמצום מספר החתכים עשוי להקטין את הסיכוי להופעת זיהום בעקבות הניתוח.

כריתת כיס המרה דרך הלדן NOTES Cholecystectomy

בארבע השנים האחרונות התפתחה גישה ניתוחית חדשה המאפשרת ביצוע ניתוחים דרך פתחי גוף טבעיים (Natural Orifice Trans-luminal) NOTES (Endoscopic Surgery)¹⁶. בגישה ניתוחית זו נעזרים במכשור אנדוסקופי גמיש עם תעלות עבודה המאפשרות החדרת כלים ניתוחיים ייעודיים דרכן. המכשור הגמיש מוחדר לחלל הבטן דרך הקיבה, הנרתיק, פי הטבעת או השופכה. בשיטה שבה נעזרים בחלל הקיבה מבוצע חתך קטן בדופן הקיבה הקדמי כדי להחדיר את המכשור הכירורגי לחלל הבטן¹⁷. אם נעזרים בנרתיק, הכניסה לחלל הבטן היא ישירות מהקיר האחורי¹⁸. בטכניקה זו ניתן כיום לכרות את התוספתן וכיס המרה, לקשור חצוצרות לצורך מניעת הריון, לכרות את השחלות וכן לסקור את החלל הצפוף ולקחת ביופסיות. הניתוח הנפוץ כיום בגישה זו הוא כריתת כיס המרה על ידי חדירה לחלל הצפק דרך הנרתיק. במהלך הניתוח מוחדר שרולל עבודה לפרוסקופי דרך דופן הנרתיק אל

לחלל הבטן. דרך שרול זה מוחדרים מצלמה לפרוסקופית ודרך כלל מכשירים לפרוסקופים חדשים בעל טווח תנועה תלת ממדי (תמונה 1)²⁰. בהדסה מבוצעים ניתוחים מסוג זה לכריתת כיס המרה. בעזרת פיתוחים ייעודיים, ניתוחים אלה נעשים בצורה בטוחה ומהירה יותר. אנו רוכשים את התמונה התוך בטנית על ידי אנדוסקופ גמיש, כפי שאנו מבצעים בניתוחי NOTES, ובכך מתאפשרות זוויות ראייה טובות יותר מאשר אלו שניתן להשיג על ידי הלפרוסקופ הסטנדרטי. כמו כן, אנו משתמשים ברטרקטורים ייעודיים לכיס המרה אשר מוחדרים לחלל הבטן עם תחילת הניתוח ומוצאים בסופו. רטרקטורים אלה מאפשרים לנייד את כיס המרה תוך כדי הניתוח לפי הצורך, כפי שנעשה בניתוח לפרוסקופי שגרתי אך ללא צורך בחתכים או מכשירים נוספים. בתום הניתוח, כיס המרה מוצא דרך אותו חתך בודד, שנתפר בתפרים נספגים על מנת לקבל תוצאה קוסמטית טובה (תמונה מס' 3).

לסיכום, במאמר זה הצגנו שתי גישות ניתוחיות חדשניות לכריתת כיס המרה. יתרון העצום טמון בצמצום השימוש בדופן הבטן כמוקד החדיירה אל הצפק ובכך הקטנה ניכרת של התחלואה הכרוכה בביצוע של חתכים דרך דופן הבטן.

בנוסף, מצאנו כי איכות תמונת השדה הניתוחי הנרכשת על ידי שימוש באנדוסקופ גמיש היא טובה יותר בהשוואה למצלמה לפרוסקופית רגילה. נראה כי שיפור התמונה המופקת עשוי אף לצמצם נזקים לא מכוונים שעלולים להתרחש במהלך ניתוח לפרוסקופי. גישות אלו צוברות תאוצה בעולם כולו ואנו מניחים שבעתיד רוב הניתוחים הבטניים יבוצעו באמצעותן.

ד"ר רם אלעזרי, ד"ר יואב מינג, המחלקה לכירורגיה כללית, בית החולים הדסה עין כרם והאוניברסיטה העברית, ירושלים

מאשרים, בינתיים, לביצוע רק דרך הנתיק. בכל העולם המערבי, ניתוחים אלה נחשבים עדיין בגדר מחקר ויש צורך בקבלת אישור ועדת הלסינקי של בית החולים וכן של משרד הבריאות על מנת לבצע ניתוחים בבני אדם. כיום, בית החולים הדסה עין כרם הוא המרכז היחידי בישראל שזכה לאישור לבצע ניתוחי בגישת ה-NOTES.

כריתת כיס המרה דרך דופן הבטן בעזרת שרול לפרוסקופי בודד (Single port surgery)

גישה ניתוחית נוספת שבה מצומצמים מספר החתכים בדופן הבטן למינימום האפשרי, היינו חתך אחד בלבד, נקראת Single port surgery. בניתוח זה מבוצע חתך זעיר אחד שדרכו מחדירים גם מצלמה לפרוסקופית וגם מכשירים כירורגיים. עד כה, בניתוח לכריתת כיס המרה למשל, השתמשו בכארבעה חתכים שונים. זאת כיוון שבניתוח זה אנו זקוקים למכשירים שיאזזו את כיס המרה בו בזמן שבועזת מכשירים נוספים מבצעים דיסקציה. לא ניתן היה להחדיר את כל המכשירים דרך אותו חתך, היות ששדה הניתוח יוסתר על ידי המכשירים וכן זוויות הגישה לאיברים צריכות להיות שונות זו מזו. בשנתיים האחרונות, עקב פיתוח טכנולוגי חדש, ניתן להחדיר את כל המכשירים דרך אותו חתך וכן לשמור על שדה ניתוחי נצפה היטב. הבסיס המאפשר ניתוחים מסוג זה טמון במכשירים חדשים המאפשרים לשנות את זווית העבודה של קצה המכשיר בחלל הבטן (תמונה מס' 1). כלומר, ניתן להחדיר את המכשיר דרך אותו שרול של המצלמה ולשנות את זווית המכשיר לעבודה מבלי שיסתיר את השדה הניתוחי (תמונה מס' 2).

בגישה זו כורתים כיום את כיס המרה, התוספתן והכליה¹⁹. כמו כן מבוצעים ניתוחי טבעת להשמנת יתר וניתוח ע"ש Nissen לרפלקס קיבתי. בניתוח זה מוחדר שרול עבודה בקוטר 15 מ"מ דרך הטבור

תוך חלל הצפק. דופן הקיר האחורי העליון של הנתיק הוא שרירי וגמיש ומאפשר חדירה מהירה ובטוחה לחלל הצפק. בניתוח זה משתמשים במכשירים כירורגיים ייעודיים ושונים מהרגיל. האנדוסקופ הגמיש (גסטרוסקופ) משמש לרכישת התמונה התוך בטנית במקום הלפרוסקופ המסורתי. בנוסף, מכשירי הדיסקציה הם גם מכשירים גמישים העוברים דרך תעלות העבודה של האנדוסקופ.

יש שיטות שונות לבצע ניתוחי NOTES וההבדל הוא בעיקר בסוגי המכשירים. החברות המפתחות מכשור כירורגי לפרוסקופי משקיעות הון בניתוח מכשירים ייעודיים ל-NOTES וכיום יש פלטפורמות שונות, כמעט דמיוניות, לביצוע ניתוחים מעין אלה.

היתרונות הצפויים לחולים בניתוחי NOTES מתרכזים בתקופה הפוסט-אופרטיבית. היות שהכניסה לחלל הבטן היא דרך הנתיק, אין חתכים בדופן הבטן ולכן אין צלקות כלל. כמו כן, מבוטלים הכאבים שמקורם מהחתכים בעור ובשרירים ומבוטלים גם הסיכונים לזיהומים בפצעים ולבקעים שלאחר הניתוח. הפרוצדורה התוך בטנית וזהה לניתוח הלפרוסקופי ולכן הסיכונים הטמונים בעצם ההרדמה הניתוח נשארים דומים. סגירת החתך בדרך מתבצעת בטכניקה גינקולוגית פשוטה הנהוגה זה עשרות שנים.

בניתוחים המתבצעים דרך הקיבה יש סיכון נוסף שלא היה קיים עד כה בניתוחים לפרוסקופים והוא דלף של תוכן קיבה מהחתך בדופן הקיבה. עד כה, אין דיווחים על דלף כזה והמחשבה היא כי תפירה של פתח קטן בגודל 1 ס"מ בדופן קיבה בריאה וזהה לתפירה של כל רקמה אחרת ואין בכך הגדלת הסיכון לדלף (כפי שיש בניתוחי קיבה אחרים שבהם נכרת חלק מהקיבה או אספקת הדם לקיבה מנותקת חלקית). למרות זאת, רוב המרכזים בעולם כיום מעדיפים לבצע ניתוחי NOTES דרך הנתיק בנשים ודרך הקיבה בגברים בלבד. בישראל, ניתוחי NOTES

1. Cuschier A, Terblanche J. Laparoscopic cholecystectomy: evolution, not revolution. Surg Endosc. 1990;4:125-6.
2. Cameron JL, Gadacz TR. Laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg. 1991;213:1-2.
3. Gadacz TR, Talamini MA, Lillemoe KD, Yeo CJ. Laparoscopic cholecystectomy. Surg Clin North Am. 1990;70:1249-62.
4. Phillips E, Daykhovsky L, Carroll B, et al. Laparoscopic cholecystectomy: instrumentation and technique. J Laparoendosc Surg. 1990;1:3-15.
5. Ponsky JL. Complications of laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg. 1991;161:393-5.
6. Reddick EJ, Olsen D, Spaw A, et al. Safe performance of difficult laparoscopic cholecystectomies. Am J Surg. 1991;161:377-81.
7. Slim K, Pezet D, Stencil J JR, et al. Laparoscopic cholecystectomy: an original three-trocar technique. World J Surg. 1995;19:394-7.
8. Reardon PR, Kamelgard JI, Applebaum B, et al. Feasibility of laparoscopic cholecystectomy with miniaturized instrumentation in 50 consecutive cases. World J Surg. 1999;23:128-32.
9. Leung KF, Lee KW, Cheung TY, et al. Laparoscopic cholecystectomy: two-port technique. Endoscopy. 1996;28:505-7.
10. Kagaya T. Laparoscopic cholecystectomy via two ports, using the "Twin-Port" system. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8:76-80.
11. Kingsnorth A. The management of incisional hernia. Ann R Coll Surg Engl.

- 2006;88:252-60.
12. Bowrey DJ, Blom D, Crookes PF, et al. Risk factors and the prevalence of trocar site herniation after laparoscopic Nissen fundoplication. Surg Endosc. 2001;15:663-66.
13. Morelli M, Caruso M, Noia R, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy: a prospective randomized trial. Minerva Ginecol. 2007;59:99-105.
14. Abdelmonem A, Wilson H, Pasic R. Observational comparison of abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy as performed at a university teaching hospital. J Reprod Med. 2006;51:945-54.
15. Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF, et al. Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy: a comparative study. Dis Colon Rectum. 2001;44:1800-7.
16. Rolanda C., Lima E., Pego JM, et al. Third-generation cholecystectomy by natural orifices: transgastric and transvesical combined approach. Gastrointest Endosc. 2007;65:111-7.
17. Mintz Y, Horgan S, Cullen J, et al. NOTES: the hybrid technique. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2007;17:402-6.
18. Mintz Y, Talamini MA, Cullen J. Evolution of laparoscopic surgery: lessons for NOTES. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008;18:225-34.
19. Gill IS, Canes D, Aron M, Haber GP, et al. Single port transumbilical (E-NOTES) donor nephrectomy. J Urol. 2008;180:637-41.
20. <http://www.understandsingleportsurgery.com/>

.....(רשימה ביבליוגרפית).....



בגוף ובנפש



איור: רות סאט

המערכת החוצצת בין הפסיכיאטריה ורופא המשפחה מנציחה את בדידותם של נפגעי הנפש, ובאין רואה נפל הקורבן בין הכסאות

פרופ' מיכאל וינגרטן

בדרכי לעבודה מדי בוקר אני עובר ליד לוח המודעות הציבורי ברחוב, עליו תלויות מודעות האבל הטריות. השבוע הופתעתי לראות שמטופל שלי נפטר והוא בן 56 בלבד, אני לא הייתי מודע לכך שהוא סבל ממחלה כלשהי פרט לסכיזופרניה ולמיטב ידיעתי הוא היה מטופל ובמעקב פסיכיאטרי סדיר. ידעתי שהוא עבר בעירייה. כעבור שעה קלה שמעתי את הפרטים: יום קודם הוא לא הגיע לעבודה ובשעה 11 בבוקר, בנו בן ה-12 גילה אותו תלוי בחצר ביתו. יצרתי קשר, באי-מייל, עם הפסיכיאטר המטפל, כדי להודיע לו, אך הוא השיב לי שהוא כבר לא עובד במרפאה וכי העביר את מכתבי לרופא שהחליפו. הרופא החדש לא הכיר את החולה. כעבור מספר ימים, טלפן אלי מנהל המרפאה. הוא היה מאוד רגיש למצוקה שלי נוכח התאבדותו של אדם שהכרתי שנים רבות וגם אמר לי שדאג לטיפול עבור הבן בשל הטראומה שעבר בעת שגילה את אביו התלוי. במשך השיחה התברר לי שבניגוד למה שאני חשבתי, החולה לא הגיע לטיפול בזמן האחרון, למרות נסיונות חוזרים ונשנים של המרפאה הפסיכיאטרית ליצור עימו קשר.

יש לי 30 מטופלים עם סכיזופרניה וכולם נמצאים במעקב פסיכיאטרי במסגרות הציבוריות. סכיזופרניה היא מחלה שכחה שממנה סובל כאחוז אחד מהאוכלוסיה עד גיל 30, כך לפי סקר חדש שנערך בירושלים¹. יש לי הרבה יותר חולי סכיזופרניה מהצפוי, והדבר קשור כנראה לסוג האוכלוסיה שבטיפולי - עולים במצב סוציו-אקונומי נמוך, המנוכרים מהחברה הישראלית הכללית². במשך שנים רבות עבדנו בקשר הדוק ושוטף עם השירות הפסיכיאטרי וניסינו שיטות שונות של שיתוף פעולה, כולן במסגרת ביקורים חודשיים קבועים של הצוות הפסיכיאטרי במרפאתנו בקהילה³. לגבי החולים במחלות פסיכיאטריות קשות, כמו סכיזופרניה, הפסיכיאטר תמיד פועל כמטפל העיקרי, אך הקשר עם רופא המשפחה חשוב דווקא כדי לוודא שהחולה לא יעלם מאופק המעקב. רופא המשפחה מדווח לפסיכיאטר, או לאיש קשר אחר בצוות הפסיכיאטרי, על שינויים במצב הרפואי או על אירועים משמעותיים אחרים בחיי החולה, והפסיכיאטר מדווח לרופא המשפחה על היעדרות מבדיקות מעקב ועל שינויים בתכנית הטיפולית, בעיקר התרופתית. כאשר הקשר ביניהם מתרופף, החולה עלול ליפול בין הכסאות, וכך קרה

במקרה זה, אחרי שהביקורים הקבועים הופסקו, בלחץ התקציבי.

400 מתאבדים מדי שנה

זה לא היה המטופל הראשון שלי שהתאבד בבית. לפי נתוני משרד הבריאות, מדי שנה מתאבדים בישראל כ-300 גברים ו-100 נשים. שיעור נסיונות ההתאבדות השנתי עומד על יותר מ-70 איש ל-100,000 לשנה וכעשרה אחוזים מהם מצליחים. מעטים מהם סובלים מסכיזופרניה אך כולם היו זקוקים לעזרה נפשית. לא קל לאדם לגשת לעזרה. עליו להתגבר על מחסומים פנימיים, על החשש מחשיפה אישית ועל הפחד מהשלכות חברתיות שליליות ויש כאלה שפשוט מתביישים לגשת לטיפול. בסקר שנערך עבור הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה בקרב 5,000 איש מעל גיל 21, המייצגים את כלל האוכלוסיה, נמצא ש-30 אחוז מתוך הקבוצה שהגדירה את עצמה כסובלת מהפרעות רגשיות חמורות לא היו פונים לטיפול. מתוך 5,000 הנסקרים, שמונה אחוזים דיווחו על סימפטומים של הפרעות רגשיות בשנה הקודמת ושישה אחוזים פנו לטיפול. לפי נתונים אלה, רופא המשפחה חייב להיות

מה חדש... שירותים

תו תקן ISO 9001:2000 הוענק לבנק הדם ושירותי ההמפרזיס בסורוקה

תו תקן ISO 9001:2000 הוענק בימים אלה לבנק הדם ושירותי ההמפרזיס בסורוקה. בנק הדם בסורוקה הוא בין הבנקים בארץ שקיבלו הסמכה זו. תו תקן זה ניתן ליחידה לאחר שעמדה בהצטיינות במבדקים המחמירים של מכון התקנים הישראלי, שהוא הנציג בארץ של מכון הסטנדרטים הבינלאומי, (Organization Standards International).

עמידה בסטנדרטים של ניהול איכות על פי תקני ISO מחייבת הקפדה על קיום נהלים מחמירים של תהליכי עבודה, שירות, פעילות תקינה ומבוקרת של הציוד הרב והמתוחכם וכללי מנהל תקנים. עמידה בתנאי התקן מצריכה שיפור מתמיד של איכות והוכחת השיפור באמצעות מדדי איכות.

לדברי סטלה פליישר, סגנית מנהל בנק הדם בסורוקה: "במטרה לשפר את אפקטיביות העבודה בבנק הדם ובשירותי המפרזיס, נכתבו נהלים והוראות עבודה חדשות ומפורטות לפי דרישת התקן. נכנסנו לתהליך ההסמכה לתו התקן במטרה לייעל את תהליכי העבודה ולשפר את איכות השירותים הניתנים למחלקות בית החולים. כל עובדי בנק הדם נרתמו למהלך שהצריך עבודה מאומצת. הנהלת בית החולים תמכה והיחידה לארגון ושיטות ליוותה את כל התהליך בהיבט המקצועי".

אתרים חדשים למרכז הרפואי ע"ש שיבא

המרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל השומר השיק שני אתרי אינטרנט חדשים. האתר הראשון הוא של מכון הדימות (רנטגן). אתר זה מכיל מאות דפים ומאמרים העוסקים בסוגי הבדיקות והטיפולים הרבים המבוצעים כיום במכון הדימות בשיבא ומטרתו לתת מענה לשאלות הקהל הרחב בכל הנושאים הקשורים לדימות. בנוסף, ניתן למצוא באתר מידע על המכשירים החדשים והמשוכללים שבהם משתמשים, סוגי הבדיקות השונות המבוצעות, כיצד להזמין כל בדיקה, אילו הכנות יש לבצע לפני כל בדיקה ומידע רפואי על דימות של מערכות הגוף השונות.

האתר גם כולל מידע על מבנה המכון ועל היחידות השונות בו, כולל דרכי התקשרות וטלפונים, פרטים על רופאי המכון ותחומי התמחותם ושירותים איכותיים שונים שבהם מתמחה מכון הדימות בשיבא.

האתר השני הוא אתר המרכז הרפואי אסתטית - קלאס קליניק, המכיל מידע על מבנה המרכז ועל היחידות השונות בו, כולל דרכי התקשרות וטלפונים, פרטים על רופאי המרכז ותחומי התמחותם ושירותים איכותיים שונים שבהם מתמחה המרכז.

המשפחה נדרש יותר ויותר להתמודד עם בעיות של ירידה קוגניטיבית, עם בעיות משפחתיות - היחסים בין בני הזוג, אלימות, התעללות בילדים, עם קשיים מיניים, עם בעיות בעבודה ועם מגוון ההתמכרויות, לעישון, לאלכוהול, להימורים, לתרופות ואף לסמים מסוכנים יותר. כמה מהאנשים ימצאו את הטיפול אצל הפסיכיאטרים ואחרים אצל עובדים סוציאליים, אך כולם מצפים שרופא המשפחה יטה להם אוזן וידע מה להגיד ולכן לפנות. מי שאינו מוצא את מקומו באף אחת ממסגרות הטיפול הוא האדם עם הפרעה באישיות. שלא כמו אצל הפסיכיאטר, אצל רופא המשפחה אין מושג של שחרור מטיפול ואנחנו ממשיכים בטיפול רציף באדם ואין מי שנחשב ל"לא מתאים". הגישה לאדם עם הפרעה באישיות היא להציב גבולות מתאימים ברורים ועקביים, לכבד אותו כאדם ולא להגיב בכעס. בתחום זה אולי יש לרופא המשפחה מה ללמוד את עמיתיו במקצועות הרפואה האחרים, כי גם הם פוגשים אותם האנשים במסגרת הטיפולים השונים שנוקקים להם במשך החיים וגם להם קשה להתמודד איתם.

תחום בריאות הנפש נשאר יתום ברפואה הציבורית ושנים לאחר החלת חוק ביטוח בריאות ממלכתי נותר תחום זה מחוץ לאחריותן של קופות החולים. מדדי האיכות ברפואה הראשונית אינם מתייחסים כלל לבריאות הנפש, כך שאין תקנים או תקציבים המופנים במיוחד אליה. מערכות המידע אינן מעבירות לרופא המטפל את רשימת המטופלים שלו המתאפשרים בבתי חולים פסיכיאטריים ועם שחרורם הרופא אינו מקבל באופן אוטומטי את סיכום המחלה ואת האבחנה. הרופא המתמסר למטופלים עם הפרעות רגשיות אינו מקבל על כך שום הכרה. בתחום הנפש קיימת בעיית מעקב משמעותית, שלא כמו בתחומים אחרים שבהם גורמי סיכון קרדיוסקולריים, סוכרת וסרטן, נמצאים תחת מערכות מעקב מבוססות היטב. בתחום בריאות הנפש, אין שום מערכת מעקב לגבי חולי הנפש בקהילה. אין דרך לאתר מטופלים שהפסיקו לקחת טיפול תרופתי קבוע, או שהפסיקו ללכת למרפאה הפסיכיאטרית המטפלת, ומדובר בחולים הסובלים מכאב אישי פנימי ומניכור חברתי ובמידה מסוימת, מהגבלה בשיפוט.

פרופ' מיכאל וינגרטן, אוניברסיטת תל אביב (החוג לרפואת המשפחה והחוג למדעי ההתנהגות) ושירותי בריאות כללית (מרפאת ראש העין והמחלקה לרפואת המשפחה בבילינסון)

מוכן בכל יום להתמודד עם הצרכים הנפשיים של הסובלים מהפרעות רגשיות, מלבד ההתייחסות הקבועה לצד הרגשי של כל מחלה גופנית. בהתמודדות הזאת מושטת ידה של הפסיכיאטריה לעזרת רופא המשפחה, אך היא לא תמיד יודעת איך לעזור וגם רופאי המשפחה לא תמיד יודעים איך להיעזר בה.

בעבר, מערך שיתוף הפעולה התבסס על מודל המורה והתלמיד, כאילו שהצורך היה בהשלמת הידע. הפסיכיאטר הכין הרצאה בנושא מוגדר ורופאי המשפחה הוזמנו להקשיב. אך לא כל פסיכיאטר נולד מרצה מרתק ולא כל רופא משפחה שש לשמוע הרצאות. בהעדר עדות לתוצאות חיוביות בשטח, עברו לשיטה של הדרכה קלינית - רופא המשפחה הציג מקרה והפסיכיאטר העיר את הערותיו. לרוב, נותר הרופא בתום המפגש עם ההרגשה שהוא אינו מכיר את המטופל מספיק, שהוא אינו מבין בנפש אדם ושאף הוא זה שצריך להיות המטפל בהפרעות רגשיות. היו רופאים שגילו שהם לא לבד במצוקתם ויצרו קבוצות לתמיכה הדדית, לעתים בהנחיית פסיכיאטר שהבין כמה מדובר. קיימת התארגנות ארצית לתמיכה בקבוצות, "בלינט", המארגנת כנס שנתי שבו משתתפים יכולים להתנסות בעצמם בחוויה הקבוצתית.

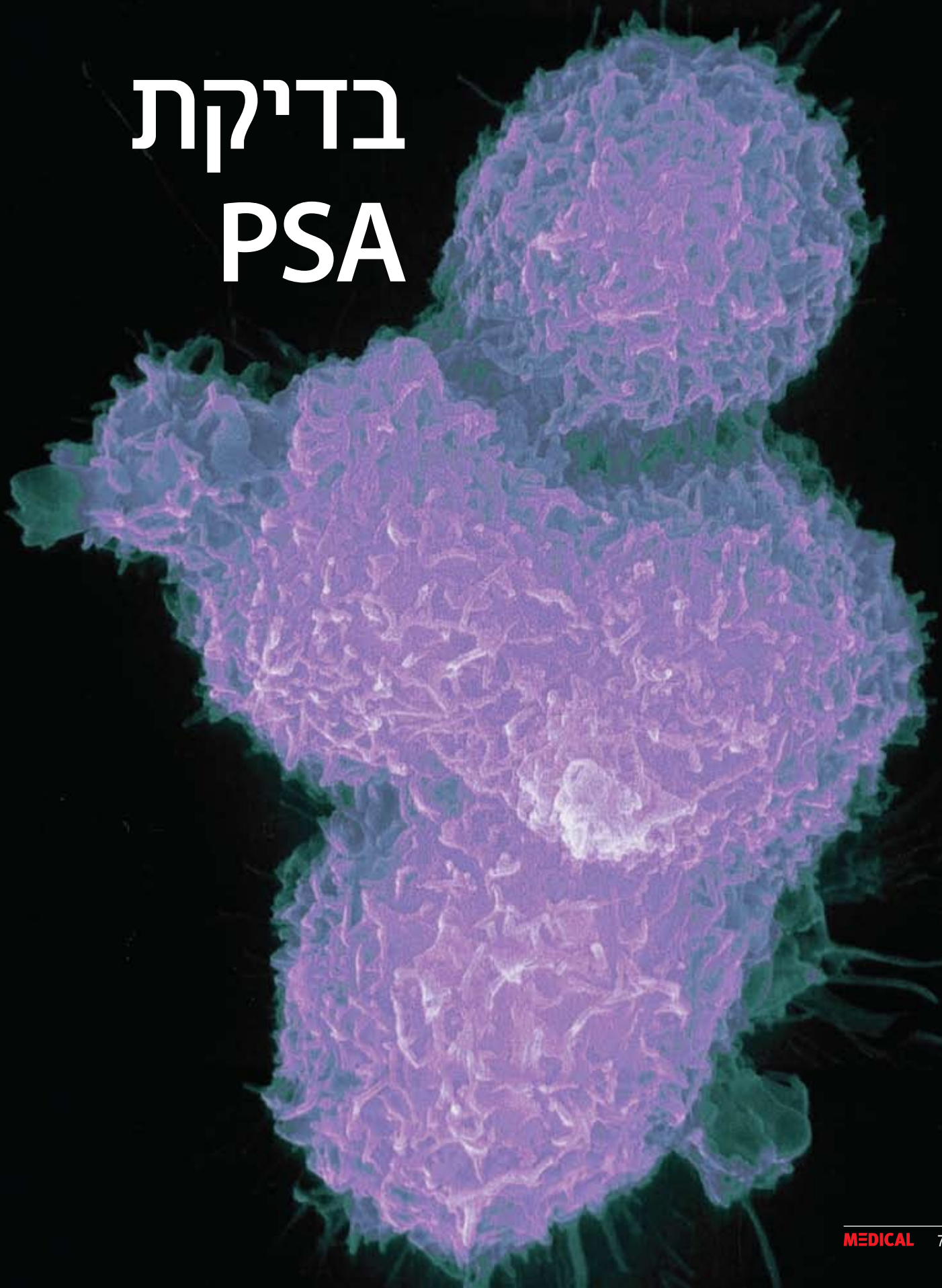
כשנים האחרונות מופנה מוקד שיתוף הפעולה בעיקר למודלים המתמקדים בשיתוף פעולה צמוד יותר בין הפסיכיאטריה ורפואת המשפחה, מודלים המבוססים על נוכחות פיזית של הצוות הפסיכיאטרי במרפאת רופא המשפחה במסגרת ביקורים תקופתיים קבועים. בין שאר המודלים, יש אחד הגורס שיתוף פעולה ייעוצי ומודל אחר שבו הפסיכיאטר מקבל חולים בעצמו במרפאת רופא המשפחה, ההופכת למעין מרפאת חוץ אך ממוקמת רחוק מהמרכז הפסיכיאטרי, שיש עליו חותם חברתי שלילי. המאחד את המודלים הוא המפגש הקבוע והקשר האישי שנוצר בין רופא המשפחה והפסיכיאטר. בסקר שנערך בקרב רופאי משפחה במרכז הארץ, זכה עיקרון זה להערכה, וזה נראה מה שמקדם את טובת החולים והרופאים יותר מכל מרכיב אחר בקשר עם הפסיכיאטריה⁴.

אתגר טיפולי

האתגר בטיפול בהפרעות רגשיות במסגרת הרפואה הראשונית הציבורית הוא עצום. מעבר למחלות הפסיכוטיות הקשות והפרעות החרדה והדיכאון, יש מגוון מצבים שאין להם פתרון תרופתי. רופא

.....(רשימה ביבליוגרפית).....
1. C Corcoran et al. Incidence of schizophrenia among second-generation immigrants in the Jerusalem Perinatal Cohort. Schizophrenia Bulletin 2008 - doi:10.1093/schbul/sbn089
2. MA Weingarten & D Orron. Schizophrenia in a Yemenite immigrant town in Israel International Journal of Social Psychiatry 1983;29:249-254
3. MA Weingarten, M Granek. Psychiatric liaison with a primary health care clinic - 14 years' experience. Israel Journal of Psychiatry 1998;35:81-88
4. A Doron, B Ma'oz, S Fennig, MA Weingarten, S Mendlovic. Attitudes of General Practitioners towards Psychiatric Consultation in Primary Care Clinics. Israel Journal of Psychiatry 2003;40(2):90-95

בדיקת PSA



בדיקת ה-PSA היא לא תמיד מדויקת ולא מצביעה בהכרח על קיומו של סרטן הערמונית ובכל זאת, אי אפשר להתעלם ממנה. בעד ונגד השימוש בסמן האורו-אונקולוגי הנפוץ בעולם

פרופ' חיים מצקין

סרטן הערמונית היא המחלה הממארת השכיחה ביותר בקרב גברים בעולם המערבי והיא הגורם השלישי בשכיחותו, בשנת 2006, לסיבות המוות מסרטן. בארצות הברית, כל גבר שיש יאובחן כסובל מהמחלה ואחד מתוך כ-30 גברים ימות ממחלת סרטן הערמונית. בישראל, ההערכה היא שאחד מכל שבעה עד עשרה גברים יאובחן והדבר מסתכם ביותר מ-2,000 חולים המאובחנים מדי שנה. היות שהמחלה ניתנת לריפוי ברוב המקרים ובמקרים רבים אף לא מצריכה טיפול והגברים חיים עוד עשרות שנים מרגע האבחון, הרי שבכל שנה נתונה חיים בישראל עשרות אלפי גברים שאובחנו כלוקים במחלה במהלך חייהם.

לפני יותר משני עשורים, טרם גילוי ה-PSA, כשני שלישים מהחולים היו מאובחנים בשלבים קליניים מתקדמים ולמעשה היו כבר חשוכי מרפא. מאז הכנסת בדיקת ה-PSA, כ-75 אחוז מקרב המאובחנים סובלים ממחלה מיקרוסקופית, מוקדמת ביותר וממוקמת לערמונית. מבחינה זו, חל מהפך אמיתי בשלבי אבחון המחלה.

בגברים העוברים בדיקות דם ל-PSA באופן מסודר ועקבי ובדיקה רקטלית של הערמונית, יש סיכוי לגלות יותר את סרטן הערמונית מאשר באלה שלא עוברים בדיקת PSA, ומבין אלה שעוברים בדיקות סדירות ל-PSA, יש יותר סיכוי לגלות מחלה בשלב מוקדם וממוקם לערמונית, לעומת גברים שאינם עושים שימוש בבדיקת דם זו. הדילמה האם לבצע בדיקות לגילוי מוקדם היא, כאמור, מורכבת. מחד גיסא, לא כל הגברים עם סרטן הערמונית ימותו מהמחלה ולכן לא תמיד צריך לטפל באגרסיביות בכל המאובחנים. מאידך גיסא, גברים רבים ימותו מהמחלה (היא מהווה כאמור את סיבת המוות השלישית בשכיחותה בקרב מאובחני סרטן בכלל). יתרה מכך, גם אם נגלה יותר מקרים בשלבים המוקדמים הניתנים לריפוי כתוצאה מגילוי מוקדם, עדיין אין בידינו הוכחה מדעית כי גילוי מוקדם וטיפול מוקדם מאריכים את תוחלת החיים הספציפית מהמחלה (היות שבגיל המבוגר שבו מאובחנים מרבית החולים, יש סיבות "טובות" אחרות למוות).

כדי לפתור את הדילמה הקלינית הזאת, יש צורך בעבודות מחקר שיוכיחו (או יפריכו) את ההערכה שגילוי מוקדם אמנם מאריך תוחלת חיים ספציפית (או, למעט, מקטין משמעותית תחלואה ספציפית כתוצאה מהמחלה). כיום מבוצעות שתי עבודות

משני צידי הים האטלנטי - בארצות הברית נערכת עבודה המכונה PLCO ובאירופה, ברוטרדם, הולנד, נערכת עבודה שנייה. שתי העבודות מנסות לבדוק השפעת פעולות לגילוי מוקדם של המחלה על התחלואה והתמותה הספציפית ממנה ובין השאר לענות על שאלת תדירות הפעילות לגילוי מוקדם, שאלה עם השלכות כלכליות, לוגיסטיות ואחרות משמעותיות. לא פחות חשוב לפתרון הדילמה הקלינית הוא למצוא בדיקת מעבדה עם רגישות (סנטיביטיות) מקסימלית, כדי לגלות את כל המקרים המשמעותיים קלינית ומקסימום ספציפיות (סגוליות) וכישר חיזוי חיובי במטרה להקטין עד למקסימום את הביופסיות המיותרות. שכן, יש לומר בבירור, אין תחליף להוכחה בביופסיה לקיום המחלה.

בדיקה ייחודית

סמן ה-PSA (Prostate Specific Antigen) הוא סגולי לערמונית, לאיבר ולא למחלת הסרטן. מכאן מגבלתו העיקרית ומכאן הצורך הברור לביצוע ביופסיה להוכחת סרטן הערמונית. PSA הוא חלבון המופרש על ידי תאי בלוטת הערמונית ונתגלה ותואר בסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת. בתחילה הוא תואר רק בנוזל הזרע אך מאוחר יותר, עם שיפור היכולת המעבדתית לגלות ערכי PSA נמוכים, הסתבר כי הוא מצוי גם בדם. מלכתחילה, PSA לא נועד להיות בדם, זוהי "דליפה מצערת" בלשון אורולוגית-ציורית. מאחר שמדובר בחלבון שאינו אופייני לגידול סרטני דווקא, הרי שעצם הימצאותו בדם איננה אבחנתית. קיימת תמיד אבחנה מובדלת כאשר נמדדת רמה "תקינה" או "מוגברת" בדם. לדוגמה, ערכים מוגברים ייתכנו גם כתוצאה מתהליכים דלקתיים חריפים בערמונית או בעקבות הגדלה שפירה. נראה להלן כי הקביעה של ערכים תקינים או מוגברים היא "מטרה נעה" ובמשך שני העשורים האחרונים, הקביעה של הרמה התקינה בדם הלכה וירדה.

מאז תחילת השימוש ב-PSA ואימוץ ההנחיות הקליניות התומכות בביצוע בדיקות PSA לגילוי מוקדם, חלו שינויים בהבנת הבדיקה ופיתוחים מעבדתיים שונים סביבה וכתוצאה מכך גם שינויים בהתנהלות היומיומית שלנו כלפיה. לא עוד תוצאות "שחור ולבן", אין דיכטומיה "לתקין" ו"לא תקין", אין עוד ערך סף שמתחתי אין סיכון למחלת הסרטן. עבודות שונות, ובעיקר ה-PCPT שהתפרסמה לפני חמש שנים ב-New England

J. Med., הוכיחו בבירור כי גם בערכים נמוכים ביותר, של מתחת ל-1 נ"ג ל"מ"ל, יש סיכון של 6.6 אחוזים למצוא מחלה. את תוצאת ה-PSA יש לקרוא כהמשכית ולא קטגורית. בכל ערך נתון יש סיכוי למצוא מחלה בביופסיה, אבל לא בכל ערך נתון יש צורך לביצוע הביופסיה. הצידוק לביצוע הביופסיה חייב כמובן להביא בחשבון את הסיכוי הסטטיסטי (למשל, סיכוי של 20 אחוז כן יצדיק ביופסיה), אבל גם את גילו, מצבו הגופני והכללי של החולה ועוד. אם בעבר ערכים מעל 4 נ"ג למ"ל נחשבו לבלתי תקינים ומחייבים ביופסיה בגלל הסבירות של כ-25 אחוז למצוא מחלה, הרי שבשלוש השנים האחרונות, משהתפרסמו עבודות, כולל ה-PCPT בארצות הברית וכן מיפן, שהראו כי שכיחות המחלה בגברים עם PSA שנע בין 2.6 ל-4.0 זהה לזו של גברים עם PSA שבין 4 ל-10, הרי שערך הסף המתקבע היום הוא 2.6 נ"ג למ"ל. את המגמה הזו מוביל ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network), גוף שמאגד בתוכו את בתי החולים המובילים בארצות הברית, המשתפים ביניהם את בנקי המידע שלהם בנושאים ספציפיים של תחלואות הסרטן.

יש לציין כי ככל שרמות PSA בדם הולכות ועולות, כן גדלים הסיכויים שמדובר אכן במחלת סרטן שתוכח בביופסיה וקטנים הסיכויים שרק הגדלה שפירה היא הגורם לעליית ערכי ה-PSA בדם. יש לזכור כי על רמות ה-PSA בסרום משפיעים גורמים כגון תרופות שונות, בעיקר פרוקור וואברדט, שתי תרופות ששייכות למשפחה המכונה מעכבי האנזים חמש-אלפא-רדוקטאז ומצטיינות בכך שכתוצאה מנטיילן, ערכי PSA בסרום עשויים לרדת לכדי מחצית מהערך טרם נטילת התרופה. מאחר שתופות אלו ניתנות לגברים עם הגדלה שפירה של הערמונית ומאידך, לאלה הנבדקים תדיר לעניין ה-PSA, חשוב להביא בחשבון פרט אנמנטי זה בחולים. גם קיום יחסי מין ביממה-שתיים לפני קביעת הרמה בדם יכול לגרום לעלייה זמנית של ערכי PSA בסרום.

יעילות הבדיקה

כדי לשפר את היעילות של בדיקת ה-PSA ובמילים אחרות, כדי לשפר סגוליות הבדיקה ביחס לצורך בביצוע ביופסיה ולמצאת סרטן בביופסיה, התפתחו גישות לשימוש מושכל יותר בנושא PSA בדם על מנת לחסוך בביופסיות מיותרות. בשנים האחרונות הושם דגש רב על קצב השתנות

מה חדש... טכנולוגיה

פיתוח חדשני יזהה ויציל פגים ותינוקות עם בעיות נשימתיות

התקן טכנולוגי שהוצג על ידי ד"ר דני וייסמן מבית החולים כרמל זכה במקום הראשון בכנס השנתי הארצי של איגוד רופאי הפגים. המחקר, שהחל לפני כשנתיים, הוביל לפיתוח ההתקן החדש, "פנאומוניטור", המיועד לבדיקה וניטור נשימתי רציף ולא פולשני, המגביר בצורה מהותית את המידע על יעילות ההנשמה, במיוחד אצל תינוקות ופגים. ההתקן הוא פרי עבודת מחקר משותפת למחלקת ילדים ופגים במרכז הרפואי כרמל והפקולטה להנדסה ביו-רפואית בטכניון ונעשה על ידי ד"ר דני וייסמן ממחלקת ילדים וטיפול נמרץ פגים במרכז רפואי כרמל והפקולטה לרפואה של הטכניון, פרופ' אמיר לנדסברג וד"ר כרמית לוי, מהפקולטה להנדסה ביו-רפואית של הטכניון. הוצג לאחרונה בכנס בינלאומי של ארגון (Sociedad Iberoamericana) SIBEN (de Neonatologia), בעיר מר-דל-פלטה שבארגנטינה. הארגון מאגד את הנאטולוגים ממדינות אמריקה וספרד ויצר רשת משותפת לשיתוף פעולה בינלאומי לקידום הטיפול בילדים ובפגים. ה"פנאומוניטור" מתבסס על שימוש בחיישנים חיצוניים זעירים המוצמדים לשני צידי בית החזה ורום הבטן של התינוק או הפג הקטן, וכך מתאפשר ניטור ובדיקת שיוניים במידת כניסת האוויר לריאות או חוסר סימטריה בין שתי הריאות כתוצאה מהתפתחות הפרעה באוויר. החיישנים מוצמדים לגוף מבחוץ ללא כל התערבות פולשנית. המערכת מתריעה על שיוניים במידת האוויר של כל אחת מהריאות ומזהה התפתחות של בעיות בהנשמה בשלבים מוקדמים, עוד לפני התפתחות סימני מצוקה וסכנת חיים בשל הפרעה בחמצון הדם. בנוסף, המערכת מאפשרת זיהוי של מיקום ההפרעה. מטרת המערכת היא לזרז את האבחון והטיפול בבעיה נשימתית עוד בטרם התפתחו סימני מצוקה ומקום בלתי הפיכים למנושם, ובכך להעלות את סיכויי ההחלמה ומניעת סיבוכים אצל החולה.

על תזמון הבדיקות בהתאם לרמות PSA שכבר נמדדו בעבר? למשל, אם הערך הראשוני הוא נמוך במיוחד, קטן מ-0.6 נ"ג ל"ל, יש גישה אירופאית התומכת בבדיקה חוזרת רק כעבור שמונה שנים; אם הערך נמוך מ-1.0 - פעם בארבע שנים וכך הלאה, ורק מעבר ל-2.6, פעם בשנה. גישה זו מושתתת על נתונים שונים המתקבלים לאחרונה בספרות והיא תואמת גם את הצורך להוריד מהמתח הנפשי של הגברים וגם להקל, כמובן, כלכלית.

נותרו אם כן שאלות רבות פתוחות ובראשן, כמובן, הצורך בהוכחה אולטימטיבית-מדעית של שיפור בשיעורי תמותה ספציפיים מהמחלה כתוצאה מגילוי מוקדם. ועד אז, מה עושים? מצטרפים "ליושבים על הגדר" ומונעים סיכוי להבראה מאלה שזקוקים לה, או מטמיעים את הקושי ואת הדילמות, מפעילים שיקול דעת קליני, תוך הערכת מצב בריאות כללי וטיפול משפחתי תורם, משוחחים עם החולה המעוניין בבדיקה, או מעלים בפניו את הנושא ומקבלים החלטה כאשר לביצוע בדיקת ה-PSA והבעייתיות באינטרפרטציה של התוצאה המתקבלת.

לסיכום, אין הסכמה מדעית גורפת באשר לצורך בבדיקת ה-PSA המשולבת בבדיקה רקטלית לגילוי מוקדם, ולכן מוטלת עלינו החובה להסביר לפגים, גברים כבנות הזוג, את הדילמה ולסייע בקבלת ההחלטה באשר לביצוע הבדיקה.

גם קביעת הנורמה לבדיקת ה-PSA היא בעייתית ומשתנה. למרות שאין הסכמה רחבה באשר לגובה ה-PSA שמעליו יש לבצע בירור נוסף בביופסיה, שהיא הדרך היחידה לאמת או לשלול מחלה, ערכים כמו 4.0 היו הסף המקובל עד לאחרונה. רמת ערכי 2.6 בעיקר בגברים היותר צעירים היא הערך המתקבע כיום. קיימות מספר שיטות נוספות לשימוש מושכל בבדיקות PSA חוזרות ובפרקציות שונות של PSA בסרום. עלינו להסביר לגברים שבדיקת PSA לא תקינה לא בהכרח מצביעה על גידול, וכי מרבית הסיכויים שהסיבה ל-PSA המוגבר אינה גידול אלא מצבים שפירים. גם הביופסיה, שהיא הדרך היחידה לאמת מחלה, נגועה בבעייתיות של "טעות דגימה", מאחר שאנו רק דוגמים את הערמונית. למרות כל זאת, אין לשלול מהחולה את הזכות לדעת ואת הזכות לבצע את הבדיקה.

פרופ' חיים מצקין, מנהל המחלקה האורולוגית, מרכז רפואי תל אביב

ה-PSA - PSA Velocity - כגורם חשוב בהערכת הסיכון למחלה (ובקרב המאובחנים במחלה, נעשה שימוש בנתון כגורם פרוגנוסטי). מקובל שערך השתנות ה-PSA מעל 0.75 נ"ג ל"ל בשנה, בגברים שערכי הבסיס שלהם מעל 4.0, מחשיד למחלה ומצדיק ביופסיה, וערך של 0.35 נ"ג ל"ל בשנה הוא הולדת המסקימלית שיש לקבל בגברים שערכי הבסיס שלהם נמוכים מ-4.0 נ"ג ל"ל.

בחמש השנים האחרונות נעשה שימוש תדיר בפרקציות שונות של PSA בסרום חופשי ובחישובי אחוזים של היחס שבין החופשי לסך ה-PSA - Free total/PSA ratio. גם כאן נקבעו מעין נומוגרמות לשימוש בקרב גברים שערכי PSA בדמם בין 4 ל-10, כדי להקטין משמעותית את כמות הביופסיות השליליות (כאמור, רק אחת מתוך ארבע ביופסיות יהיו חיוביות למחלה ושלוש האחרות הן לכאורה מיותרות). לדוגמה, ערך של 25 אחוז Free/Total מגלה 95 אחוז מכלל הסרטנים ומקטין ב-20 אחוז את מספר הביופסיות המיותרות. אציין כי בדיקה זו זכתה לאחרונה בהכרת ה-FDA האמריקאי כבדיקה נוספת לגילוי מוקדם של סרטן הערמונית.

בעבר הקרוב, גם מושג של צפיפות ה-PSA - PSA Density - היה כלי בשימוש לשיפור ביצועי PSA בסרום. בעזרת כלי זה נעשה ניסיון לתקן את השפעת גדילת הערמונית השפירה על ערכי PSA בסרום ולמעשה מדובר בתוצאת חילוק של ערכי ה-PSA הנמדדים בסרום בנפח הערמונית, שחושב בסיוע על-קול דרך החלחולת (Trus). הערך שהתקבל סביב 0.15-0.1 נחשב לתקין ואילו ערכים גבוהים ממנו החשידו לקיום סרטן (צפיפות PSA גבוהה בכל סמ"ק של רקמה סרטנית) והצדיקו ביצוע ביופסיה. דווקא כלי זה נזנח בשנים האחרונות והשימוש בקצב השתנות ה-PSA לאורך זמן הוא האופנתי כיום. בין היתר מתאפשר שימוש נרחב בחישוב שיעורי PSA לאורך הזמן משום שגברים מבצעים את הבדיקה באופן תדיר.

למרות הוויכוח על עצם הצורך בבדיקה, ציבור הגברים מצביע ברגליו ואין לבצע את הבדיקה. רק לאחרונה דווח כי 20 אחוז מכלל הגברים בגילאי 40 כבר עברו בדיקת PSA ואילו יותר ממחצית הגברים בגיל 75 כבר עברו לפחות בדיקה אחת כזו (לעתים קרובות, הרבה יותר מבדיקה בודדת). לכן, כאשר מגיע לרופא חולה ובידי תרשים של שיוניים ב-PSA לאורך זמן, הרבר מקל מאוד את ההחלטה בדבר הצורך בביצוע הביופסיה.

שאלה לא פתורה נוספת בעניין היא התזמון שבין בדיקה לבדיקה - האם לאמץ גישה לא מתוחכמת אבל פרקטית של בדיקה אחת לשנה, או להמליץ

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. WWW.NCCN.ORG
2. THOMPSON IM ET AL ; NEW ENGL J.MED. 2004, 350, 2239-2246.
3. SCHRODER FH, KRAUSE R; NEW ENGL J.MED 2003, 349, 393-395.
4. CARTER HB ET AL. J. NATL. CANCER INST. 2006, 98; 1521-1527.

לטפל מיד או לחכות

"מעקב פעיל" (active surveillance) לסרטן ערמונית ממוקם בסיכון נמוך הוא אפשרות שיש לשקול לאור המאפיינים של סרטן הערמונית, שיכול להימצא באופן פסיבי ולא להזיק

ד"ר עופר יוספוביץ'

בסוף שנות ה-70, לפני עידן ה-PSA והאבחון המוקדם של סרטן הערמונית, הצהיר Whillet F Whitmore (מי שנחשב לאחד מאבות האורולוגיה) כי "מרבית החולים בסרטן הערמונית צפויים למות עם הגידול ולא כתוצאה ממנו". קביעה זו התבססה בעיקר על נתונים מנתיחות (אוטופסיות) שהצביעו על שיעור גבוה במיוחד של גידולי ערמונית תת-קליניים בקרב גברים שנפטרו מסיבות שונות. ביפן, לדוגמה, נמצאו מוקדי סרטן ערמונית בקרב 21 אחוז מנתיחות הגברים בגיל 50 ואילך ואילו בארצות הברית, שיעור סרטן הערמונית בנתיחות בטווח גילאים זה הגיע עד כדי 37 אחוז. יתרה מכך, נמצא כי היארעות זו עולה

ביחס ישיר לגילו של החולה: כך למשל מגיל 80 ואילך, נמצאו מוקדי סרטן ערמונית בכשני שלישים מהנתיחות. ממצאים אלה קידמו את ההבנה בקרב קהילת הרופאים והחוקרים, כי במקרים רבים צומח סרטן הערמונית באופן איטי ועשוי שלא לגרום לתחלואה לאורך שנים רבות. למעשה, במקרים רבים עשוי סרטן הערמונית, גם אם לא אובחן או טופל, לא לבוא לידי ביטוי קליני כלשהו בעוד החולה בחיים.

הופעתו של תבחין ה-PSA ואימוץ בדיקות הסקר לאבחון מוקדם של סרטן הערמונית הובילו לתפנית דרמטית בפני המחלה. בשני העשורים האחרונים אנו עדים לעלייה ניכרת בשכיחות, אבחון וטיפול בסרטן הערמונית בשלבים המוקדמים וכתוצאה מכך לירידה חדה בשיעור הגידולים התת-קליניים המאובחנים בנתיחת גופות (זאת בהשוואה לטרום עידן ה-PSA). מכאן, שבדיקות הסקר והאבחון המוקדם הובילו, לפחות בחלק מהמקרים, לטיפול בגידולים חסרי משמעות קלינית. דהיינו, אילו לא היו מטופלים, ייתכן שלא היו גורמים לתסמינים או לתחלואה כלשהי במהלך חייו החולה. לצד הנחה זו חשוב להדגיש כי גידולי הערמונית עדיין מהווים את הגורם השכיח ביותר לתמותה גברים מסרטן בעולם המערבי ומדי שנה מדווחים כ-80 אלף מקרי תמותה מסרטן ערמונית באירופה ובארצות הברית. על אף מאמצי המחקר וההתקדמות העצומה שחלה בהבנת המחלה, אין בידנו לרפא סרטן ערמונית מפורש ומרבית הלוקים במחלה גוררת צפויים למות כתוצאה ממחלתם.

אם כן, מדוע לא להציע טיפול לכלל החולים המאובחנים עם סרטן הערמונית, גם אם התפשטות גוררת או תמותה מהמחלה אינן צפויות להופיע אלא רק כעבור 15 או 20 שנה מיום האבחנה? לולא היו כרוכים הטיפולים בתופעות לוואי, הרי שמן הראוי היה להציע אבחון מוקדם וטיפול מקומי למטרת ריפוי לכל החולים, בכל הגילאים ובכל שלבי האבחון. באופן תיאורטי, כשני שלישים מאוכלוסיית הגברים בגיל 80 ומעלה היו מועמדים לטיפול דפיניטיבי בסרטן הערמונית.

לא זה הוא המצב. הן הטיפול הניתוחי והן הטיפול הקרינתי, היעילים שניהם מבחינה אונקולוגית, עלולים להיות כרוכים בתחלואה לא מבטלת ובפגיעה משמעותית באיכות חיי החולים. הסמיכות של בלוטת הערמונית למנגנוני השליטה במתן השתן ומנגנוני הזקפה עלולה לסכן את החולה באי נקטת שתן ו/או בפגיעה בתפקוד המיני כתוצאה מהטיפול. לפיכך, על הרופאים ובעיקר על החולים להיות משוכנעים בחיוניות ובכדאיות הטיפול לצורך מניעת תסמינים ואולי אף תמותה מהמחלה.

לנוכח העלייה המשמעותית שחלה באבחון גידולים קטנים בדרגת התמינות, שבהם מהלך המחלה עלול להיות איטי במיוחד, התפתחה בשנים האחרונות גישה טיפולית המאפשרת לחולים

לדחות את הטיפול המקומי בסרטן (ניתוח או קרינה) ולהימנע מתופעות הלוואי הצפויות ללא פגיעה בסיכויי הריפוי. גישה זו זכתה לכינוי "מעקב פעיל" (Active Surveillance) והיא תופסת תאוצה בקרב החולים והרופאים. בהקשר זה חשוב להפריד בין שתי גישות הנמצאות בשימוש לצורך "מעקב" אחרי חולים הבחורים שלא לקבל טיפול בסרטן הערמונית והן שונות במהותן: WW (Watchful Waiting) AS-1 (Waiting Active Surveillance).

Watchful Waiting – גישה מסורתית השמורה לחולים קשישים עם מחלות רקע מרובות, תוחלת חיים מוגבלת ואבחנה של סרטן ערמונית בסיכון נמוך. בחולים אלה הסכנה להתפתחות תחלואה או לתמותה מהגידול נמוכה במיוחד לנוכח גילם המבוגר, המהלך הטבעי האיטי של סרטן הערמונית והסיכוי לתמותה מסיבות אחרות. לפיכך, במצבים אלה ניתן לאמץ באופן עקרוני גישה ניהיליסטית ולהימנע ממעקב או מטיפול כלשהו בסרטן, תוך הכרה בכך כי הסיכוי להתפתחות הסתמנות קלינית מהגידול הוא מזערי.

Active Surveillance – גישה שהתפתחה בשנים האחרונות ומיועדת לחולים צעירים (או מבוגרים ללא מחלות רקע משמעותיות) שאובחנו עם סרטן ערמונית בסיכון נמוך ומועמדים לטיפול דפיניטיבי לצורך ריפוי מחלתם. הבסיס ל-AS הוא הכרה במהלך הטבעי האיטי של סרטן הערמונית, כזה שיתבטא בחוסר התקדמות המחלה לאורך שנים רבות ויאפשר טיפול מקומי יעיל בסרטן גם בעתיד וללא פגיעה בסיכויי הריפוי. בדרך זו מתאפשרת דחיית הטיפול ובעיקר דחיית התחלואה הפוטנציאלית הנלווית לו עד לנקודה שבה הוא הופך לחיוני על מנת שלא לסכן את חיי החולה. הנחת העבודה היא כי לא כל החולים שבהם AS-ביוודקו לטיפול, אך בניגוד ל-AS, WW מחייב מעקב פעיל וצמוד אחרי החולה (כפי שיתואר בהמשך) כדי לאפשר טיפול יעיל ב"חלון ההזדמנויות" שבו עדיין ניתן לרפא אותו ממחלתו.

קריטריונים לבחירת החולים ל-AS

בחירה נכונה של המועמדים ל-AS היא ללא ספק חיונית להצלחת השיטה, ולמרות היות הגישה אטרקטיבית לחלק מהמטופלים, היא אינה מתאימה לכלל הלוקים בסרטן הערמונית. המהלך הטבעי (קרי, מהלך המחלה הצפוי ללא כל טיפול) עשוי להשתנות באופן מהותי בין החולים, ועל אף הכלים הרבים שבידנו, עדיין לא ניתן לאתר באופן מדויק מי הם החולים שלא צפויה התקדמות המחלה לאורך שנים רבות ויהנו מדחיית הטיפול.

כיום, לא הוגדרו קריטריונים אחידים להכללת החולים ל-AS. יחד עם זאת, במספר מרכזים מובילים בארצות הברית ובקנדה מצטבר ניסיון רב ביישום השיטה על פי פרוטוקולים קבועים ותכניות מעקב מוגדרות מראש (טבלה 1). ככלל, מעקב

פעיל יוצע לחולים עם סרטן ערמונית בסיכון נמוך המוגדר על בסיס שלושה מדדים עיקריים: השלב הקליני, רמת ה-PSA ומאפייני הביופסיה. מרבית החוקרים מסכימים כי קטגוריית "סיכון נמוך" צריכה לכלול חולים עם רמת PSA נמוכה מ-10 נ"ג/ל, סך גליסון בביופסיה שאינו עולה על 6 (ללא תבנית גליסון 4 או 5) והעדר ממצא חשוד בבדיקה רקטאלית או נוכחות ממצא מינימלי (Clinical stage T1c – T2a). מדדים נוספים שבהם ניתן להיעזר לצורך ניבוי מחלה בסיכון נמוך כוללים PSA density > 0.15 (רמת ה-PSA ביחס לגודל הערמונית), מספר הגלילים המעורב ביחס לסך הגלילים שנלקחו לא יעלה על 33 אחוז, כמות הסרטן בגליל בודד לא תעלה על 50 אחוז מאורך הגליל, והעדר עלייה משמעותית ברמות ה-PSA לפני ביצוע הביופסיה. מדדים אלה נמצאו על ידי Epstein וחבריו כבעלי מתאם לגידולים בדרגת התמינות טובה (סך גליסון קטן מ-6) ונפח שאינו עולה על 0.5 סמ"ק, אלה המוגדרים בספרות כגידולים "שקטים" (Clinically indolent tumors). בהקשר זה פותחו מספר מודלים מתמטיים (Nomogram) המסכמים את נתונים הקליניים ונתוני הביופסיה לתוצאה מספרית אחת ומאפשרים אבחון מדויק יותר של גידולים "שקטים" הצפויים להתנהגות ביולוגית שפירה^{7,6}. כלים אלה זמינים לשימוש חופשי ברשת האינטרנט ([cfm.http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088](http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088)) ומשמשים קלינאים ברחבי העולם כמתן ייעוץ וטיפול לחולים בסרטן הערמונית במצבים הקליניים השונים. הערך המוסף של אמצעי ההדמיה בבחירת החולים המתאימים ל-AS, כולל MRI אנדורקטאלי, עדיין מוטל בספק.

מעבר ממעקב לטיפול

"מעקב פעיל" ייחשב ללגיטימי כל עוד ניתן לזהות בוודאות את הסימנים הראשונים המעידים על התקדמות המחלה ולאפשר לחולים לקבל בזמן טיפול יעיל למטרת ריפוי. למרות הנאמר, אין תמימות דעים לגבי דרך המעקב האופטימלית ו/או הקריטריונים המחייבים את הפסקת המעקב ומעבר לטיפול פעיל. ככלל, ניתן לומר כי אי עמידה בקריטריונים שנדרשו בעת גיוס החולה לתכנית המעקב מצריכה שינוי בגישה הטיפולית. על החולים לעבור בדיקה תקופתית הכוללת מעקב אחרי רמת ה-PSA, בדיקה רקטאלית וביופסיה חוזרת מהערמונית בפרקי זמן שנקבעו מראש (טבלה 1). עלייה בסך הגליסון ל-7 או יותר, עלייה בכמות הגידול (אחוז הגלילים ו/או כמות הגידול בגליל), עלייה חדה ברמות ה-PSA (בעיקר כאשר קצב עליית ה-PSA גדול מ-2 נ"ג/מ"ל/שנה) ושינוי בשלב הקליני, משקפים עלייה בכמות הגידול בערמונית – ייתכן אף שינוי בהתנהגותו הביולוגית – ומחייבים התייחסות. למרות הנאמר, תדירות הביופסיות הנחוצה לצורך מעקב אופטימלי

טבלה 1. קריטריונים להכללה ושיטות המעקב בסדרות "מעקב פעיל"

מרכז רפואי	שנת פרסום	מספר החולים	גיל החולים	קריטריונים להכללה				פרוטוקול המעקב	מעקב, שנים (חציון)	% החולים שטופל
				PSA	GS	Clinical stage	חס. הגלילים	% מעורבות לינארית		
University of Toronto	2006	423	67 (ממוצע)	≤ 15	≤ 7	T1-T2	≤ 3	≤ 50	4.5	35
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	*2008	262		≤ 10	≤ 6	T1-T2a	≤ 3	-	2.5	16
Royal Marsden	2005	80	71 (חציון)	≤ 20	≤ 7	T1-T2	-	-	3.5	14
Johns Hopkins	2007	407	66 (ממוצע)	0.15** <	≤ 6	T1-T2	≤ 2	≥ 50	3.4	25
UCSF	2007	312	63 (ממוצע)	≤ 10	≤ 6	T1-T2	≤ 3	≥ 50	3	21
University of Miami	2007	99	66 (ממוצע)	≤ 15	≤ 6	T1-T2	≤ 2	≥ 50	2.9	8

* מחקר זה כלל נתונים מ 4 מרכזים מובילים בארה"ב והתפרסם בצורת תקציר בכנס האחרון של American Urological Association.
** $0.15 > \text{PSA density (PSA/prostate volume)}$

תיקבע על ידי מחקר פרוספקטיבי המשווה בין השיטות השונות. מנתונים שפורסמו לאחרונה עולה כי על אף העדר הוכחה אובייקטיבית להתקדמות המחלה, עשרה אחוזים עד 50 אחוז מהחולים שבחרו ב-AS צפויים לשנות את דעתם ולפנות לקבלת טיפול בסרטן, וזאת לאחר תקופת מעקב קצרה. במקרים אלה, שינוי בבחירת הגישה הטיפולית נובע מחרדה ומאי ודאות הקשורות בסיכון להתפשטות הגידול. הוכח כי חרדה מסוג זה עלולה להשפיע באופן ניכר על תפקוד החולה, על איכות חייו ועל קבלת החלטות טיפוליות. חשוב להדגיש כי אופיים של החולים ("אישיות חרדתית" לעומת "הטיפוס הרגוע")

ל-AS (על סמך נתוני הביופסיה המקורית) נפסלו מהתכנית בשל עלייה בריוג ההיסטולוגי בביופסיה החוזרת. בעבודות אחרות נמצא כי המדרג החשוב ביותר המניע שינוי בגישה הטיפולית הוא עלייה בערכי ה-PSA. Zietman ו'חב', לדוגמה, מצאו כי 71 אחוז מהחולים שבחרו לסיים את המעקב עשו זאת בשל עלייה מתמשכת ברמת ה-PSA בסרום. גם Klotz (הנחשב לחלוץ גישת ה-AS) ו'חב' הדגימו כי המניע המשמעותי ביותר להפסקת המעקב היה עלייה חדה בערכי ה-PSA המשתקפת בזמן הכפלה (PSA doubling time) של פחות משלוש שנים. לאור ריבוי הגישות והדעות, אין ספק כי דרך המעקב המועדפת

ומספר הגלילים הנדרש בכל ביופסיה עדיין נתונים במחלוקת. כמה מהחוקרים סבורים שעל המעקב להיות צמוד במיוחד ולכלול בדיקת PSA ובדיקה רקטאלית כל שלושה חודשים במשך שנתיים וביופסיה חוזרת שנה לאחר תחילת המעקב. אחרים ממליצים על מרווח זמן בן שישה חודשים בין בדיקות המעקב. במרכז הסרטן Memorial Sloan Kettering בניו יורק, על כל חולה השוקל מעקב פעיל, כאפשרות טיפולית לסרטן הערמונית, לעבור ביופסיה חוזרת בכניסתו לתכנית המעקב ללא תלות בממצאי הביופסיה הראשונה. בנתונים שפורסמו לאחרונה נמצא כי 27 אחוז מהחולים שנחשבו למועמדים

מה חדש... טיפולים

פיתוח חדש מונע זליפת שתן

בכינוס ישראלי אמריקאי ייחודי שהתקיים במרכז הרפואי רמב"ם, ניסו רופאים וחוקרים מישראל ומאמצות הבריית להצביע על פתרונות אפשריים לבעיה של זליפת שתן, הפוגעת קשה באיכות חייהן של נשים.

בכנס שהתקיים ברמב"ם וב נטלו חלק גינקולוגים ורופאי משפחה המטפלים בנשים שסובלות מהבעיה, הוצג מכשיר אלקטרוני המושתל (מיניסטימולטור) תחת העור באזור הגב התחתון, ובאמצעות שליחת אותות חשמליים חלשים לעצבים בעמוד השדרה, עוקף את הבעיה העצבית שגורמת לזליפת שתן אצל נשים. ד"ר ליאור לבנשטיין, מהמחלקה לגינקולוגיה ברמב"ם, הסביר כי הקוצב, המקרא "אינטרסטיס", מבטיח 70-80 אחוז הצלחה בשליטה על זליפת שתן. הקוצב מצויד בסוללה שפועלת ברציפות חמש עד שש שנים ומושתל בניתוח בהרדמה מקומית. המנתחת חוזרת לפעילות מלאה בתוך יום אחד.

בנוסף, התקיימה בכנס סדנה ייחודית שבה נלמדו טכניקות של טיפול פיזיותרפי בתוך הנרתיק הנשי, המסייעות בשיפור השליטה ובחזיון שרירי רצפת האגן.

טיפול בבריתרפיה של הערמונית ברמב"ם

בקריה הרפואית רמב"ם הושק לאחרונה פרויקט רפואי שנועד להפחית את הקשיים שאיתם מתמודדים חולי סרטן הערמונית. הפרויקט, "בריתרפיה של הערמונית", משותף למחלקה לאונקולוגיה ולמחלקה לאורולוגיה. בבסיס הפרויקט שיטת קרינה שבה מקורות רדיואקטיביים (יוד-125) מושתלים בערמונית. השיטה מתאימה לחולים בסרטן הערמונית בשלב מקומי ומהווה אלטרנטיבה לכריתה רדיקלית של הערמונית. החידוש המשמעותי הוא שינוי בשיטת ההשתלה: בניגוד לשיטה הקודמת, התכנון וההשתלה נעשים בפעם אחת. הצוותים האחראים לשדרוג הבריתרפיה הם הרופאים ד"ר אליהו גז וד"ר יהושע גנסי, הפיזיקאים שחר דניאל ואלכס נבלסקי והאחות המתאמת אליסון ברינגר.

תכנון ההשתלה וההשתלה עצמה נעשים בפעם אחת בחדר הניתוח עם אינטראקציה רצופה ביניהם. תכנית ההשתלה מותאמת בכל רגע נתון לנתוני ההשתלה בפועל ונעשים שינויים בהתאם בתכנית ההשתלה. עובדה זו מבטיחה דיוק מרבי בהשתלה.

בעבר, תכנון ההשתלה וההשתלה נעשו בנפרד בפרק זמן של כשבועיים ולא הייתה כל אפשרות לשנות את תכנית ההשתלה בזמן ההשתלה. יתרה מכך, בשיטה החדשה "נחסכת" מהחולה הרדמה נוספת

המשוויים בין מעקב פעיל וטיפול מיידי מבחינת היעילות האונקולוגית ארוכת הטווח ו/או השפעה על איכות החיים. מספר מחקרים גדולים בארצות הברית (Prostate Intervention Versus Observation Trial), בקנדה (Canadian Surveillance Therapy), ובאירופה (Against Radical Treatment (Testing for Cancer and Treatment) בימים אלה את גיוס החולים ויש לקוות שיספקו תשובות מבוססות האם מעקב פעיל הוא אכן בטוח וכראי.

לסיכום, מעקב פעיל אחרי סרטן הערמונית בסיכון נמוך עם התערבות מאוחרת נראה כגישה טיפולית מבטיחה המאפשרת לחולים לדחות את הטיפול על תופעות הלוואי האפשריות, עד התקדמות המחלה. יחד עם זאת, גישה זו עלולה לעתים לגרום לחדרה משמעותית אצל החולים, הניסיון בה עדיין מוגבל ותוצאות המחקרים המשוויים מעקב פעיל עם טיפול מיידי עדיין לא נגישות. אין כיום קריטריונים אחידים לבחירת החולים המתאימים למעקב פעיל או הסכמה לגבי שיטת המעקב האופטימלית.

ד"ר עופר יוספוביץ, מחלקה אורולוגית, בית החולים בילינסון, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

והעומס הפסיכולוגי המוטל עליהם בעת תקופת המעקב חייבים לברא בחשבון בעת הצגת אפשרויות הטיפול. חרדה מתמשכת עלולה להשפיע על איכות החיים בצורה קיצונית, לעתים אף יותר מאשר הפרעה בתפקוד המיני או אי נקישת שתן שעלולים, לדוגמה, להופיע לאחר ניתוח לכריתה ערמונית. התערבות פסיכולוגית ותמיכה נכונה עשויות להקטין את רמת החרדה ולאפשר לחולים "לחיות בשלום" עם החלטתם שלא לקבל, זמנית, טיפול בסרטן הערמונית. יחד עם זאת ראוי לציין כי AS אינה גישה מיטבית לאלה הרואים בנטיית סיכון כלשהו, גם אם מזער, צעד מכריע.

תוצאות אונקולוגיות

התוצאות האונקולוגיות של מעקב פעיל, כפי שדווחו במספר סדרות רטרופקטיביות, נראות מבטיחות, אם כי משך המעקב בעבודות אלו בדרך כלל מוגבל (טבלה 1). נכון להיום, טרם דווח בספרות על תמותה מסרטן הערמונית בחולים שבחרו ב-AS כגישה טיפולית. יתרה מכך, באותם אלה שעברו לבסוף כריתה רדיקלית של הערמונית לאחר תקופת מעקב (בין אם בשל התקדמות המחלה ובין אם בשל בחירה אישית), לא נמצאה עדות פתולוגית להתפשטות מקומית של הגידול. למרות התוצאות המעודדות, חשוב לציין כי טרם התפרסמו נתונים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Yatani, R., Chigusa, I., Akazaki, K., Stemmermann, G. N., Welsh, R. A., Correa, P.: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*, 29: 611, 1982
2. Konety, B. R., Bird, V. Y., Deorah, S., Dahmouh, L.: Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol*, 174: 1785, 2005
3. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T. et al.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 58: 71, 2008
4. Dall'Era, M. A., Cooperberg, M. R., Chan, J. M., Davies, B. J., Albertsen, P. C., Klotz, L. H. et al.: Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*, 112: 1650, 2008
5. Epstein, J. I., Walsh, P. C., Carmichael, M., Brendler, C. B.: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*, 271: 368, 1994
6. Steyerberg, E. W., Roobol, M. J., Kattan, M. W., van der Kwast, T. H., de Koning, H. J., Schroder, F. H.: Prediction of indolent prostate cancer: validation and updating of a prognostic nomogram. *J Urol*, 177: 107, 2007
7. Kattan, M. W., Eastham, J. A., Wheeler, T. M., Maru, N., Scardino, P. T., Erbersdobler, A. et al.: Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*, 170: 1792, 2003
8. Cabrera, A. R., Coakley, F. V., Westphalen, A. C., Lu, Y., Zhao, S., Shinohara, K. et al.: Prostate cancer: is inapparent tumor at endorectal MR and MR spectroscopic imaging a favorable prognostic finding in patients who select active surveillance? *Radiology*, 247: 444, 2008
9. Eggener, S. E., Muller, A., Berglund, R. K., Ayyathurai, R., Soloway, C., Soloway, M. S. et al.: A Multi-Institutional Evaluation of Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer. *J Urol*, 2009
10. Berglund, R. K., Masterson, T. A., Vora, K. C., Eggener, S. E., Eastham, J. A., Guillonau, B. D.: Pathological Upgrading and Up Staging With Immediate Repeat Biopsy in Patients Eligible for Active Surveillance. *J Urol*, 2008
11. Zietman, A. L., Thakral, H., Wilson, L., Schellhammer, P.: Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol*, 166: 1702, 2001
12. Klotz, L.: Active surveillance for favorable risk prostate cancer: rationale, risks, and results. *Urol Oncol*, 25: 505, 2007
13. Martin, R. M., Gunnell, D., Hamdy, F., Neal, D., Lane, A., Donovan, J.: Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol*, 176: 439, 2006
14. Latini, D. M., Hart, S. L., Knight, S. J., Cowan, J. E., Ross, P. L., Duchane, J. et al.: The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol*, 178: 826, 2007
15. Bailey, D. E., Mishel, M. H., Belyea, M., Stewart, J. L., Mohler, J.: Uncertainty intervention for watchful waiting in prostate cancer. *Cancer Nurs*, 27: 339, 2004

קרינה חיצונית בסרטן הערמונית

לסרטן הערמונית יש מספר רב של אפשרויות טיפול.
מתי הטיפול הקרינתי בסרטן הערמונית הוא המיטבי

פרופ' אייל פניג

זיהומים, העדר סיבוכי הרדמה, סיכון נמוך יותר לאי שליטה על השתן ופגיעה בתפקוד המיני. החיסרון העיקרי של הטיפול הקרינתי הוא שניתוח "הצלה" לאחר כישלון של קרינה כרוך בשיעור סיבוכים ניכר, כמו כן שיעור הפגיעה הקרינתית בחלחולת הוא גבוה יותר.

מנת הקרינה הסטנדרטית לחולים בסיכון נמוך נעה בין 70 ל-79 GY ב-35-41 מקטעים, בעוד שבחולים עם סיכון בינוני וגבוה מנת הקרינה נעה בין 75 ל-80 GY. מתן מינוני קרינה גבוהים דורש שימוש בטכנולוגיות קרינה מתקדמות המאפשרות מיקוד הקרינה בערמונית ושמירה על האיברים הסמוכים, כגון חלחולת ושלפוחית השתן. תוספת של קרינה לבלוטות לימפה אנגיות היא נושא שנדון במחלוקת כבר יותר משלושה עשורים. למרות שמחקרים מבוקרים שנערכו לאחרונה¹ אינם מצביעים על כל יתרון בתוחלת החיים במתן קרינה לאגן, יש הממליצים על טיפול זה באוכלוסיית החולים בסיכון גבוה.

לסיכום, טיפול קרינתי חיצוני בסרטן הערמונית הוא טיפול הבחירה בחולים בסיכון גבוה בתוספת של טיפול הורמונלי. כיוון שבקבוצת החולים בסיכון נמוך ובינוני הוא בעל יעילות זהה לניתוח וברכיתרפיה, בחירת הטיפול המיטבי בקבוצת חולים זו תיעשה לכן בהתאם למחלות הרקע של החולה והעדפתו האישית.

פרופ' אייל פניג, מנהל היחידה לטיפול קרינתי,
מרכז דוידוף, מרכז רפואי רבין

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Bolla M et al N Engl J Med:337:295-300,1997
2. D'Amico AV et al JAMA,280:969-974,1998
3. Kuperlian PA et al J Clin Oncol 20:3376-3385,2002
4. Potosky AL et al JNCI 96:1358-1967,2004
5. Pommier P et al J Clin Oncol 25:5366-5373,2007

הטיפול בסרטן הערמונית הוא מורכב ועדיין שנוי במחלוקת בנקודות רבות ולכן יש "לתפור" את חליפת הטיפול בהתאם למאפיינים הביולוגיים של המחלה, תוחלת החיים המצופה של החולה והעדפת החולה במקרה שיש מספר חלופות טיפוליות.

הטיפול הקרינתי בסרטן הערמונית המוגבל לבלוטת עצמה מבוסס על חלוקה על פי קבוצות סיכון להישנות המחלה. מקובל לסווג קבוצות אלו על פי שלושת הגורמים הפרוגנוסטיים הבאים:

סיכון נמוך – מדד גליסון קטן או שווה 10-6 PSA < 10 וגידול קטן – T1-T2A.

סיכון בינוני – גליסון 7 או 10-20 PSA = T2B-T2C או

סיכון גבוה – גליסון 8-10 או PSA > 20 או T3-T4.

טיפול בסיכון גבוה – בקבוצת הסיכון הגבוה, טיפול הבחירה הוא טיפול קרינתי בליווי טיפול הורמונלי ארוך (שנתיים עד שלוש שנים)¹, כאשר כריתה רדיקלית של הערמונית מתאימה רק למקרים יוצאי דופן של גידולים קטנים ללא מעורבות הקופסית. **טיפול בסיכון בינוני** – בקבוצת הסיכון הבינוני, יעילות הטיפול הקרינתי החיצוני זהה לזו של ניתוח. לעומת זאת, הטיפול באמצעות ברכיתרפיה נחות משני הטיפולים הנ"ל². יעילות תוספת של טיפול הורמונלי קצר (שישה חודשים) לקרינה היא עדיין שנויה במחלוקת.

טיפול בסיכון נמוך – האופציות הטיפוליות בקבוצת הסיכון הנמוך הן מגוונות. מעקב אקטיבי בחולים אשר תוחלת החיים המצופה היא פחותה מעשר שנים הוא אפשרות סבירה. ניתוח קרינה חיצונית או ברכיתרפיה הם אופציות בעלות יעילות זהה³.

יתרונות הטיפול הקרינתי

לטיפול הקרינתי מספר יתרונות על הטיפול הניתוחי⁴: העדר סיבוכי ניתוח כגון דימומים או



כריתה רדיקלית של הערמונית לסרטן ערמונית ממוקם

סרטן הערמונית הוא בר טיפול. אחת מאפשרויות הטיפול היא כריתה הערמונית, ניתוח המוסיף לגברים בגילאי 65-70 עשר שנים של חיים באיכות טובה

ד"ר דניאל קדר

וזאת בשל האופי האינדולנטי של חלק ממקרי סרטן הערמונית והטיפול היעיל במקרים אחרים¹. שימוש נרחב בבדיקות סקר (בדיקת הדם ל-PSA בשילוב עם בדיקה רקטלית), הנעשה מזה כ-20 שנה, גרם לעלייה בהיארעות סרטן הערמונית יחד עם ירידה בגיל החולים המאובחנים. העלייה המשמעותית ביותר במספר החולים במהלך העשור האחרון נרשמה בקרב גברים צעירים מגיל 65 שנה³. יחד עם הירידה בגיל החולה, חל גם שינוי בדירוג הקליני וכ-90 אחוז מהחולים מאובחנים עם מחלה ממוקמת לערמונית, בשעה שמחלה גרורתית כביטוי ראשוני הפכה לנדירה⁴. בישראל, מדווחת ירידה בתמותה מסרטן הערמונית מ-25 ל-100,000 גברים לשנה בשנת 1994 ל-19.3 ל-100,000 גברים לשנה⁵.

סרטן הערמונית הוא המחלה הממארת הנפוצה ביותר, למעט ממאירויות עוריות, בקרב אוכלוסיית הגברים בארצות הברית ומהווה בקרבם את גורם התמותה השני בשכיחותו מבין מקרי המוות בעקבות מחלות סרטן¹. במהלך שנת 2006 אוכחנו בארצות הברית 234 אלף חולים חדשים ונפטרו מהמחלה כ-27 אלף. שכיחות המחלה עולה עם הגיל ובסדרות של נתיחות לאחר המוות נמצאה עדות למוקדים מיקרוסקופיים של סרטן הערמונית אצל שליש מהגברים בעשור החמישי לחייהם ועד יותר מ-75 אחוז מהם בעשור התשיעי². למרות זאת, רק אחד מתוך שישה גברים יאובחן עם המחלה במהלך חייו¹. שיעור התמותה מהמחלה בקרב המאובחנים בסרטן הערמונית הוא 16 אחוז בלבד

טיפול אפשרי - ניתוח

המהלך הטבעי של סרטן הערמונית נע ממחלה שלא תגרום תסמינים לאורך חיי המטופל עד למחלה אגרסיבית שתגרום לתחלואה קשה ולמוות. על הרופא המטפל בחולה עם סרטן הערמונית לזהות את החולה הזקוק לטיפול ולכוון אותו לקבלת הטיפול הנכון והתואם למצבו. בתהליך הבחירה בטיפול יש להתחשב במידת האלימות של הגידול, במצבו הבריאותי ובתוחלת החיים הצפויה של המטופל ובהשפעה על איכות חייו בבחירתו בגישה טיפולית זו או אחרת. בסקירה זו אדון בגישה הניתוחית לחולה שאובחן עם סרטן ערמונית ממוקם - כריתה נרחבת של בלוטת הערמונית (Radical Prostatectomy).

כריתה נרחבת של הערמונית תוארה כבר לפני יותר ממאה שנה על ידי H. Young⁶. התקדמות משמעותית בהכרת האנטומיה של האגן בעקבות פרסומיו של Walsh^{8,7} שיפרה הן את מהלך הניתוח והן את התוצאות ארוכות הטווח. הניתוח מורכב ודורש מיומנות גבוהה בביצועו כאשר בפני המנתח עומדות שלוש מטרות: הראשונה, הרחקה מלאה של המחלה ממארת, השנייה, שמירה על השליטה במתן השתן, והשלישית, שמירה על התפקוד המיני. הבנת היחס בין הערמונית לסוגר השרירי, זיהוי מערכת הוורידים המנקות את הפין ומקיפה את הערמונית ומיקומם של עצבי המחילה (Cavernosal Nerves) במעטפות הערמונית הביאו להפחתת הדמם התוך ניתוחי ולהפחתת אי נקטת השתן ושיעורי האין אונות לאחריו.

התוויות לניתוח

בבחירת הגישה הניתוחית כטיפול הבחירה צריך לבחון את נתוני המטופל: גילו, מחלות הרקע שמהן הוא סובל ואת אופק ההישרדות הצפוי לו. המועמד התואם את הניתוח הוא גבר ללא מחלות רקע סיסטמיות שהופכות את הניתוח לבר סיכון גבוה, עם צפי של לפחות עשר שנות הישרדות. נהוגים להציע את הניתוח לגברים עד גיל 70 שהנתונים הקליניים והפתולוגיים הקדם ניתוחיים שלהם מצביעים על האפשרות שהמחלה ממוקמת בבלוטת הערמונית וניתנת לריפוי ניתוחי.

באמצעות טבלאות ונומוגרמות המשלכות נתונים מרובים ניתן הדיוק לצפות מראש את התוצאות הפתולוגיות הניתוחיות ואת סיכויי הישרדות נטולת הישנות המחלה (Recurrence free survival)⁹⁻¹². נומוגרמות אלו מתבססות על נתונים סטטיסטיים שהתקבלו מקבוצות גדולות של חולים שעברו כריתה רדיקלית של הערמונית ומביאות בחשבון את הדירוג הקליני של החולה, רמת ה-PSA בעטייה הופנה לביפוסיה הערמונית והדירוג הפתולוגי של הגידול (Gleason score) ברקמת הביפוסיה. המידע המתקבל מנומוגרמות אלו מועבר למטופל במהלך תהליך הייעוץ לבחירת הטיפול האופטימלי למחלתו.

בדיקות ההדמיה הסיסטמיות המקובלות כיום אינן רגישות דיין כדי לאבחן מחלה מיקרוסקופית מחוץ לבלוטת הערמונית. מיפוי עצמות הוא בדיקת הבחירה לאיתור גרורות בשלד. בדיקה זו רגישה בהרבה מצילומי סקירת שלד שבהם נדרשת החלפה של יותר מ-50 אחוז ממסת העצם כדי לזהות תהליך גרורתי. מיפוי עצמות יבוצע במידה שערכי ה-PSA גבוהים מ-10 נגמל או בנוכחות כאבי עצמות¹³.

השימוש בבדיקת ה-CT להערכת התפשטות מקומית או מעורבות של בלוטות לימפה אגניות במחלה גרורתית מוגבל אף הוא בעקבות הרגישות הנמוכה של בדיקה זו. השימוש המושכל בבדיקה זו נעשה בחולים עם חשד להתפשטות מקומית בבדיקה רקטלית, בחולה עם PSA מעל 20 נ"ג/מ"ל או במקרים שבהם אובחן תהליך ממאיר מדרגת התמימות נמוכה¹⁴. מקומה של בדיקת התהודה המגנטית עם מחמר אנדרקטלי מיעדת למטופלים עם נתונים דומים המבקשים לשקול טיפול ניתוחי.

תהליך הניתוח

כריתה רדיקלית של הערמונית כוללת הרחקה של הערמונית, שלפוחיות הזרע ודגימה של בלוטות הלימפה האגניות. על צעד זה ניתן לוותר במטופלים עם נתונים המצביעים על סיכויים נמוכים למחלה גרורתית בבלוטות הלימפה. שימור עצבי המחילה (Nerve sparing) מתבצע בכריתה והירה של חותלת עדינה מעל פני הערמונית, בתוכה פרוסים עצבים אלה, ללא פגיעה בחותלת הערמונית עצמה. ככל ששימור ההפרדה צמוד יותר לערמונית, הסיכוי לשימור העצבים טוב יותר אך מתגברת הסכנה של בתירה בתוך רקמת ערמונית והשארות שוליים ניתוחיים עם רקמת גידול. יש צורך בהתאמת מישור הניתוח לנתונים הקליניים הטרנס ניתוחיים על מנת להבטיח אופטימיזציה של התוצאות¹⁵.

ניתן לבצע את הניתוח במספר גישות. הניתוח הפתוח בגישה הבטנית (גישה רטרופובית) מהווה עדיין את הגישה הניתוחית הנפוצה ביותר. הניתוח ניתן לביצוע גם בגישה פרינאלית אך זו מונעת גישה לבלוטות הלימפה האגניות, מקשה על שימור עצבי הזקפה וטומנת בחובה סכנה גדולה יותר לנזק לחלחולת. לפרוסקופיה לכריתת ערמונית פותחה בסוף שנות ה-90 ושוררגה במהלך השנים האחרונות לניתוח לפרוסקופי באמצעות רובוט. במהלך שנת 2006 בוצעו בארצות הברית כ-90 אלף ניתוחים רדיקליים לכריתת הערמונית. יותר ממחציתם בוצעו בניתוח פתוח, כחצי אחוז בגישה לפרוסקופית ו-40 אחוז בגישה לפרוסקופית בסיוע רובוט. בישראל לא מבוצע הניתוח בעזרת רובוט. בית החולים הדסה עין כרם רכשו רובוט ואמורים להתחיל להשתמש בו בחודשים הקרובים.

תוצאות רצויות ומקוות

מטרת העל בניתוח כריתת הערמונית היא שליטה אונקולוגית בתהליך הגידולי. נקודות ציון בבחינת ההצלחה הניתוחית הן היות התהליך הממאיר מוכל בתוך הערמונית (Organ confined), שוליים ניתוחיים חופשיים מגידול (Negative surgical margins), עלייה חוזרת של PSA - המוגדר כ-Biochemical failure¹⁶ והופעתה של מחלה חוזרת באגן או באתרים גרורתיים. בקרב המנותחים, התלות בדירוג גליסון של הגידול ברקמת הערמונית שהורחקה ובקצב הכפלת ה-PSA, מקדים הכישלון הביולוגי את הופעת המחלה הגרורתית בכשמונה שנים ואת המוות מסרטן הערמונית כ-13 שנה¹⁶.

התוצאות האונקולוגיות המדווחות בספרות הן טובות. מדווח על שיעור ריפוי של 72 אחוז (רמת PSA $0.2 > \text{נ"ג/מ"ל}$) בפרק זמן של עשר שנים לאחר הניתוח. בתקופה זו עמדה התמותה מסרטן הערמונית בקרב המנותחים על ארבעה אחוזים בלבד¹⁷.

השליטה במתן השתן אחרי כריתה רדיקלית של הערמונית היא בדרך כלל טובה. בידי של מנתח מנוסה יחזור יותר מ-90 אחוז מהמנותחים לשלוט בשתן באופן מלא. מתן שתן בשליטה מלאה תלוי בגיל המנותחים. יותר מ-95 אחוז מהמנותחים בגילאי 50-60 יחזרו לשלוט בשתן. לעומת זאת, 85 אחוז בלבד מהמנותחים מעל גיל 70 ישלטו בשתן באופן מלא (לא יודקקו לסופגן מגן). בודדים יודקקו להתערבות ניתוחית כהשתלת סוגר מלאכותי.

תפקוד מיני תקין אחרי הניתוח מוגדר כיכולת להגיע לזקפה חזקה מספיק לצורך קיום יחסי מין ללא או בעזרת תרופות מקבוצת מעכבי PDE-5. יש קשר בין חזרת התפקוד המיני לאחר הניתוח לגילו של החולה, תפקודו המיני קודם לניתוח וליכולת המנתח לשמר את שני עצבי המחילה. מבין החולים עם תפקוד מיני תקין קודם לניתוח ושימור דו צדדי של העצבים, חזר התפקוד המיני ל-85 אחוז מהמנותחים בעשור החמישי לחייהם, ל-75 אחוז מבין המנותחים בעשור השישי ול-50 אחוז מהמנותחים בעשור השביעי. מדווח על חזרת הזקפה בין שלושה לשישה חודשים מהניתוח עם שיפור בתפקוד המיני עד שלוש שנים מהניתוח¹⁸. יש צורך לעודד מנותחים להשתתף בתכניות שיקום התפקוד המיני בשלבים מוקדמים אחרי הניתוח. טיפול מוקדם בחוסמי PDE-5 ובהזרקות תוך מחילתיות משפר את התוצאות ארוכות הטווח ומגדיל את הסיכויים לתפקוד מיני תקין בהמשך¹⁹.

סיכונים ותופעות לוואי

שיעור הסיכונים המוקדמים אחרי כריתה רדיקלית של הערמונית עומד על פחות מעשרה אחוזים²⁰. זיהוי מוקדם של הסיכון התוך ניתוחי וטיפול תואם מאפשר החלמה מלאה. הסיכונים התוך ניתוחיים

מה חדש... טיפולים

הפגים לבושים בוולפסון

ד"ר דוד קהלת, מנהל המחלקה לטיפול מיוחד ביילוד (מחלקת הפגים), עיצב חולצה מיוחדת המתאימה ליילודים חולים המטופלים ביחידה לטיפול נמרץ. היילודים (פגים וכן תינוקות שנולדו במועד) המאושפזים ביחידה לטיפול נמרץ הם תינוקות חולים שבמסגרת הטיפול מחוברים לצינורות, לצנתרים ולעירייתם בפלג גופם העליון. לכן, החולצות הרגילות המשמשות את היילודים הבריאים אינן מתאימות להם. בהעדף חולצות מתאימות, מקובל שתינוקות המטופלים ביחידות לטיפול נמרץ שוכבים עיומים באינקובטור.

הלבשת הפג החולה היא חלק משיטה חדשה המעודדת יצירת סביבה תומכת ורגועה כבר מהשלבים הראשונים של חיי התינוק (אפילו ביחידה לטיפול נמרץ), כדי לאפשר את התפתחותו התקינה. שיטה זו מוטמעת בחודשים האחרונים בפגים המאושפזים במחלקה לטיפול מיוחד ביילוד במרכז הרפואי וולפסון.

ד"ר קהלת רואה בחולצה יתרון נוסף עבור ההורים המגיעים לבקר את תינוקם המאושפז בטיפול נמרץ או שוהים ליד מיטתו. מראה פג לבוש השוכב באינקובטור מפחית את רמת החרדה של ההורים, גם כאשר מתוך החולצה מבצצים צינורות וצנתרים. החולצה נוחה מאוד לשימוש וקלה להלבשה. ניתן להלביש בה גם פגים במשקל נמוך המשתחררים לביתם והיא יכולה לשמש תינוקות בכל גיל, מבלי צורך לטלטלם בזמן הכנסת ידיהם לשרוולים (לכן ניתן להשתמש בה ביילודים עם חולשה או שיתוק של גפיים עליונות).

הכנסת החולצות לשימוש שוטף במחלקה התאפשרה לאחר שעמותת הידיים של המרכז הרפואי וולפסון נרתמה לעזור וגייסה חברת טקסטיל, שתפרה בהתנדבות את החולצות במידות המתאימות ליילודים במשקלים של 4,000-800 גרם. מעצבת תפרה את דגם החולצה המיוחדת ורוקם אמנותי רקם "נולדתי בוולפסון" על כל חולצה.

כזו כאשר המטופל מרווח על זרם שתן חלש או כאשר הוא סובל מבעיה ממושכת בשליטה בשתן. במידה שטיפול שמרני בהרחבות אינו יעיל, המטופל נלקח לחדר הניתוח לצורך חיתוך ההיצרות ובהמשך לביצוע צנתור עצמי לסירוגין לתקופה קצרה.

לסיכום, במהלך שני העשורים האחרונים חלה התקדמות בתהליכי האבחון והטיפול בסרטן ממקום של הערמונית. יותר גברים מאובחנים בגיל צעיר יותר עם מחלה שהיא ברת ריפוי. במקביל, יש שיפור בתוחלת החיים ולגבר בגיל 65-70 שנה יש סיכוי של יותר מ-50 אחוז לחיות עשור נוסף לפחות. כריתה רדיקלית של הערמונית מהווה טיפול הבחירה למטופלים ברי ריפוי שיהנו מהתוצאות ארוכות הטווח של הניתוח.

ד"ר דניאל קדח, מנהל השירות האמבולטורי האורולוגי, בית החולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה

יכולים להיות דמם, נזק לחלחולת, פגיעה בכלי דם, שופכנים ועצבי האובטורטור. אירועים טרום-אמבוליים, לבביים, זיהום בדרכי השתן, היווצרות צבר נוזל לימפטי באגן וזיהום בפצע הניתוח, הם בין הסיכונים הבתר ניתוחיים המוקדמים האפשריים. נזק לחלחולת הוא נדיר אך יכול להתרחש בזמן הפרדת הערמונית ממנה. תפירה ראשונית בשתי שכבות עם מתן טיפול אנטיביוטי תואם היא בדרך כלל מספקת. יש לבצע הטיה לפיוס מעי גם במידה שהפגם בדופן החלחולת גדול, במידה שלמטופל יש עבר של הקרנות לאגן או אם הוא מטופל בסטראואידים במינונים גבוהים²¹. נזק לשופכן הוא נדיר. החדרת צנתר שופכני מהווה פתרון לפגיעה מזערית. ניוד של שופכן דיסטלי והשקתו לכיס השתן יבוצעו בפגיעות משמעותיות יותר.

היצרות צוואר כיס השתן היא סיבוך ארוך טווח שמופיע כ-0.5 עד עשרה אחוזים מהמנותחים. היצרות כזו נגרמת בדרך כלל בעקבות בעיה בהשקת גרם השופכה לצוואר כיס השתן. יש לשלול היצרות

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-130.
2. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150(pt 1):379-385.
3. Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM & al, Prostate Trends 1973-1995 SEER program. National Cancer Institute. NIH Pub. No.99-4543. Bethesda, MD, 1999
4. Han M, Partin AW, Pound CR, et al: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001;28:555-565
5. www. Health.gov.il
6. Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Johns Hopkins Hosp Bull 1905;16:315-321.
7. Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.
8. Reiner WG, Walsh PC, An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979; 121:198-200.
9. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:766-771.
10. Stephenson AJ, Scardino PT et al: Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy JNCI 2006 May 17;98(10):715-7
11. Makarov DV, Trock BJ et al: Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostatic antigen level, clinical stage & biopsy gleason score (Partin tables) based on cases from 2000-2005. Urology 2007 Jun;69(6) 1095-101.
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol 2001;166:2185.
13. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, et al: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol 1991;145:313.
14. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, et al: The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995;153:993.
15. Martinez-Pineiro L Prostatic fascial anatomy and positive surgical margins in laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2007; 51:598-600
16. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999b;281: 1591-1597.
17. Han M, Partin AW, et al biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol, 2003;169:517-523
18. Burnett AL: Erectile dysfunction following radical prostatectomy. JAMA 2005;293:2648-2653
19. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al: Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial. J Urol 1997;158:1408-1410.
20. Kundu SD, Roehl KA, Eggner SE, et al: Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 2004;172(part 1 of 2):2227-2231.
21. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN, et al: Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. J Urol 2001;166:1729-1733.

אוסטיאופורוזיס כתוצאה מטיפול בגלוקוקורטיקואידים

הטיפול בגלוקוקורטיקואידים במחלות שונות עלול לגרום לאוסטיאופורוזיס. בעת הטיפול במחלות אחרות ראוי לשים לב גם לאפשרויות שבהן הטיפול בגלוקוקורטיקואידים עלול להזיק לחולה בגזרה בריאותית אחרת

פרופ' צופיה איש-שלום

תופעות לוואי

ייצור קולגן מטיפוס I על ידי האוסטיאובלסטים. ג"ק מפחיתים את ייצור ה-mRNA של Osteocalcin, חלבון אופייני לאוסטיאובלסטים. הם מאיצים את המוות התאי (Apoptosis) של האוסטיאובלסטים והאוסטיאוציטים³.

השפעה על פירוק העצם – הגברת פירוק העצם מתרחשת במשך שישה עד 12 חודשים בתחילת הטיפול בג"ק וחולפת לאחר מכן. ג"ק מגבירים ביטוי של ה-RANKL ומפחיתים את הביטוי של ה-Osteoprotegerin, חלבונים המיוצרים על ידי האוסטיאובלסטים ומשמים כאמצעי תקשורת בינם לבין האוסטיאוקלסטים, ובכך בולמים את המוות התאי (Apoptosis) של האוסטיאוקלסטים⁴. חולים מסוימים, בעיקר אלה הסובלים מחוסר בריטמין D או מאי ספיקת כליות, יפתחו Secondary hyperparathyroidism שיגביר את שחלוף העצם (Bone turnover), אך אצל מרבית החולים מדובר בתופעה חולפת. בחולים המטופלים תקופה ארוכה בג"ק, שחלוף העצם הוא בדרך כלל איטי.

השפעה על מאזן הסידן – טיפול בג"ק מפחית את ספיגת הסידן במעי⁵. ג"ק מגבירים את הפרשת הסידן והפוספט בכליה על ידי השפעה ישירה על הכליה⁶. השפעות אלו עלולות לגרום להיפרפרתירואידים משני (Secondary hyperparathyroidism). ההשפעה על מאזן הסידן מתבטאת על ידי מחסור בריטמין D ופעילות הורמונים. **ריטמין D** – מחסור בריטמין D הוא תופעה שכיחה

מרבית הפעילות הביולוגית של הג"ק מתבצעת על ידי קשירה לקולטנים ספציפיים. ג"ק, חומר ליפילי, עובר דרך ממברנת התא ונקשר לקולטן המצוי בציטוזול. הקולטן עובר דימרזציה ונקשר ל-response GC שהוא מרכיב של דנ"א בנרעין התא. תהליך זה מבקר שיעתוק של גנים. פעולות ביולוגיות מסוימות של ג"ק מתווכות על ידי גורמים אחרים, כגון AP-1 (Activated protein 1) ו-NF-κB, ללא קשר להתחברות לקולטן של ג"ק. שונות גנטית בקולטנים לגלוקוקורטיקואידים מסבירה, כנראה, את השוני בתגובה לג"ק¹.

השפעת הג"ק על שחלוף העצם (Bone remodeling) – הג"ק משפיעים על העצם במספר מנגנונים הקשורים לתפקוד האוסטיאובלסטים, האוסטיאוקלסטים, ייצור IGFs (Insulin growth factors) בעצם, הורמוני מין והורמונים מווסתי סינן.

השפעה על תהליכי בניית העצם – לג"ק השפעה בולמת על תהליכי בניית העצם. הדבר הודגם במחקר היסטומורפומטרי². הם משפיעים ישירות על תאי השרשרת האוסטיאובלסטית, בולמים התרבות והתמיינות אוסטיאובלסטים והתבטאות הגן של קולגן מטיפוס I, שמהווה את המרכיב החלבוני העיקרי של העצם. כמו כן הם מבקרים את הייצור של Matrix metalloproteinases ובכך מאיצים את פירוק הקולגן. הג"ק פוגעים בייצור מקומי, קשירה לקולטנים וייצור של IGFs Binding proteins בעצם.

וקורטיקואידים (ג"ק) נמצאים בשימוש נרחב לטיפול במחלות דלקתיות, אוטואימוניות ובמצבים אחרים מסכני תפקוד או חיים. הטיפול גורם לשיפור תפקודי ניכר ואף להצלת חיים, אך יחד עם זאת נגרמת ירידה במסת העצם, שינוי במבנה המיקרוסטרוקטורלי שלה ועלייה ניכרת בסיכון להופעת שברים, בעיקר כתוצאה משימוש ממושך בג"ק. השימוש בג"ק הוא הסיבה השכיחה ביותר לאוסטיאופורוזיס משנית. טיפול בג"ק מגדיל סיכון להופעת שברים בכל אזורי השלד, אך במיוחד באזורים העשירים בעצם ספוגית (Trabecular), כגון חוליות עמוד השדרה והצלעות. ניתן למנוע איבוד עצם ואפילו הופעת שברים באמצעות טיפול תרופתי.

תמונה קלינית

קיימת שונות גדולה בתגובה לג"ק בין המטופלים. חולים רבים מפתחים תמונה קלינית של תסמונת קושינג' השמנה מרכזית, רזון גפיים, עור דק, נטייה מוגברת לדימומים תת עוריים (Easy bruising), חולשת שרירים קריביניים והיפרגליקמיה. לא הוכח קשר בין הופעת תסמינים אלה לפגיעה בעצם בקרב במטופלים. בכל מקרה קיימת שונות גדולה בתגובת העצם לטיפול זה. כ-50 אחוז מהמטופלים יפתחו אוסטיאופורוזיס כתוצאה מטיפול ממושך בג"ק.

מהמינון היומי והן מהמינון המצטבר, אך גם במינון נמוך יחסית של 7.5 mg Prednisone מ"ג/לממה נצפתה ירידה ממוצעת של 9.5 אחוזים בעצם טרבקולרית בחוליות ע"ש. הגורם השישי הוא משך הטיפול. טיפול קצר, בעיקר באנשים צעירים, יגרום לשינוי הפיך באיכות העצם בתום הטיפול ואילו בטיפול ממושך עלול להתרחש נזק בלתי הפיך עם סיכון מוגבר להופעת שברים. הגורם האחרון הוא המחלה היסודית שהצריכה טיפול בג"ק, כגון מחלות דרכי הנשימה, Rheumatoid arthritis או ריתוק למיטה, שמגבירים סיכון להופעת שברים.

אבחון

היעד העיקרי הוא הערכת סיכון להופעת שברים בחולה המטופל בג"ק.

בדיקת צפיפות עצם, BMD (Bone mineral density) – מומלץ לבצע בדיקת צפיפות עצם באמצעות מכשיר DXA בעמוד שדרה (ע"ש) ובצוואר הירך מיד עם תחילת הטיפול בג"ק, בחולים שעתידיים להמשיך בטיפול יותר משלושה חודשים. איבוד העצם מתרחש קודם כל באזורים עשירים בעצם ספוגית, כגון חוליות ע"ש. קיימות עדויות ששברים בחוליות עלולים להתרחש ברמות צפיפות עצם גבוהות מהנצפות באוסטיאופורוזיס לאחר המנופאזה. לכן, כדאי לשקול התערבות טיפולית בערכי T SCORE מעל (-2.5), בעיקר בנוכחות גורמי סיכון נוספים להופעת שברים. בקבוצה זו קיימת הגבט סיכון שברים בערכי T-SCORE של (-1.5) ומטה¹⁸⁻¹⁶. איבוד העצם מהיר במיוחד כ-12 עד 18 החודשים הראשונים לתחילת הטיפול עם ירידה מתונה יותר בהמשך. בשנה הראשונה, בטיפול במינון גבוה, קצב הירידה בצפיפות העצם בחוליות ע"ש נע בין חמישה לעשרה אחוזים. במידה שצפיפות העצם בתחילת הטיפול תקינה ומסתפקים בטיפול מונע בלבד בתוספי סידן וויטמין D, ניתן לחזור על בדיקת צפיפות העצם כעבור שנה, תוך הקפדה על ביצוע בדיקת השוואה איכותית ומדויקת מבחינה טכנית. בחולים המקבלים טיפול כרוני בביספוספונטים, לא צפויה תועלת רבה מביצוע מעקב אחרי צפיפות העצם, היות שבמרבית המקרים השינוי המצופה קרוב מאוד לשגיאת המדידה של המכשיר.

טיפול

בחולים המתחילים טיפול במינון גבוה של ג"ק, קיימים שני מצבים עיקריים בעת ההחלטה על טיפול: המצב הראשון הוא של חולים בעלי צפיפות עצם תקינה שעדיין לא התרחש אצלם איבוד עצם משמעותי ונמצאים בסיכון נמוך להופעת שברים. בחולים אלה נחוצה מניעה ראשונית. המצב השני הוא של חולים הנמצאים בסיכון גבוה להופעת שברים עקב צפיפות עצם יורודה, שברים אוסטיאופורוטיים בעבר וגורמי סיכון נוספים.

מתרחשת בעיקר בפמור הקרבני, בראש ההומרוס ובפמור הרחיקני. החולים מתלוננים על כאב באזור הפגוע. סיבת התופעה אינה ברורה אך היא יכולה להיות קשורה בתסחיפים שומניים (Fat emboli), בפגיעה חיצונית (Oxidation injury) ובמוות מואץ של האוסטיאוציטים. ג"ק מפחיתים את מספר האוסטיאובלסטים, הפרקורורים של האוסטיאוציטים, וכתוצאה מכך אין תחליף לאוסטיאוציטים שעוברים אפופטוזיס. הדבר עלול לגרום לשינוי במבנה העצם ולאוסטיאוקרוזיס^{15,14}.

אפידמיולוגיה

אוסטיאופורוזיס כתוצאה מטיפול בג"ק נמצאת במקום השלישי מבחינת שכיחות האוסטיאופורוזיס. מקדימות אותה אוסטיאופורוזיס לאחר המנופאזה ואוסטיאופורוזיס של הזיקנה. חסרים נתונים פרוספקטיביים על שכיחות הבעיה, אך על פי הערכות רטרוספקטיביות, 50 אחוז מהמטופלים בג"ק במשך תקופה ארוכה יסבלו משברים אוסטיאופורוטיים. במחקר רטרוספקטיבי גדול שבוצע על ידי Van Staa וחב' (Retrospective cohort study)¹⁶ הושוו נתונים של 244,236 חולים המטופלים בג"ק, שנאספו מחולים רשומים במרפאות ראשוניות באנגליה ל-244,235 חולים מקבוצת ביקורת, ללא חשיפה לג"ק. הגיל הממוצע היה 57 והסיבה השכיחה ביותר (40 אחוז) לטיפול בג"ק היו מחלות דרכי הנשימה. הסיכון היחסי (Relative risk) לשברים בחוליות בקרב מטופלים בג"ק היה 2.6, לשבר צוואר הירך - 1.6 ולכלל השברים, פרט לשברים בחוליות - 1.3. נצפה יחס ישיר בין הסיכון היחסי למינון יומי ולמינון מצטבר של הג"ק, אך גם מינון Prednisolone של 2.5 מ"ג/לממה הגדיל משמעותית את הסיכון בהשוואה לקבוצת ביקורת. הסיכון פחת והשתווה לזה של קבוצת הביקורת לאחר הפסקת הטיפול בג"ק. שכיחות השברים בחוליות במחקרי חתך (Cross sectional) מגיעה ל-28 אחוז. הארעות השברים בקבוצות הביקורת של מחקרים רנדומליים פרוספקטיביים לטיפול באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק נעה בין 13 ל-22 אחוז בשנה הראשונה לטיפול והיתה גבוהה במיוחד בקרב נשים פוסטמנופאזליות^{18,17}.

מבחינה קלינית, הסיכון להופעת שברים אוסטיאופורוטיים תוך טיפול בג"ק מושפע ממספר גורמים: הגורם הראשון, צפיפות העצם לפני הטיפול. הגורם השני, קצב איבוד העצם תוך כדי הטיפול. המנופאזה היא הגורם השלישי. איבוד עצם של עשרה אחוזים מהערך שלפני הטיפול יהיה כרוך בסיכון שברים גבוה יותר אצל אישה פוסטמנופאזלית מאשר אצל אישה בגיל הפוריות. הגורם הרביעי הוא הגיל. הזדקנות מהווה גורם נוסף להגברת סיכון לשברים, שמתווסף לסיכון הנובע מטיפול בג"ק. גורם חמישי הוא מינון הג"ק - הסיכון מושפע הן

בחולים מאושפזים ובחולים כרוניים. רמת 25(OH)D נבדקה במספר עבודות בחולים המטופלים בג"ק לעומת חולים הסובלים מאותה מחלה (אסטמה, מחלות מעי דלקתיות, מחלות פרקים וכדומה) שאינם מטופלים בג"ק. לא נמצא הבדל בין קבוצות החולים, אך יחד עם זאת רמת 25(OH)D היתה נמוכה מהמומלץ בקרב שתי הקבוצות⁷. ויטמין D משפיע על ספיגת הסידן והפוספט במעי, על מינרליזציה של העצם, על תפקוד שריר, על נטייה לנפילות, על ויסות מערכת החיסון, על ויסות לחץ הדם ועוד. לא בוצעו מחקרי התערבות במינרלים פרמקולוגיים של ויטמין D בחולים אלה.

בעבודות נוספות נבדקה השפעה של טיפול כרוני בג"ק על רמת 1,25(OH)₂D. דווח על הפחתה, עלייה או העדר שינוי ברמת מטבוליט זה^{9,8}. בינתיים, קיימות עדויות מועטות על השפעת השינויים במטבוליזם של ויטמין D על פתוגנזה של האוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק.

הורמון הפרתירואיד (PTH) – רמת ה-PTH עלולה לעלות זמנית בתחילת הטיפול בג"ק, כפי שהודגם על ידי Hahn וחב' בחולים המטופלים בג"ק. כמקביל הודגמו ירידה בספיגת הסידן במעי וירידה במסת עצם באמה¹⁰. במספר עבודות השוואתיות בין חולים, שסובלים מאותה מחלה, שמטופלים או אינם מטופלים בג"ק, נמצאה עלייה ברמת ה-PTH ו-Nephrogenous cAMP בחולים שטיפלו בג"ק אך לא הודגמו שינויים משמעותיים ברמת ה-PTH בפלזמה. במספר עבודות פרוספקטיביות שבהן נבדקה רמת PTH לאורך זמן במתנדבים בריאים שנטלו טיפול בג"ק במשך תקופות משתנות, עד שישה חודשים לכל היותר, לא הודגם שינוי משמעותי ברמת ה-PTH¹¹.

הורמוני מין – ג"ק מפחיתים הפרשה של גונדורופינים מההיפופיזה. הם גורמים להפחתת הפרשה של LH בתגובה ל-GnRH בנשים ובגברים, בולמים את פעילות ה-FSH ומפחיתים את ייצור הסטרואידים הגונדליים: רמות Estradiol, Dehydroepiandrosterone sulfate ו-Progesterone נמוכות בנשים המטופלות בג"ק¹² ורמת Testosterone נמוכה בגברים¹³. הדבר פוגע בעקיפין בבניית העצם.

שינוי במבנה המיקרוסטרוקטורלי של העצם – ג"ק גורמים לפגיעה במבנה המיקרוסטרוקטורלי של העצם כתוצאה מירידה במספר מחזורי שחלף העצם ומירידה בבניית העצם בכל אחד מהמחזורים. הדבר גורם לירידה בעובי קוריות העצם (Trabeculi), לעלייה בחיור העצם ולאובדן רצף בין הקוריות (Trabecular connectivity). השינוי במבנה המיקרוסטרוקטורלי חשוב לפחות כמו הירידה במסת העצם בהגברת הסיכון להופעת שברים.

אוסטיאונקרוזיס (Osteonecrosis) – אוסטיאונקרוזיס, המכונה גם Avascular necrosis, הוא סיכון חמור של הטיפול בג"ק. התופעה

טיפול תרופתי

טיפול הורמונלי – אמנם מבחינה פתופיזיולוגית קיימות עדויות לגבי מעורבות חסר בהורמוני המין בפגיעה במסת העצם בחולים המטופלים בג"ק. קיימות עדויות בודדות לגבי יעילות הטיפול ההורמונלי בנשים ובגברים בשמירה על מסת עצם^{22,23}, לכן טיפול זה אינו יכול להוות טיפול בחירה באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק, אך נשים שנטלות טיפול זה, בגלל מנופאוזה סימפטומטית, יכולות להישאר במעקב קליני ודנסטומטרי וייתכן שלא יזדקקו לטיפול תרופתי נוסף למניעת אוסטיאופורוזיס.

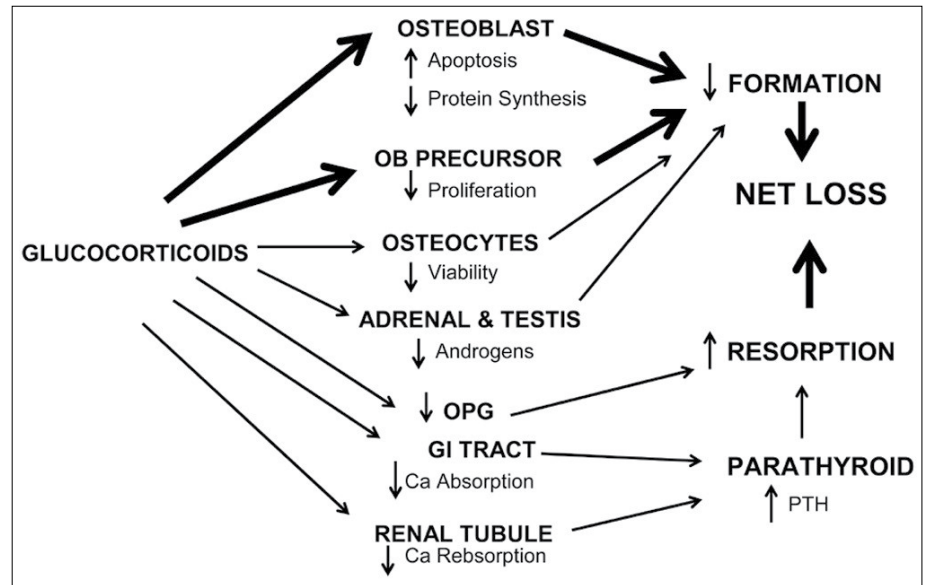
טיפול ב-Calcitonin – טיפול זה הוכח כמשפר צפיפות עצם באמה בחולים הסובלים ממחלת ריאות חסימתית כרונית אשר מטופלים בג"ק, מפחית איבוד עצם בחולי sarcoidosis ומעלה צפיפות עצם ע"ש בחולי אסתמה. קלציטונין נבדק במחקרים פרוספקטיביים למניעה ראשונית של אוסטיאופורוזיס. בחולים שהחלו טיפול בג"ק נצפתה מגמה ליתרון של הוספת טיפול זה על פני טיפול בתוספי ויטמין D בלבד, אך ההבדל לא הגיע למשמעות סטטיסטית²³.

טיפול בביספוספונטים – טיפול בתכשירים בולמי פירוק עצם המשתייכים למשפחת הביספוספונטים הוכח כיעיל בשורה של מחקרים קליניים לטיפול באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק. למרות שהשפעת הג"ק על בלימת בניית עצם נראית כמשמעותית יותר מאשר השפעתם על האצת הפירוק, בגרימת האוסטיאופורוזיס, תכשירים מונעי פירוק, שמפחיתים את קצב שחלוק העצם, משמרים את המבנה המקרוסטרוקטורלי של העצם ומפחיתים את האפופטוזיס שנגרם על ידי הג"ק.

כל התכשירים ממשפחה זו נבדקו במחקרים פרוספקטיביים בחולים המטופלים בג"ק ונמצאו יעילים במניעת איבוד עצם. גודל המדגם במרבית המחקרים לא הספיק להוכחה גורפת להפחתת שברים תחת טיפול זה, אך במספר עבודות הוכחה יעילות בהשגת יעד חשוב זה, שהוא היעדר העיקרי בטיפול באוסטיאופורוזיס.

טיפול ב-Fosalan (Fosalan) Alendronate – בוצע ניתוח תוצאות של שני מחקרים קליניים בהשתתפות 477 חולים. במחקרים אלה הושווה טיפול ב-Fosalan במתן יומי של 10 מ"ג בתוספת סידן וויטמין D למתן יומי של תוסף סידן וויטמין D בלבד (800 מ"ג/יום ו-500-250 יחב"ל/יום בהתאמה) במשך 12 חודשים²⁴. החולים חולקו לקבוצות לפי משך הטיפול בג"ק. בחולים שהחלו בטיפול בג"ק עד ארבעה חודשים לפני ההכללה למחקר, נצפתה עלייה בצפיפות העצם בחוליות ע"ש בשלושה אחוזים בממוצע בקבוצת הטיפול ב-Fosalan, לעומת ירידה באחוז בקבוצת הביקורת. לעומת זאת, בקבוצת החולים שטופלו בג"ק במשך שנה ויותר לפני הכניסה למחקר, נצפתה עלייה ב-2.8 אחוזים

Fig 1. Mechanisms of GC Induced Bone Loss



ראשוני או היפרקצמיה של ממאירות. ויטמין D מעורב בתהליכים רבים בגוף, כגון תפקוד, שריר, תפקוד מערכת חיסון, הפחתת היארעות של מחלות אוטואימוניות, תגובתיות לאינסולין, בריאות החניכיים והעצם האלבאולרית, הפחתת סיכון סרטן הערמונית, סרטן השד והמעי הגס, כך שגורמול רמת ויטמין D יכול להועיל בשיפור מספר בעיות בריאות ולא רק בשמירה על מסת העצם.

בשנה האחרונה קיימים בארץ מספר תכשירים המכילים ויטמין D ללא ויטמין A, שהוצא לאחרונה מהתכשירים לתיוקות. קיימים כדורים המכילים 400 יחב"ל ויטמין D3 (Cholecalciferol) לכדור. קיים ויטמין D בתמיסה מימית המכיל 200 יחב"ל לטיפה – ניתן לטפטף את הטיפות על פרוסת לחם ולאכול את הלחם הספוג בויטמין D. בחולים שסבלו מחסר, ניתן לחזור על בדיקת רמת 25(OH)D לאחר שלושה חודשי טיפול רציף ולוודא שהושגה רמת היעד. ברוב המקרים ניתן להמשיך במינון הטיפול שקיבל החולה ללא שינוי כדי להבטיח שמירה על רמת היעד. היות שהרמה הטוקסית של ויטמין D3 (Cholecalciferol) גבוהה מאוד, הסיכון להרעלת ויטמין D זניח. לפי ממצאים של מספר עבודות פרוספקטיביות^{19,20}, מתן תוספי סידן וויטמין D הפחית את איבוד העצם.

מתן מטבולית פעיל של ויטמין D, D3 alfa, 1α,25(OH)₂D₃ (Alfacalcidol) או calcitriol – השימוש במטבולית זה נבדק במספר מחקרים בעלי תוצאות משתנות^{22,21}. בחלקם הודגם איבוד עצם מתון יותר תחת טיפול זה, אך יחד עם זאת נצפתה שכיחות גבוהה יותר של היפרקלצמיה בין 6.7 ל-25 אחוז, כך שהיום אין הצדקה להשתמש בתכשיר זה בטיפול באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק.

חולים אלה זקוקים לטיפול תרופתי מוכח למניעת שברים (מניעה שניונית).

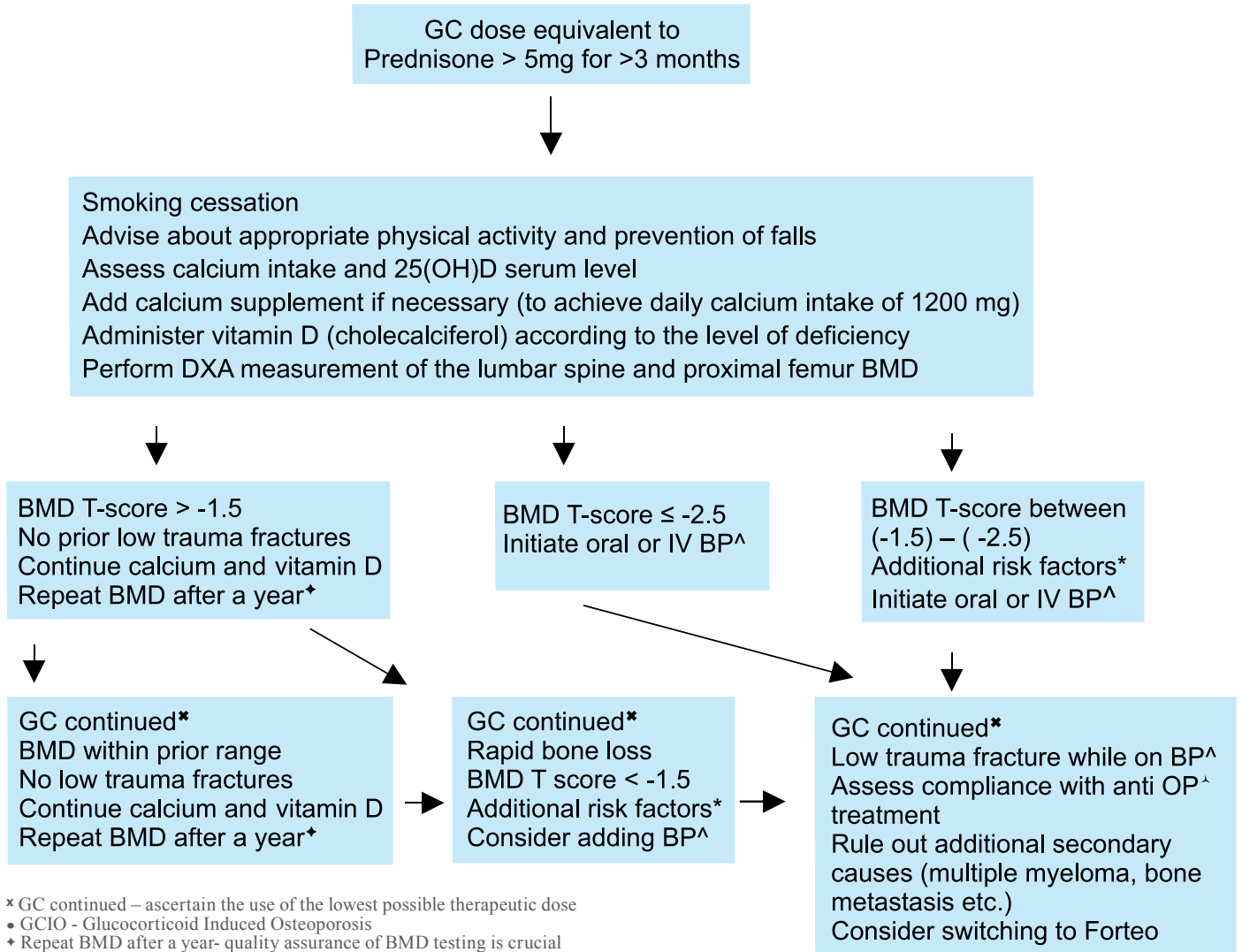
נוניעה ראשונית

בתחום זה יש חמישה קווי טיפול. ראשית, מומלץ להשתמש במינון ג"ק נמוך ככל האפשר. מומלץ לברר האם החולה נמצא בקשר קבוע ורציף עם הרופא שהחל את הטיפול בג"ק. לעתים, חולים אינם מתמידים בביקורים סדירים במרפאה המקצועית וממשיכים במינון ג"ק גבוה, למרות שניתן היה להפחיתו. הדבר השני הוא שינוי באורחות חיים שעיקר הפסקת עישון, הקפדה על תזונה מאוזנת שמכילה כמות מספקת של סידן והקפדה על פעילות גופנית סדירה, בהתאמה אישית, תוך התחשבות במגבלות תפקודיות. לשם כך מומלץ להתייעץ עם פיזיותרפיסט במידת הצורך. מטרת הטיפול היא מניעת איבוד מסת שריר ומניעת נפילות.

תוסף סידן – לחולים שצורכים כמות בלתי מספקת של סידן בתזונה, מומלץ לתת תוסף סידן כדי להבטיח צריכה יומית של כ-1,200 מ"ג סידן ליממה, ממזון ותוסף גם יחד.

ויטמין D – דרך נוספת היא מתן תוסף ויטמין D, בכמות שתבטיח הגעה לרמת יעד של 25(OH)D, שהיא מעל 32 נ"ג/מ"ל או מעל 80 נמול/ל. חולים הסובלים ממחלות קשות או כרוניות, אשר אינם נחשפים לשמש עקב מצבם הבריאותי, או בגלל שימוש בתרופות שמהוות התווית נגד לחשיפה לשמש, זקוקים למתן תוסף. במצבי חסר של ויטמין D, מומלץ מתן 100 יחב"ל על כל נ"ג/מ"ל או על כל 2.5 נמול/ל של חסר. לדוגמה, אם לחולה רמת 25(OH)D בסדרם של 15 נ"ג/מ"ל, עליו לקבל 1,700 יחב"ל של ויטמין D. מינון זה בטוח בתנאי שהחולה אינו סובל מהפרעה במשק הסידן כגון היפרפארתירואידיות

Fig 2. Algorithm for Diagnosis and Treatment of GCIO



* GC continued – ascertain the use of the lowest possible therapeutic dose
 • GCIO - Glucocorticoid Induced Osteoporosis
 * Repeat BMD after a year- quality assurance of BMD testing is crucial
 ^ OP - osteoporosis
 ^ BP - bisphosphonates

*Additional Risk Factors:
 • postmenopausal woman
 • man aged > 50 years
 • low body weight
 • prior low trauma fracture
 • high dose GC >10 mg/day prednisone
 • underlying disease associated with rapid bone loss e.g. rheumatoid arthritis.
 • immobilization due to underlying disease.
 • family history of osteoporosis

המטופלים לעתים קרובות במספר תכשירים באופן קבוע. חלק מהחולים סובל מצרבת ומכאבים באיגסטרום תוך טיפול בג'ק, כך שמתן תכשיר תוך ורידי אחת לשנה יכול להיות פתרון נוח לחולים שאינם מתאימים או אינם מסוגלים להתמיד בנטילת ביספוספונטים במתן פומי.

במחקר רנדומלי, כפול סמיות (Double dummy, Double blind), בהשתתפות 568 נשים (373 נשים פוסטמנפאוזליות ו-195 פרמנפאוזליות) ו-265

השוואה בין מתן תוסף סידן במינון 500 מ"ג/יום למתן Risedronate 5 מ"ג/יום. לאחר שנה נצפה שינוי של 2.8 אחוזים ו-0.6 אחוזים בצפיפות העצם בחוליות ע"ש, בהתאמה (p=0.072).^{26,25} השברים נצפו בנשים פוסטמנפאוזליות ובגברים, אך לא בנשים בגיל הפוריות.

טיפול ב-Zoledronate (Aclasta) - הטיפול ב-Aclasta ניתן אחת לשנה בהזלפה לווריד במשך 20 דקות. אופן מתן זה מקל על חולים כרוניים

לעומת עלייה ב-0.2 אחוז בקבוצת הביקורת. נתון זה מעיד שמתן תוסף סידן וויטמין D יכול למנוע איבוד עצם בחולים הנטלים טיפול כרוני ממושך במינון נמוך של ג'ק. Posthoc analysis- נצפתה היארועות נמוכה יותר של שברים בחוליות בנשים פוסטמנפאוזליות שטופלו ב-Fosalan (ארבעה אחוזים בקבוצת הטיפול לעומת 13 אחוז בקבוצת הביקורת).

טיפול ב-Risedronate, Actonel - במחקר פרוספקטיבי, בהשתתפות 224 חולים, בוצעה

יש להקדים במתן טיפול אנטיסרופטיבי, בעיקר בנוכחות גורמי סיכון נוספים. טיפול בתוספי סידן וויטמין D ניתן להציע כמניעה ראשונית לכל החולים המטופלים בג"ק. מתן סידן ללא תוספת ויטמין לא הוכח כיעיל במניעת איבוד העצם בעת הטיפול בג"ק. מתן ביספוספונטים פומיים או במתן תוך ורידי הוא קו ראשון בטיפול בחולי אוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק. יש לשקול טיפול ב-Forteo בחולים שסבלו משרירים תוך טיפול בביספוספונטים. בעת קבלת החלטה טיפולית, יש לשקול את מכלול גורמי הסיכון להופעת שברים אצל החולה.

אומני הידע הצבור בטיפול באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק נובע ממחקרים שנמשכו שנה עד שנתיים, אך נראה שכדאי להמשיך בטיפול כל עוד שהחולה מטופל בג"ק. לא ניתן להציע המלצות גורפות לכלל החולים ויש צורך בהפעלת שיקול דעת לגבי כל מקרה לגופו.

פרופ' צופיה איש-שלום, מנהלת היחידה למטבוליזם העצם והמינרלים, הקריה הרפואית רמב"ם, פקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון

העצם כתוצאה מטיפול ממושך בג"ק חולים עם צפיפות עצם נמוכה, $\text{Score} \leq -2.5T$, או חולים בעלי שבר דחיסה אחד לפחות בחוליות ע"ש. לאחר 18 חודשי טיפול נצפתה עליה משמעותית בצפיפות העצם בחוליות ע"ש ובצוואר הירך בקרב החולים שטיפלו ב-Forteo, והפחתה משמעותית בשברים בחוליות ע"ש: בקרב המטופלים ב-Forteo נצפו 171/1 (0.6 אחוזים) שברים לעומת 165/10 (6.1 אחוזים) בקרב המטופלים ב-Alendronate $p=0.004$. המחקר הוארך למשך 18 חודשים נוספים. מרבית השברים התרחשו בקרב נשים פוסטמנופואליות. לא נצפה הבדל בהיראות שברי גפיים.

לפי האמור מעלה, הטיפול ב-Forteo מיועד לחולים המטופלים באופן כרוני בג"ק, בעלי סיכון גבוה במיוחד להופעת שברים.

לסיכום, המלצות לאבחון וטיפול באוסטיאופורוזיס כתוצאה מג"ק מופיעות בתרשים מס' 2. לפי מחקרים מבוקרים נראה ששנים פוסטמנופואליות נמצאות בסיכון גבוה במיוחד להופעת שברים אוסטיאופורוטיים בטיפול כרוני בג"ק. בחולות אלו

גברים, בוצעה השוואה בין Actonel במתן פומי יומי לבין Aclasta במתן תוך ורידי אחת לשנה, במשך שנת טיפול אחת. ל-Aclasta היתה השפעה יותר משמעותית על מסת עצם מאשר ל-Actonel, $p=0.001$. מספר השברים בקרב משתתפי המחקר היה מועט ביותר (שימו לב ששתי הקבוצות קיבלו טיפול פעיל), כך שלא ניתן היה לבצע השוואה לגבי מדרד זה. העדפת אופן הטיפול נבדקה באמצעות שאלון בקרב כלל המשתתפים: 83.8 אחוז העדיפו את הטיפול התוך ורידי, 10.1 אחוזים העדיפו את הטיפול הפומי ול-6.1 אחוזים לא היתה כל העדפה.

טיפול PTH-1-34 Recombinant יכול להגדיל את מספר האוסטיאובלסטים על ידי עידוד היווצרותם מפרוקורסורים ועל ידי הפחתת אפופטוזיס, ובכך לעודד את בניית העצם.

לאחרונה בוצע מחקר השוואתי בין טיפול ב-Alendronate לטיפול ב-Forteo ב-428 חולים המטופלים בג"ק במשך שנה ויותר²⁸. במחקר השתתפו חולים בעלי פגיעה משמעותית באיכות

.....{השיטה ביבולוגית}.....

1. Van Rossum EF, Lamberts SW 2004 Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Rec Prog Horm Res* 59: 333-357.
2. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ 2001 Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 16: 97-103.
3. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AF, Manolagas SC 1998 Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 102: 272-282.
4. Hofbauer L, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S 1999 Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 140: 4382-89.
5. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, DeLuca HF, Riggs BL 1977 Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism: Role of 25-hydroxyvitamin D and glucocorticoid dose. *J Clin Invest* 60: 253-259.
6. Reid IR, Ibbertson HK 1987 Evidence of decreased tubular resorption of calcium in glucocorticoid treated asthmatics. *Horm Res* 27: 200-204.
7. Slovick DM, Neer RM, Ohman JL, Lowell FC, Clark MB, Segre GV, Potts JT 1980 Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in glucocorticoid-treated patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 12: 243-248.
8. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Reagan S 1978 Reduction of serum-1, 25-dihydroxyvitamin-D3 in children receiving glucocorticoids. *Lancet* 2: 1123-1125.
9. Chesney RW, Hamstra A, Rose P, DeLuca HF 1984 Vitamin D and parathyroid hormone status in children with the nephrotic syndrome and chronic mild glomerulonephritis. *Int J Pediatr Neph* 5: 1-4.
10. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT 1981 Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocr Metab* 52: 111-115.
11. Rubin MR, Bilzkeian JP 2002 The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis—a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4033-4041
12. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA 1988 Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 973-978.
13. Reid IR, France JT, Pybus J, Ibbertson HK 1985 Low plasma testosterone levels in glucocorticoid treated male patients. *BMJ* 291: 574.
14. Mankin HJ 1992 Nontraumatic osteonecrosis of bone. *N Engl J Med* 326: 1473-1478.
15. Ichiseki T, Kaneuji A, Katsuda S, Ueda Y, Sugimori T, Matsumoto T 2005 DNA

- oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. *Rheumatology* 44: 456-460.
16. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C 2000 Use of oral glucocorticoids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993-1000.
17. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C 2003 Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48: 3224-3229
18. Naganathan V, Jones G, Nash P, Nicholson GC, Eisman JA, Sambrook PN 2000 Vertebral Fracture risk with long term glucocorticoids: Prevalence, relationship to age, bone density and glucocorticoid use. *Arch Int Med* 160: 2917-22.
19. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM 1996 Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 125: 961-968.
20. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH 1979 Altered mineral metabolism in glucocorticoid induced osteopenia: Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64: 655-665.
21. Reginster JY, Kuntz D, Verdicht W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, Nielsen K 1999 Prophylactic use of alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 9: 75-81
22. Sambrook PN, Birmingham J, Kelly PJ, Kemper S, Pocock NA, Eisman JA 1993 Prevention of corticosteroid osteoporosis; a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 328: 1747-1752.
23. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD 1994 The effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 37: 1499-1505. [CrossRef] [Medline]
24. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG 1992 Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 9: 1063-1069
25. Saag K, Emkey R, Schnitzler TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG 1998 Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339: 292-299.
26. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio R, Devogelaer JP 2000 Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis in men and women: A randomised trial. *J Bone Miner Res* 15: 1006-1013.
27. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boleing E, Emkey RD, Greenwald M, Zizic TM, Wallach S, Sewell KL, Lukert BP, Axelrod DW, Chines AA 1999 Risedronate therapy prevents glucocorticoid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 42: 2309-2318.
28. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. 2007 Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*; 357:2028-39.



השפעת התזונה על בריאות העצם במעגל החיים

על רכיבי התזונה המשתתפים בתהליך יצירת ומטבוליזם העצם

יוספה כחל, ד"ר פליציה שטרן

העצם בנויה מחומר אורגני ואנאורגני וקיים שחלוף תמידי של העצם, כלומר תהליך דינמי של בנייה ופירוק, הדורש אספקה תמידית של אנרגיה ורכיבי תזונה אחרים. למרות שהגורם הגנטי מהווה את התרומה הגדולה ביותר (עד 80 אחוז) לשיא מסת העצם המתקבלת עד לעשור השלישי לחיים, לתזונה חשיבות רבה בהשגת מסת עצם אופטימלית ושמירה על מצבה לכל אורך החיים.

בנוסף לגורמים תזונתיים, לגורמים לא-תזונתיים כגון אורח חיים יושבני ואי הפעלת עומס על העצם, מבנה גוף רזה, הורמונים (PTH, 25(OH)D) ושימוש בתרופות כגון סטרואידים, השפעה על בריאות העצם.

בסקירה זו נתאר את רכיבי התזונה המשתתפים בתהליך יצירת ומטבוליזם העצם תוך התמקדות על סידן וחלבון. פרט לסידן וויטמין D הידועים כקשורים במסת העצם גם לרכיבי תזונה אחרים³,

יש תפקיד אם בהרכב העצם או במטבוליזם העצם. רכיבי תזונה (מלבד סידן וחלבון) המשתתפים בתהליך יצירת ומטבוליזם העצם מפורטים בטבלה 1. מספר מחקרים אפידמיולוגיים וניסויים קליניים דיווחו שצריכה גבוהה יותר מההמלצות האמריקאיות (ה-DRI²), המקובלות בישראל, לגבי חלק מרכיבי התזונה (אבץ, נחושת, מנגן, ויטמין K וויטמין C), תורמת לצפיפות מסת העצם, מונעת איבוד עצם ושברים, מצמצמת פירוק עצם ו/או מגדילה ייצור עצם. מכאן כנראה, ההמלצות אינן אופטימליות לגבי בריאות העצם וייתכן שיש צורך לעדכן אותן.

לגבי רכיבי תזונה אחרים (ברזל, בורון, תיאמין, ריבופלאבין, ניאצין, ויטמינים B6 ו-B12 ופולאט) הידועים כקשורים במטבוליזם העצם, אין מספיק מידע על מנת לקבוע אם ההמלצות של ה-DRI² הן אופטימליות³.

סידן

החלק המינרלי (אנאורגני) של העצם מורכב מסידן, זרחן, מגנזיום ואבץ. סידן הוא המינרל השופע ביותר בגוף האדם, כ-1.5 אחוזים ממשקלו (1,000-1,200 גרם). כ-99 אחוז ממאגרי הסידן מאוחסנים בעצמות. ספיגת סידן נעה בין 30 ל-30 אחוז עם שינויים זמניים בגיל ההתבגרות ובהריון. מחסור בויטמין D פוגע בספיגת הסידן². המקורות העשירים ביותר בסידן הם מוצרי החלב (טבלאות 4, 5).

מזונות מעכבי ספיגת סידן - א. מזונות המכילים פיטאטים, כגון מוצרי חיטה מלאה, שיבולת שועל, שעורה ושיפון, קטניות, כמו סויה, שעועית יבשה, אפונה יבשה.

ב. מזונות המכילים אוקסאלטים, כגון תרד, עלי מנגרל, כרישה, פטרוזיליה, סובין חיטה, שקדים, תות שדה, שוקולד, תה.

זמינות הסידן מחלב גבוהה מזו שבמזונות שמקורם בצומח.

טבלה 1. רכיבי תזונה (מלבד סידן וחלבון) המשתתפים בתהליך יצירת ומטבוליזם העצם^{1,2,3}, כולל מקורות במזון

רכיב תזונה	תפקיד בתהליך יצירת/ מטבוליזם העצם	מקורות במזון
ויטמין A	דרוש בתהליך שחלוף העצם (remodeling), לאוסטאובלסטים ולאוסטאוקלסטים רצפטורים בגרעין התא לחומצה רטינואית. הן צריכה גבוהה והן צריכה נמוכה של ויטמין A קשורות בצפיפות מסת עצם נמוכה יותר.	כבד, כליות, שמן כבד דגים, שמנת, חמאה וחלמון ביצה; מהצומח (בטא קרוטן): רוב המזונות שצבעם כתום וירוק כהה, כגון גזר, בטטה, דלעת, משמש, תפוח, מלון, תרד, ברוקולי, כרוב.
ויטמין D	המטבוליט הפעיל של ויטמין D, $1,25(OH)_2\text{vitamin D}_3$ (calcitriol), מסייע בספיגת סידן במעי על ידי זירוז הסינתזה של calbindin (Ca binding protein). ויטמין D מעורב בשחלוף העצם ומחסור בו עלול לגרום לרככת בילדים ולאוסטאומלציה במבוגרים.	כבד, דגים שמנים ושמן דגים, חלב ומוצריו מועשרים (פירוס תכולה כמותית)
ויטמין K	לויטמין K תפקיד במטבוליזם העצם. הוא קופקטור של גמא קרבוקסילאז, אנזים הדרוש לגמא קרבוקסילציה של שארי חומצה גלוטמית בחלבונים, כולל אוסטאוקלצין, החלבון הלא קולגני העיקרי בעצם. כמו כן, החומצה הגלוטמית שעברה קרבוקסילציה, מושכת אליה את יוני הסידן ובצורה זו מגבירה את קליטת הסידן בהידרוקסיאפטיט. מחסור בויטמין K מגדיל את כמות האוסטאוקלצין שלא עבר קרבוקסילציה, שהוא בעל תפקוד לקוי, ונמצא בחולים אוסטיאופורטיים. במחקרי אוכלוסיה נמצא כי מחסור בויטמין K קשור בצפיפות מסת עצם קטנה יותר.	ירקות עליים ירוקים (כגון תרד, מנגולד, כרוב, ברוקולי, כבד, כמו כן, מיוצר על ידי חיידקי המעי.
ויטמינים מקבוצת B	למרות שלתיאמין (B1), ריבופלאבין (B2) וניאצין (B3) אין קשר ישיר למטבוליזם העצם, יש להם חשיבות לא ישירה בגלל תפקידם במטבוליזם האנרגיה. ויטמין B6 הוא קופקטור חיוני באנזים אורניטין קרבוקסילאז המעורב בריכוזי NADPH באוסטאובלסטים. NADPH דרוש במעגל ויטמין K, ולכן ייתכן שויטמין B6 מווסת פעילות ויטמין K במטבוליזם העצם. אנשים עם שברים צורכים באופן מובהק פחות ויטמין B6. פולאט משמש קואנזים במעבר של יחידות פחמן אחד בריאקציות קריטיות לחומצות גרעין וחומצות אמינו. נמצא כי פולאט קשור באופן מובהק ב-BMC של הרדיוס. ויטמין B12 חשוב לתפקוד האוסטאובלסטים, בשמשו קופקטור בחלבונים חשובים הקשורים באוסטאובלסטים, כגון אלקליין פוספטאז ואוסטאוקלצין. ויטמין B12 מעורב גם במטבוליזם הברזל המעורב בייצור העצם. מחסור בויטמין B12 דיכא במבחנה פעילות האוסטאובלסטים.	תיאמין: גרעיני חמניות, דגניים מלאים וכן מועשרים, אורז מלא, שעועית לבנה יבשה, אפונה, בוטנים, שמרי בירה, איברים פנימיים, כנון כבד, כליות ולב; ריבופלאבין: גרעיני תבואה, קמח מחיטה מלאה ומוצריה, קפה, פטריות ושמרים, חלב ומוצריה, איברים פנימיים, בשר (בקר, עוף ודגים) וביצים; ניאצין: בשר (בקר, עוף ודגים), לחם מחיטה מלאה, דגני בוקר, קטניות; ויטמין B6: קמח מחיטה מלאה ומוצריה, אורז מלא, שיבולת שועל, קטניות, בוטנים, תרד, ברוקולי, בננות, איברים פנימיים, עוף, דגים וביצים; פולאט: ירקות עליים ירוקים, מיצי פרי הדר, קטניות, דגני בוקר מועשרים, כבד; ויטמין B12: איברים פנימיים, בשר, דגים, חלב, גבינה וביצים.
ויטמין C	קופקטור בהידרוקסילציה של ליזין ופרולין ולכן נחוץ לצילוב סיבי קולגן בעצם. ויטמין C מדרז פעילות אלקליין פוספטאז, המהווה ביומרקר של ייצור אוסטאובלסטים. צריכה הגבוהה מהמומלץ ב-RDA של ויטמין C נמצאה כקשורה בצפיפות מסת עצם גדולה יותר.	פרי הדר, תות שדה, מלון, גויאבה, קיווי, פלפל אדום וירוק, ענבניה, כרוב, כרובית, ברוקולי, תפוח אדמה, כבד.
זרחן	כמותו בגרמים שנייה בגודלה לאחר סידן, בחלק המינרלי של העצם.	בשר, עוף דגים, ביצים, מוצרי חלב, אגוזים, קטניות, דגניים.
מגנזיום	שני שלישים מכמות המגנזיום בגוף (25 גרם) מצויה בעצם; משפיע באופן בלתי ישיר על מטבוליזם המינרלים בגוף בגלל תפקידו במטבוליזם ה-ATP (Adenosine Triphosphate).	קטניות, ירקות, אגוזים, זרעים, פירות, דגנים מלאים, דגים, מוצרי חלב, שוקולד.
אבץ	מצוי בחלק המינרלי של העצם כמו גם יש לו תפקיד בסינתזת הקולגן ובפעילות האוסטאובלסטים.	בשר, עוף, ביצים, קטניות, דגנים מלאים וחלב.
נחושת	משפיע על חוזק סיבי הקולגן.	קטניות, אגוזים, דגנים מלאים, כבד בקר, צדפות
פלואור	דרוש להתפתחות השלד. תורם לגיבוש העצם על ידי החלפת קבוצות ההידרוקסיל בהידרוקסיאפטיט. צריכה עודפת של פלואור מגבירה את הסיכון לשברי עצם.	מי ברז, מים מופלרים, אורז, פולי סויה, תרד, בצל וחסה.
רכיב תזונה	תפקיד בתהליך יצירת/מטבוליזם העצם	מקורות במזון
רכיב תזונה	תפקיד בתהליך יצירת/מטבוליזם העצם	מקורות במזון
ברזל	תפקיד בסינתזת הקולגן ושפעול ויטמין D.	איברים פנימיים, בשר בקר, הודו, עוף דגים, קטניות, ירקות עליים, אגוזים, טחינה גלמית, צימוקים ותאנים יבשות.
אשלגן	משפיע על מאזן סידן.	ירקות, פירות, קטניות וחלב.
בורון	תפקיד במניעת אובדן מסת העצם ודמינרליזציה עקב השתתפותו בסינתזת הורמוני מין.	פירות, ירקות, אגוזים, יין וביצים.
מנגן	משתתף בבייסינזה של מוקופוליסקרידים במטריקס העצם.	דגנים מלאים, אגוזים, ירקות עליים ותה.

טבלה 2. תכולת קפאין במזון/משקה

מזון/משקה	קפאין, מ"ג
קפה שחור, 1 ספל	320-102
קפה נמס, 1 ספל	173-27
תה רגיל, 1 ספל	120-40
קולה, 1 פחית (330 מ"ל)	90-58
שוקולד מריר, 30 גר'	20
שוקולד חלב, 30 גרם	6
נס קפה נטול קפאין	12-3

טבלה 3. המלצות DRI לצריכת סידן וויטמין D לפי גיל

Table 1: Recommended dietary reference intakes for calcium and vitamin D by age group and during pregnancy and lactation*

Age group, yr	Adequate intake of calcium, mg/d	Adequate intake of vitamin D, µg/d (IU/d)
9–18	1300	5 (200)
19–30	1000	5 (200)
31–50	1000	5 (200)
51–70	1200	10 (400)
> 70	1200	15 (600)
During pregnancy and lactation		
< 19	1300	5 (200)
19–50	1000	5 (200)

*Information from the Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.⁶

טבלה 4. מקורות סידן במוצרי חלב

מוצר	כמות	סידן, מ"ג
מוצר	מוצר	לא מועשר
גבינה צהובה 9 אחוזים	1 פרוסה	~250
גבינה צהובה 28 אחוז	1 פרוסה	200
גבינה לבנה 5 אחוזים, מועשרת	100 גרם	195
יוגורט 3 אחוזים	150 גרם	180
חלב 3 אחוזים	100 מ"ל	180
חלב 1 אחוז	100 מ"ל	180
חלב סויה 1 אחוז	100 מ"ל	150
טופו	100 גר'	205

ברמה של עד 400 מ"ג ליום, לא משפיעה על מאזן סידן ומטבוליזם העצם בתנאי שצריכת הסידן היא לפחות 800 מ"ג ליום. מומלץ לא לצרוך יותר מ-4.6 מג/ק"ג משקל גוף/יום (כשלושה ספלים של קפה נמס) במבוגרים ו-2.5 מג/ק"ג משקל גוף/יום³ (כפחית קולה) בילדים (תכולת קפאין במוזונות/משקאות נבחרים מובאת בטבלה 2).

השפעת קפאין על מאזן סידן – בשנים קודמות נחשב קפאין למעכב ספיגת סידן במעי ומגביר הפרשת סידן בשתן ולכן מהווה גורם סיכון לאיבוד עצם. נתונים ממחקרים עדכניים יותר מצביעים על כך שהפוטנציאל של קפאין להשפיע על מאזן סידן ומטבוליזם העצם תלוי בכמות הצריכה של קפאין וסידן. צריכת קפאין באוכלוסייה מבוגרת בריאה

בסיכון למחסור בסידן מצויים אנשים הצורכים דיאטות דלות קלוריות ובלתי מאוזנות, צמחונים, אנשים הסובלים ממחלות ספיגה (צליאק, קרון ומחלת המעי הרגזי [IBS]), אנשים הסובלים מ-lactase deficiency ואנשים הנוטלים תרופות המפחיתות ספיגת סידן (תרופות מסלקי חומצות מרה, כגון כולסטרמיין, סותרים חומצה, NSAID, אנטיביוטיקה בשימוש ארוך טווח). במקרים שבהם צריכת סידן בתזונה אינה ממלאת את ההמלצות או שיש בעיות ספיגה, יש לשקול מתן תוסף סידן בשילוב עם ויטמין D.

ויטמין D

הקצובה המומלצת¹⁰ מובאת בטבלה 3. לפי מחקרים אחרונים, ההמלצות לויטמין D כנראה אינן מספיקות¹¹, בעיקר בקשישים, ועומדים לשנותן. קשה לספק ויטמין D מהמזון כי הוא נמצא במוזונות מועטים בלבד. להלן פירוט תכולה של ויטמין D במספר מוזונות (טבלה 6).

לגבי דגים, קיים הבדל גדול בין תכולת הויטמין בדגים לבין תכולתו בדגים בריכות (בדגים יש פי ארבעה ויטמין D).

תכולת ויטמין D אינה משתנה לאחר בישול במיקרוגל או באפייה, אולם תכולתו קטנה כמעט פי שניים לאחר טיגון¹².

חלבון

החלבון מהווה רכיב תזונה חיוני לבניית העצם ולשימורה. קולגן מהווה את החלבון העיקרי (90 אחוז) במטריקס החלבוני (החלק האורגני) של העצם. החלבונים האחרים כוללים משפחה של חלבונים, בהם שארי החומצה הגלוטמית שעברו קרבוקסילציה (כגון: Osteocalcin sialoprotein, Osteonectin). ההשפעה האנבולית של החלבון על העצם מקורה באספקת חומצות אמינו ליצירת מטריקס העצם, כמו גם לייצור הורמון IGF-1, האחראי להתפתחות מסת העצם; השפעת החלבון הבלתי ישירה על העצם היא על ידי השפעתו על מסת השריר וכוח השריר^{3,4}. מחסור בחלבון פוגע בבריאות העצם בכל גיל⁴.

השפעת צריכת חלבון על מסת העצם שנויה במחלוקת. קיימת השערה שחלבון מן החי, המכיל שיעור גבוה של חומצות אמינו גפריתיות (בשר ודגים ולא חלב), גורם להפרשת סידן בשתן בגלל עומס מטבולי של חומציות, המביא לפירוק העצם ממינרלים¹³. השערה זו מבוססת על מה שחושבים שקורה בחמצת (Acidosis). בחמצת, כאשר הריאות והכליות אינן מצליחות להפריש מספיק CO₂ ו-H⁺, hydroxyapatite - Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, החלק המינרלי של העצם מהווה מאגר גדול של בסיס העומד לרשות התאים והוא מתפרק ומשחרר יוני OH⁻ לסתירת החומציות. מאזן חומצה-בסיס רמת החומציות (pH) בדם ובנוזלים החוץ תאיים חייב

טבלה 5. סידן במוצרי מזון

מוצר	כמות	סידן מ"ג
טרדינים	2 יחידות (25 גרם)	95
שעועית יבשה מבושלת	1 ספל	70
תאנה מיובשת	2 יחידות (30 גרם)	43
שקדים	10 יחידות (15 גרם)	41
כרוב טרי	1 כוס	32
ברוקולי	100 גרם	46
תפוח	1 בינוני	50
טחינה גלמית	1 כף	18
מי ברו	1,000 מ"ל	120
מים מבוקבקים	1,000 מ"ל	50

טבלה 6. תכולת ויטמין D במוצרים

מזון	כמות	*IU
חלב דל שומן מועשר בסידן	1 כוס (200 מ"ל)	52
סלמון	100 גרם	398
טרדינים משומרים בשמן, נטו	100 גרם	270
מקרל	100 גרם	241
טונה	100 גרם	176
חטיף אנרגיה	22 גר'	75
כבד בקר/עוף	100 גרם	49
חלמון ביצה	1	27
גבינת קוטג' מועשרת בסידן	100 גרם	40

* IU = 1 mg 40

מהווה גורם מגן על צפיפות העצם¹³. בכל מקרה, כאשר צריכת הסידן מספקת ($\geq 1,000\text{mg/d}$), צריכת חלבון גבוהה לא מזיקה למאוזן הסידן בעצם. בתקופת הגדילה ועד ההגעה לשיא צפיפות מסת העצם, יש להקפיד במיוחד על שילוב של צריכה מספקת של חלבון וסידן¹⁵.

בנשים קשישות, צריכת חלבון בכמות העולה על חציון הצריכה בקרב הנשים שהשתתפו במחקר¹⁶ קשורה בצפיפות מסת עצם גבוהה יותר. לכן, ההמלצות לצריכת חלבון בקשישות צריכות להיות גבוהות מ-1.0 גרם לק"ג ליום. צריכת סידן מתחת לחציון קשורה בצפיפות מסת עצם נמוכה יותר, רק כאשר צריכת החלבון מתחת לחציון. כמו כן, צריכת אנרגיה מתחת לחציון קשורה בצפיפות מסת עצם נמוכה יותר, בעיקר כאשר צריכת החלבון מתחת לחציון.

לסיכום, תזונה נכונה, מגוונת ומאוזנת הכוללת את רכיבי התזונה העיקריים (פחמימות, חלבונים ושומנים), מים, סיבים, ויטמינים ומינרלים בכמות המומלצת, דרושה הן לבניית עצם אופטימלית והן לשמירה על בריאותה. עדיף לקבל את רכיבי התזונה מהמזון, בהתאם למומלץ בפירמידת המזון. לאורך מעגל החיים, במקרים שבהם לא נצרכת תזונה נכונה ומאוזנת הכוללת את מגוון המזונות המספקים את כל רכיבי הקורט לבריאות העצם, מומלץ להשלים את הדרוש על ידי צריכת תוספי ויטמינים שאינם מכילים כמויות מופרזות של רכיבי תזונה. לאחר המנופאוזה חשוב הן ייעוץ רפואי, שבו ימליץ הרופא על תוסף סידן וויטמין D בגיבוי רכיבי תזונה אחרים, והן ייעוץ דיאטטי מקצועי לצריכת תזונה נכונה.

יוספה כחל, מרכזת תחום תזונה וגריאטריה, משרד הבריאות
ד"ר פליציה שטרן, הפקולטה לחקלאות, האוניברסיטה העברית, רחובות

מזונות Acidogenic, כלומר יוצרי חומציות (כשר ודגים - החלבון מורכב מחומצות אמינו גפריתיות, כגון ציסטאין ומתיונין) ורכיבי תזונה/מזונות Alkaligenic, כלומר סותרי חומציות (פירות וירקות, מכילים אשלגן ומגנזיום ובמידה מסוימת, חלב). מספר מחקרים מצאו שחלבון מהצומח

להיות קבוע בתחום מוגבל של 7.351-7.45⁴⁷. אולם, בהעדר נוק לכליה, מגיבה הכליה ביעילות לשינויים גדולים בצריכת רכיבי תזונה יוצרי חומצה ולכן אין צורך בגיוס של יונים סותרי חומצה מהעצם¹³. מזונות ורכיבי תזונה המקובלים כמשפיעים על מאוזן חומצה-בסיס בדם מתחלקים לרכיבי תזונה/

.....{רשימה ביבליוגרפית}.....

1. Atkinson SA, Ward WE. Clinical nutrition: 2. The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. Can Med Assoc J. 2001;165:1511-14.
2. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. Eur J Clin Nutr. 2003;57:554-65.
3. Palacios C. The role of nutrients in bone health from A to Z. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006;46:621-7.
4. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. J Am Coll Nutr. 2000;19:715-37.
5. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. Am J Clin Nutr. 2005;81(suppl):1232S-9S.
6. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning. Washington, DC: National Academy Press, 2003.
7. The Board of Trustees of The North American Menopause Society (NAMS). The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2006;13:862-77.
8. Keller JI. The consumer cost of calcium from food and supplements. JADA. 2002;102:1669-71.
9. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of

- caffeine on human health. Food Addit Contam. 2003;20:1-30.
10. Institute of Medicine, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
11. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr. 2007;85:649-50.
12. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Vitamin D Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Arch Biochem Biophys. 2007;460:213-7.
13. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. J Am Coll Nutr 2005;24(suppl):526S-36S.
14. Arnett TR. Extracellular pH regulates bone cell function. J Nutr 2008;138:415S-8S.
15. Vatanparast H, Bailey DA, Baxter-Jones ADG, Whiting SJ. The Effects of dietary protein on bone mineral mass in young adults may be modulated by adolescent calcium intake. J Nutr 2007;137:2674-9.
16. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini A. Bone and nutrition in elderly women: protein, energy, and calcium as main determinants of bone mineral density. Eur J Clin Nutr 2003;57:554-65.

עצם חזקה

חשיבות הפעילות הגופנית באוסטיאופורוזיס - מניעה וטיפול



ד"ר גל דובנוב-רז, ד"ר נעמה קונסטנטיני

עצם גם בנוכחות חוסר ויטמין D⁷. ממצאים תומכים לחשיבות הפעילות גופנית עולים ממחקרים בקרב רקדניות בלט⁸ (קונסטנטיני נ. ושות', טרם פורסם). נערות ונשים אלו ידועות כבעלת תזונה לקויה ביותר, חשיפה מועטה לשמש, רמות אסטרוגן נמוכות והפרעות מחזור, אך הן מבצעות פעילות גופנית בתדירות גבוהה, כולל קפיצות מרובות ואימונים מפרכים. מסת העצם של רקדניות היא גבוהה יותר מאשר של נשים מקבוצות ביקורת, דבר המחזק את עליונותה של פעילות גופנית בהגברת מסת עצם חרף אותם גורמים הפועלים לרעה.

לאור מחקרים תצפיתיים אלה בוצעו מחקרים התערבותיים בילדות ובנערות בגילאים שונים, בהם נמצא שוב ושוב כי ניתן בהחלט להגביר את צבירת העצם בגיל צעיר על ידי תוספת פעילות גופנית⁹⁻¹¹ ונראה כי יש בידינו כלי משמעותי להגברת בניית העצם.

האם השפעה זו נמשכת אל הגיל המבוגר? ימים יגידו, שכן יש צורך במחקרים פרוספקטיביים ארוכי טווח בנושא. בינתיים, ניתן להסתפק בעבודות פחות איכותיות אך מעודדות בהחלט. לדוגמה, מחקר שבו 78 נשים פוסטמנופאוזליות מילאו שאלון לגבי הרגלי פעילות גופנית שלהן לאורך החיים, ונערכה חלוקה של כמות הפעילות הממוצעת בתקופות הגילאים 12-18, 19-34, 35-49 < 50. צפיפות עצם בגיל המבוגר נמדדה על ידי DEXA ונמצא כי רק פעילות גופנית בגיל ההתבגרות, בגילאי 12-18, עמדה במתאם חיובי עם מסת העצם בתקופה הפוסטמנופאוזלית¹². מחקר אחר¹³ בחן את הקשר בין כמות הפעילות גופנית שעליה דיווחו נערות בגילאי 15-17 בשאלונים, למסת העצם המדודה בגיל 36, כלומר 20 שנה לאחר מכן. המסקנה הייתה כי הנערות הפעילות יותר זכו במסת עצם גבוהה יותר בגיל המבוגר. מכאן עולה כי פעילות גופנית בגיל הצעיר, כאמצעי להגברת שיא מסת העצם, יכולה להציג את יתרונותיה גם לאחר שנים רבות.

פעילות גופנית וחניעת אוסטיאופורוזיס ושברים

קרוב לוודאי כי המשמעות החשובה מכל של האוסטיאופורוזיס היא הגברת הסיכון לשברים מנפילה. ההערכה היא כי מעל לשליש מהקשישים נופלים לפחות אחת לשנה וכי עשרה אחוזים מהנפילות מסתיימות בפציעה משמעותית כגון שבר

פעילות גופנית ידועה כבעלת יתרונות בריאותיים רבים: בקרב הפעילים יותר יש שכיחות מופחתת של תמותה ותחלואה מכל הסיבות, מחלות לב וכלי דם, השמנת יתר, יתר לחץ דם, סוכרת, סרטן מסוגים רבים, אוסטיאופורוזיס, אלצהיימר, דיכאון ומחלות רבות נוספות. לפיכך, יצאו ארגונים ומדינות בהמלצה לכלל האוכלוסייה, בריאה או חולה, לבצע פעילות גופנית במשך 30 דקות לפחות, חמישה ימים בשבוע^{1,2}. כך הפכה הפעילות גופנית מהמלצה כללית למרשם של ממש.

אחד התחומים שבהם לפעילות גופנית יש חשיבות עליונה הוא בריאות העצם. פעילות גופנית מסוגלת להגביר את צבירת מסת העצם בגיל הצעיר, לשמר אותה בגיל הבגרות, ובגיל השלישי להפחית נפילות, אוסטיאופורוזיס וככל הנראה גם שברים. מכאן, כי ככל שלבי החיים ניתן להסתייע בכלי חשוב זה בשמירה על בריאות העצם וחוזקה.

פעילות גופנית ובניית טצם בגיל הצעיר

כידוע, בניית השלד וצבירת מסת העצם מתרחשות ברובם הגדול בשני העשורים הראשונים לחיים, כך שסביב גיל 22 הושגה כבר כ-99 אחוז מסת העצם שאמורה לשמש אותנו בהמשך³. בגילאי 30-40 מתחילה ירידה בצפיפות העצם של כמחצית האחוז מדי שנה, ובכך מוגבר הסיכון לאוסטיאופניה ולאוסטיאופורוזיס בשלבי החיים הבאים. קיימת הערכה כי כמחצית מהנשים בארצות הברית חיות עם אוסטיאופניה, מצב שמכפיל את הסיכון לשבר בעתיד⁴. לכן, בנייה טובה של עצם בגיל הצעיר צפויה להביא את שיא מסת העצם בגילאי ה-20 אל הערך המרבי אשר מוטבע בנו מבחינה גנטית. הגורמים הסביבתיים העיקריים אשר מוכרים כמשפיעים על מסת העצם בגיל הצעיר הם תזונה, אסטרוגן, חשיפה לשמש, פעילות גופנית ומשקל הגוף (לחיוב) ועישון ומחלות כרוניות (לשלילה).

בשנים האחרונות נמצא במספר מחקרים כי מכל הגורמים הסביבתיים, הפעילות גופנית מסתמנת כגורם החשוב ביותר לצבירת מסת העצם וחוזקה גם בהיבט האנטומי. בסדרת עבודות של ללוי ושותפיו, נמצא כי פעילות גופנית בגיל ההתבגרות מסייעת יותר בעליית צפיפות העצם ובהורדת האנטומי, מאשר צריכת הסידן^{5,6}. במחקר שנערך בישראל נמצא כי פעילות גופנית קשורה עם מסת

מה חדש... טיפולים

מרכז לטיפול במחלת HHT במרכז שניידר לרפואת ילדים

מרכז ייחודי וראשון בארץ לטיפול במחלה התורשתית HHT (אוסלר-וור-רנדו) החל לפעול לאחרונה במרכז שניידר לרפואת ילדים מקבוצת הכללית, בניהולו של ד"ר מאיר מי-זהב. המרכז פועל כחלק מיחידת הריאות במרכז שניידר, בראשות ד"ר חנה בלאו. המרכז הייחודי לטיפול במחלת HHT בשניידר הוא אחד מ-29 מרכזים בעולם המאגדים את הטיפול בחולי HHT.

HHT היא הפרעה גנטית אשר התסמין השכיח המאפיין אותה הוא דימומים חוזרים ונשנים באף והיא עלולה לגרום לכדי שבץ מוחי, דימומים ריאתיים ואי ספיקה נשימתית בילדים ובמבוגרים. ההפרעה שכיחה בכ-0.02 אחוז מהאוכלוסייה ומאופיינת בכלי דם מורחבים המקשרים ישירות בין העורקים והוורידים של איברים שונים בגוף: ריאות, מוח, מעיים ועוד. כיוון שהתסמינים עלולים להופיע באזורים ובאיברים שונים בגוף ובגלל היעדר מודעות למחלה ותסמיניה, המחלה לא תמיד מאובחנת. למרות שהמחלה קיימת כבר בגיל צעיר, לעתים התסמינים לא יופיעו עד גיל ההתבגרות או הגיל המבוגר.

אחת ממטרות הקמת ופיתוח המרכז היא להגביר את המודעות למחלת ה-HHT בקרב האוכלוסייה, על מנת למנוע את הסיבוכים הקשים שעלולים להיגרם ממנה. המרכז הוקם על ידי ד"ר מאיר מי-זהב, רופא בכיר ביחידת ריאות בשניידר, בשיתוף עם ד"ר אלחנן ברוקיימר, מנהל יחידת הצנתורים בשניידר ועם ד"ר איתן ניב, מנהל המרפאה לאף וסינוסים בבית החולים בילינסון ובסיועו של ד"ר רוברט וויט מאוניברסיטת ייל.

מספקת¹⁴. סוגי הפעילות שנבדקו הם פעילות איזוכית, אימוני התנגדות ואף הליכה. אמנם העלייה במסת העצם היא של אחוזים בודדים, אולם לעומת הירידה הרבה שנצפית בקבוצות הביקורת, נראה כי הנתונים מעודדים.

באחד המחקרים אשר פורסמו לאחרונה ניסו החוקרים להבין מהי עצימות ההליכה הדרושה כדי למנוע את הירידה במסת העצם בגיל המבוגר¹⁶. 77 נשים פוסטמנופאוזליות חולקו לשתי קבוצות הליכה למרחק של כחמישה קילומטרים, חמישה ימים בשבוע, למשך חצי שנה. קבוצה אחת הלכה בקצב איטי, כ-60 אחוז מהיכולת האירובית המירבית, וקבוצה שנייה הלכה בקצב מהיר השווה לכ-90 אחוז מהיכולת האירובית המרבית שהיא בפועל כמעט ההליכה המהירה ביותר האפשרית. צפיפות עצם הוערכה בתחילת המחקר ובסיומו. נמצא כי הליכה מאומצת הגבירה את צפיפות העצם יותר מאשר הליכה איטית. החוקרים אף חישוב את המרשם להליכה לשם בניית עצם בגיל המבוגר: כחמישה קילומטרים, ארבעה ימים בשבוע, בקצב מהיר משישה קמ"ש ובקצב לב מעל 80 אחוז מהמרכיב החזוי לגיל. לאור כך, ניתן לראות מדוע תוצאות המחקרים לעתים נמוכות מהצפוי, שכן העצימות הדרושה לשם בניית עצם היא גבוהה יחסית. צפי כי מחקרים ארוכי טווח שישמשו כמרשם שכזה יגלו בנייה רבה יותר של עצם מהמתואר בספרות.

דרך נוספת להגברת מסת העצם היא אימוני כוח. במחקר שבוצע לאחרונה מתוארת ההשפעה של אימוני משקולות, פעמיים בשבוע למשך שנה, על צפיפות העצם בקרב כ-70 נשים פוסטמנופאוזליות¹⁷. התרגילים שבוצעו היו סקווע (עלייה מעמידה עם כיפוף בברכיים לעמידה ישרה, כמו קימה מכיסא, עם משקולת מונחת על הכתפיים) ודדליפט (אחיזת משקולת בתלייה ועלייה ממצב כריעה לעמידה), הגורמים להפעלת עומס על כל עמוד השדרה והרגליים. בסיום המחקר נצפתה עלייה בת פחות מאחוז בצפיפות העצם בעמוד השדרה המתני, לעומת ירידה של 3.6 אחוזים בקבוצת הביקורת. באתרי צפיפות עצם אחרים שנבדקו, קבוצת הפעילות איבדה משמעותית פחות עצם לעומת קבוצת הביקורת.

ממחקרים כגון אלה ואחרים, ניתן לזהות בדיוק את המרשם להגברת צפיפות העצם בשיטות אימון שונות. גם כאן נראה כי יש השפעה תלוית מינון, וככל שהעומס רב יותר, כך בניית העצם תהיה גדולה יותר, כמובן עד סף מסוים. חשוב לדעת כי ההשפעה המיטיבה חולפת עם הפסקת האימונים ויורדת לרמה של קבוצת הביקורת, לכן יש להמשיך בביצוע הפעילות בעקביות. שוב נזכיר, כי למרות העלייה בצפיפות העצם הנצפית בעקבות פעילות גופנית, חשוב מאוד יהיה להוכיח כי הדבר מלווה גם בירידה בהיארעות השברים וסיבוכיהם.

או חבלת ראש. בארצות הברית מעריכים כי מדי שנה נגרמים יותר ממיליון וחצי שברים אוסטיאופורוטיים הגוררים הוצאה כספית של עד 17 מיליארד דולר. נתונים כגון אלה מזינים את החיפוש אחרי דרכים למניעת נפילות ושברים.

במספר מחקרים אפידמיולוגיים גדולים נמצא כי פעילות גופנית סדירה מפחיתה באופן משמעותי את הסיכון לשבר בצוואר עצם הירך - האתר הנחקר ביותר¹⁴. במטא-אנליזה זו מסכמים 13 מחקרים פרוספקטיביים תצפיתיים, שיחד עקבו אחרי כ-200 אלף נשים וכ-60 אלף גברים. נמצא כי בממוצע, פעילות גופנית בעצימות בינונית-מאומצת מפחיתה את הסיכון לשבר בכ-45 אחוז בגברים ובכ-38 אחוז בנשים. במחקרים בודדים בלבד נבדק הקשר בין פעילות גופנית לבין שברים בעמוד השדרה ובשורש כף היד, וסוכם כי יש צורך במידע נוסף בנושא.

אחד המחקרים הפרוספקטיביים הגדולים ביותר, מחקר בריאות האחות שנערך מטעם בית הספר לבריאות הציבור של אוניברסיטת הרווארד, מדגים גם את חשיבות ההליכה והעמידה בהפחתת הסיכון לשבר בצוואר עצם הירך¹⁵. במחקר זה נמצא כי ככל שעלה משך ההליכה, כך ירד הסיכון לשבר. נשים אשר התהלכו יותר מארבע שעות שבועיות (כחצי שעה ביום) הפחיתו את הסיכון לשבר בכ-40 אחוז לעומת נשים שלא הלכו. כל שעת הליכה שבועית הפחיתה את הסיכון לשבר בכשישה אחוזים. גם הקצב משפיע: נשים שהלכו בקצב מהיר הפחיתו את הסיכון לשבר ביותר מ-60 אחוז לעומת אלו שדיווחו על הליכה בקצב קל. נשים שעמדו על רגליהן מספר רב ביותר של שעות (שמונה ביממה) הפחיתו את הסיכון לשבר בכמעט 50 אחוז לעומת אלו שעמדו למשך מספר השעות הנמוך ביותר (פחות משעה וחצי ביממה).

ממחקרים אלה עולה כי פעילות גופנית מתונה - הליכה או אף עמידה - מפחיתה את הסיכון לשבר בצוואר עצם הירך. הקשר הוא תלוי מינון, וככל שעומדים יותר, הולכים יותר או הולכים בקצב גבוה יותר, כך גדלה ההגנה. חסרונם הגדול של מחקרים אלה הוא כמובן אופיים התצפיתי. טרם בוצעו מחקרים התערבותיים שמטרתם להפחית את שכיחות השברים על ידי פעילות גופנית. חישוב גודל המדגם ומשך ההתערבות מעיד כי מדובר במחקרי ענק עם אלפי משתתפים בכל זרוע, שיימשכו מספר שנים¹⁴. עד שיבוצעו מחקרים כגון אלה, נאלץ להסתפק במה שכן נבדק - השפעת פעילות גופנית על צפיפות העצם.

פעילות גופנית והגברת מסת העצם בגיל המבוגר

כאמור, הסיכון לשבר יורד ככל שמסת העצם היא גבוהה יותר. מספר מחקרים שבוצעו בשנתיים האחרונות מעידים כי אכן ניתן להגביר את מסת העצם גם בגיל מבוגר על ידי פעילות גופנית בכמות

מרשם פעילות גופנית לבריאות העצם

לאור חשיבות הפעילות הגופנית בצבירת העצם בגיל הצעיר והמבוגר ולאור העדויות התצפיתיות החוזרות על הקשר תלוי המינן שבין פעילות גופנית ומניעת שברים אוסטיאופורוטיים, פורסם נייר עמדה מטעם הקולג' האמריקאי לרפואת ספורט¹⁸ בנושא. מסמך זה מפרט את מרשם הפעילות גופנית המומלץ לשם בריאות העצם, אם כי המחקרים הערכניים ביותר אינם כלולים בו.

לילדים מומלץ לבצע פעילות הכוללת ריצות, קפיצות ואימוני התנגדות, בעצימות גבוהה (הכוונה אינה לדופק גבוה, אלא לעומסים הפועלים על העצם), שלוש פעמים בשבוע, למשך עשר עד 20 דקות מדי פעם. על מבוגרים לבצע פעילות אירובית נושאת משקל (הליכה, ריצה, טניס, טיפוס מדרגות), בעצימות גבוהה (שוכ, הכוונה לכוחות הפועלים על העצם), שלוש עד חמש פעמים בשבוע למשך 30-60 דקות ולשלב אימוני התנגדות פעמיים-שלוש בשבוע.

בנוסף, חשוב ביותר כי הפעילות תהיה מהנה וכי האדם יתמיד בה, גם אם אינה בדיוק עונה על כל מרכיבי המרשם. תמיד נוכח כי במקביל פועלים

שלל היתרונות הבריאותיים הנוספים של הפעילות גופנית.

לסיכום, פעילות גופנית היא כלי חשוב ביותר בבניית העצם בגיל צעיר, בשימורה לאורך שנות הבגרות ובצמצום דלדולה בגיל המבוגר. מספר מחקרים תצפיתיים גדולים מגלים שוב שוב כי פעילות גופנית קשורה עם הפחתה בסיכון לשברים בצוואר עצם הירך, אך טרם בוצעו מחקרים התערבותיים אשר יאשרו סופית את הקשר. פעילות גופנית בעצימות גבוהה יחסית יכולה אף לבנות עצם בגיל המבוגר, ומחקרים נוספים בנושא זה יוכלו לשפר את דיוק המרשם לפעילות גופנית לבריאות העצם. ידוע כי סוג הפעילות המומלץ הוא זה הכולל קפיצות, ריצה, הליכה מהירה או אימוני התנגדות, מספר פעמים בשבוע.

ד"ר ג' דובנוב-ג, המרכז לרפואת ספורט ופעילות גופנית "הדסה אופטימל", מרפאת ספורט ופעילות גופנית לילדים, מחלקת ילדים, בית החולים הדסה הר הצופים. ד"ר נעמה קונסטנטיני, מנהלת המרכז לרפואת ספורט ופעילות גופנית "הדסה אופטימל", המחלקה האורתופדית, מרכז רפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים

מה חדש... טיפולים

טיפול במפרצת אאורטה בטנית בצנתור ללא חתך

תיקון אנדווסקולרי של מפרצת אאורטה בטנית בשיטה מלעורית, ללא חתכים וחשיפה כיורנית של עורקי המפשעה, בוצע לראשונה בארץ במרכז הרפואי תל אביב על ידי צוות המחלקה לכירורגית כלי דם בראשותו של פרופ' יהודה וולף.

המדובר בביתוח זעיר פולשני, שבו מבוצע התיקון דרך כלי הדם בשיטה אנדווסקולרית, ללא פתיחת הבטן. בפעולה זו מחדירים את השתל הקריי סטנט-גרפט (שתל על גבי תומך) לעורקים דרך המפשעה, תחת שיקוף רנטגן, בדומה לצנתור ללא חתכים אלא באמצעות דקירה בלבד. התיקון בוצע בעזרת סטנט-גרפט חדש (Endurant), דק וגמיש יותר בהחדרה דרך העורקים ביחס לסטנט-גרפטים אחרים.

מפרצת אבי העורקים הבטנית (אנוריסמה) היא התרחבות של מקטע של אבי העורקים (אאורטה, כלי הדם הראשי היוצא מהלב) באזור הבטן. התרחבות זו נובעת מהיחלשות הדרגתית של דופן העורק והתנפחותו (כעין בלוף), מקוטר רוחבי נורמלי של כשני ס"מ, לקוטר של ארבעה או חמישה ס"מ ויותר, עד למצב של קרע ופריצה.

קרע של מפרצת כזו כרוך בדימום פנימי מסיבי, העלול להביא לתמותה במרבית המקרים (90 אחוז). מפרצת אאורטה עלולה להופיע ביותר משלושה אחוזים מהאנשים מעל גיל 60. בארצות הברית מהווה המחלה את סיבת המוות ביותר מ-15 אלף איש בשנה.

ההתרחבות ההדרגתית של האאורטה גורמת למפרצת בטנית שהיא בדרך כלל "שקטה" ונטולת סימנים מוקדמים כלשהם. קרע של המפרצת המלווה בדימום חריף מהווה לעתים את הסימן הראשון לקיומה ועלול במקרים רבים להסתיים במוות.

עד לפני כעשר שנים היה הטיפול היחיד ניתוח בטני גדול שכלל החלפה של האאורטה הבטנית באמצעות שתל זהו ניתוח מורכב, אולם הוא יעיל בתיקון המפרצת ובמניעת הפריצה בהמשך. לדברי פרופ' יהודה וולף, מנהל המחלקה לכירורגית כלי דם במרכז הרפואי תל אביב, הטיפול החדש יעיל באותה מידה, אולם ההתאוששות ממנו למטופל מהירה, הוא מתאים ל-60 אחוז מהמקרים ומאפשר טיפול גם בחולים שמצבם מוגדר מורכב וקשה.

קונסטנטיני ג, דובנוב-ג, ניס ש. פעילות גופנית: מתוך הנחיות קליניות: המלצות כח המשימה הישראלי בנושא קידום בריאות ורפואה. מונעת. ההסתדרות הרפואית לישראל. 2008. עמודים 77-71.

1. משרד הבריאות, חוזר המנהל הכללי מספר 20/05. פעילות גופנית - מרשם לבריאות.

2. Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, Zhao J, McCabe GP, Lyle RM, Peacock M, Slemenda C, Johnston CC, Weaver CM. Peak bone mass in young women. J Bone Miner Res 1995;10:711-5.

3. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001;286:2815-22.

4. Lloyd T, Chinchilli VM, Johnson-Rollins N, Kieselhorst K, Eggli DF, Marcus R. Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but not teenage calcium intake. Pediatrics 2000;106:40-4.

5. Lloyd T, Petit MA, Lin HM, Beck TJ. Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women. J Pediatr 2004;144:776-82.

6. דובנוב-ג, קונסטנטיני ג, חודיק ג, רחן ג, גלעדי א, איש-שלום צ. פעילות גופנית מעלה את מסת העצם בנעורות חסרות יסטי. הוצע בכנס החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית, כנס ירושלים ה-24 לרפואת ספורט, כנס האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה, וכנס החברה הבינלאומית לרפואת ספורט באה"ב, 2008.

7. Yannakoulia M, Keramopoulos A, Matalas AL. Bone mineral density in young active females: the case of dancers. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2004;14:285-97.

8. Morris FL, Naughton GA, Gibbs JJ, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. J Bone Miner Res 1997;12:1453-62.

9. Stear SJ, Prentice A, Jones SC, Cole TJ. Effect of a calcium and exercise intervention on the bone mineral status of 16-18-y-old adolescent girls. Am J Clin Nutr 2003;77:985-92.

10. Linden C, Ahlborg HG, Besjakov J, Gardsell P, Karlsson MK. A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accretion and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study. J Bone Miner Res 2006;21:829-35.

11. Rideout CA, McKay HA, Barr SI. Self-reported lifetime physical activity and areal bone mineral density in healthy postmenopausal women: the importance of teenage activity. Calcif Tissue Int 2006;79:214-22.

12. Barnekow-Bergkvist M, Hedberg G, Pettersson U, Lorentzon R. Relationships between physical activity and physical capacity in adolescent females and bone mass in adulthood. Scand J Med Sci Sports 2006;16:447-55.

13. Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. Ann Epidemiol 2008;18:827-35.

14. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2002;288:2300-6.

15. Borer KT, Fogleman K, Gross M, La New JM, Dengel D. Walking intensity for postmenopausal bone mineral preservation and accrual. Bone 2007;41:713-21.

16. Maddalozzo GF, Widrick JJ, Cardinal BJ, Winters-Stone KM, Hoffman MA, Snow CM. The effects of hormone replacement therapy and resistance training on spine bone mineral density in early postmenopausal women. Bone 2007;40:1244-51.

17. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. Med Sci Sports Exerc 2004;36:1985-96.