



ארגון הרוקחות בישראל
The Pharmaceutical Society of Israel

הקפסולה

כתב העת של הרוקחים בישראל

מחלות לב / 2011 / 09

אי ספיקת לב - עדכון 2011

ההיגיון הקליני של הטיפול הפרמקולוגי באי ספיקת לב

"עמידות" טסיות לאספירין וקלופידוגרל - שיטות לאבחון ומשמעות קלינית

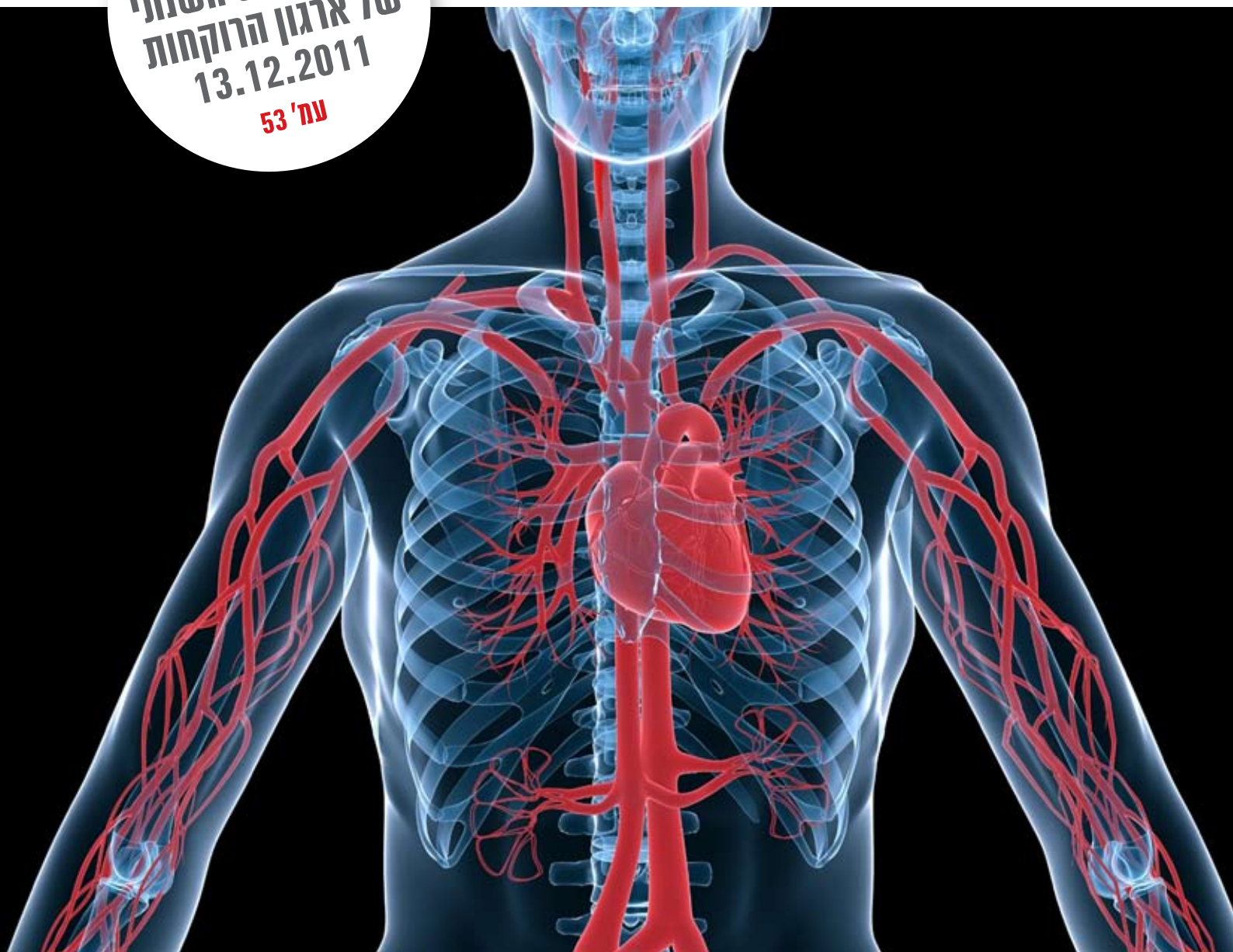
פעילות גופנית וחשיבותה לטיפול ומניעת מחלות לב וכלי דם

ועוד ...

מצורף בגיליון:

הזמנה לכנס השנתי
של ארגון הרוקחות
13.12.2011

נמ' 53



תוכן / 09.2011



דברים חשובים

04 / דבר העורך המדעי, דבר היו"ר

כתבות

06 / אי ספיקת לב - עדכון 2011 / פרופ' אברהם שוטן

12 / "עמידות" טסיות לאספירין וקלופידוגרל - שיטות לאבחון ומשמעות קלינית / ד"ר מענית שפירא

18 / ההיגיון הקליני של הטיפול הפרמקולוגי באי ספיקת לב / מגר' אלינה אמיתי

22 / טיפול אנטי־תורמבוטי כטיפול באוטם שריר הלב וכמניעה שינונית / ד"ר שמחה מידל

28 / פעילות גופנית וחשיבותה לטיפול ומניעת מחלות לב וכלי דם / ד"ר איל שרגל

32 / תפקיד הרוקח בשירות הבריאות הלאומי הבריטי / דני רדר

מדורים קבועים

36 / מדור פרמקוקינטיקה / השפעת אי־ספיקת לב על פרמקוקינטיקה של תרופות / ד"ר דוד סטפנסקי, עומרי וולק, רונן שוסטר

40 / מדור הכנות רוקחיות במאה ה־21 / טיפול ביתר לחץ דם ריאתי בילדים בעזרת תרחיף של Sildenafil הנרקח בבית מרקחת / איל צור

44 / מדור הדסה-אש"ל, המרכז למידע תרופתי לבני 70 ומעלה / אי ספיקת לב - תאור חולה בקהילה / ברוריה רקח (הירש) Pharm D

48 / מדור רוקחות טבעית / קו אנזים קיו 10 למניעה ולטיפול במחלות קרדיווסקולריות וביתר לחץ דם? / רונית מינקוב

52 / כרטיס סטודנט / בחזרה למציאות / ליאור בלסר

מתוך הארגון

53 / הזמנה לכנס השנתי - הרוקח בקדמת הטכנולוגיה

54 / נקודות עדכון מקצועי ושאלון הקפסולה



ארגון הרוקחות בישראל
The Pharmaceutical Society of Israel

עורך מדעי: ד"ר איל שורצברג

עורך משנה: רם מליס

חברי מערכת: מגר' טלי קניג, ד"ר גיל תומר

עריכה לשונית: מילן הרן

פיתוח עיצוב וקונספט: עודד בן יהודה

עיצוב גרפי: מדיה פארם

דפוס: רבגון

פרסום ושיווק: קבוצת מדיה פארם,

טל' 077.3219980, גולן פרץ, אמיר דורון
golan@mediafarm.co.il / www.mediafarm.co.il

© ארגון הרוקחות בישראל (ע"ר)

טל. 077.5503570 / פקס. 03.7601111

ת.ד. 25345, תל אביב 61253

info@psi.org.il / www.psi.org.il

דברים חשובים

דבר העורן

קוראים יקרים שלום רב,

הפעם יתמקד גיליון הקפסולה במחלות הקשורות בלב האדם ובטיפול התרופתי הניתן לבעיות אלו. בשנים האחרונות חלה התקדמות הן בתחום האבחון והן בתחום הטיפול התרופתי במחלות הלב, עובדה אשר באה לידי ביטוי בכך שמחלות אלו כבר אינן גורם המוות מספר אחד בישראל ובעולם כפי שהיה

בעבר. בגיליון זה יוכל הקורא ללמוד על דרכי האבחון והטיפול באי ספיקת לב, ולהעמיק את הידע על הטיפול התרופתי הניתן סביב ובמהלך אירוע לבבי חריף. כמו כן נסקור את נושא העמידות לאספירין וקלופידוגרל ונבדוק האם קיימות שיטות יעילות ומהימנות לזהות ולטפל בבעיה זו. מאמר נוסף ידון באימון גופני והשפעתו על המערכת הקרדיוסקולרית. כמו בגיליונות עבר גם הפעם תוכלו לפגוש את המדורים

הקבועים העוסקים בפרמקוקינטיקה, הכנות רוקחיות, רוקחות טבעית ומידע תרופתי. לבסוף יוכלו הקוראים לבחון את עצמם בשאלון עדכון הידע המצורף לגיליון זה. בהזדמנות זו ברצוני לברך את חברי הארגון וקהל הקוראים בברכת שנה טובה, בריאות וקריאה פוריה.

שלכם ד"ר איל שורצברג
עורך מדעי
eyal@hy.health.gov.il

ד"ר איל שורצברג / מנהל שירותי הרוקחות ומערך המעבדות, המרכז הרפואי הלל יפה חדרה, מרצה בבית הספר לרוקחות, אוניברסיטת בן גוריון.

דבר היו"ר

רוקחות ורוקחים יקרים,

בימים אלה נערכים דיונים ראשוניים והכנות לקראת הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2012. מדי שנה מגשות לוועדת הסל טכנולוגיות בהיקף של מליארדי שקלים, ועל הוועדה מוטלת המשימה הקשה לתעדכן, מתוך ידיעה כי להרחבת סל הבריאות מוקצים מדי שנה מספר מאות מיליוני שקלים בלבד. במקביל, ולכאורה ללא קשר, מתרחבת בעת כתיבת שורות אלה מחאה חברתית המבוססת על דרישות נציגי "מעמד הביניים" לצדק חברתי רב יותר. אחת הדרישות המובעות היא למתן שירותי בריאות רחבים ובהינכם. ברור לי, שניצול טוב יותר של משאבים העומדים לרשות מערכת הבריאות יכול לפנות משאבים למתן שירותים נוספים. דוגמה אחת היא הרחבת סמכויות הרוקחים. ארגון הרוקחות פועל מזה מספר שנים

לקידום תיקוני חקיקה אשר יגבירו את יכולתם של הרוקחים לבטא את הידע המקצועי שלהם, ולפנות מזמנם העמוס של הרופאים, שהוא אחד מהמשאבים החשובים במערכת הבריאות. תיקוני חקיקה אלה כאשר יושלמו, יאפשרו לרוקחים לנפק תרופות מרשם במצבים מסויימים ללא צורך במרשם רופא. רוקחים שיוכשרו לכך, בהכשרה ייעודית, ישתלבו במגמה המתרחבת בעולם המערבי, של רוקחים הלוקחים אחריות רבה יותר כמטפלים והזוכים גם להכרה מקצועית גבוהה יותר. רוקחים אלה יהוו לדעתנו משאב יעיל יותר במערכת הבריאות. דוגמה נוספת אליה בחרתי להתייחס הפעם היא ייעוץ רוקחי. במקרים לא מעטים, אנשים נוטים לאגור תרופות רבות (שנרשמו על ידי רופאים רבים ושונים), וליטול אותן מבלי להבין את הצורך או את הנזקים האפשריים שבנטילתן יחד. העצמת הידע של המטופלים, והעברת המלצות לרופא

המטפל במקרה הצורך יוכלו לשפר את בריאות המטופלים ולהקטין עומסים של מערכת הבריאות. לסיום, ברצוני לברך את המחזור הראשון של בוגרי מסלול Pharm D, בבית הספר לרוקחות של האוניברסיטה העברית בירושלים. בשם ארגון הרוקחות אני מאחל לכם הצלחה וסיפוק ואני תקווה שתטביעו חותמכם על העשייה המקצועית. אני מזמינכם, יחד עם כלל הרוקחות והרוקחים להשתלב בפעילות הארגון, לרווחת כולנו. בימים אלה, ניתן להגיש מועמדות למוסדות הארגון לקראת הבחירות שיתקיימו במסגרת הכנס השנתי בחודש דצמבר. הצטרפו והשפיעו.

שלכם בנאמנות,
ד"ר צחי קציר, רוקח
יו"ר ארגון הרוקחות בישראל



It's All About D+K

חדש מבית סופהרב! המוצר המהפכני לשמירה על בריאות העצם
D1000+K2 משלב ויטמין D3 במינון של 1000 יחב"ל עם ויטמין K2 במינון 45 מק"ג לכמוסה.

יתרונות השילוב של ויטמין K2 עם ויטמין D3

מרבית האנשים הסובלים מאוסטאופורוזיס או הנמצאים בסיכון לפתח את המחלה, מקבלים תכשירי סידן כחלק מהטיפול (עם או בלי מתן Bisphosphonates). ויטמין D הכרחי לספיגה יעילה של הסידן ממערכת העיכול למחזור הדם. ויטמין K2 נמצא כמסייע לכניסה של Ca^{2+} מהדם לעצמות, וכך שני הויטמינים יחד תורמים ע"י מנגנונים משלימים להטמעה טובה יותר של הסידן בגוף. מספר מחקרים הראו שיפור במדדי חוזק העצם והפחתת שיעור השברים על רקע אוסטאופורוזיס בעקבות נטילת ויטמין K2 לבד או יחד עם ויטמין D. ישנן גם עבודות שהראו ירידה בשיעור ההסתידות של כלי דם בעקבות נטילת ויטמין K2. מתן תכשיר אחד משולב מאפשר יעילות ונחות טיפולית גבוהות יותר ומגביר את ההיענות מצד המטופלים.

נטילת התכשיר במינונים המומלצים אינה גורמת תופעות לוואי משמעותיות. ע"פ מחקרים צריכת ויטמין K2 (MK-7) (צורה המופיעה בתכשיר) במינונים עד $360 \mu\text{g}/\text{Day}$ מק"ג ליום אינם מעלים קרישיות. מחקרים מצביעים שאפילו באנשים הנוטלים מדללי דם מסוג Vitamin k antagonists כגון Warfarin ו-Acencoumarol מינונים עד 50 מק"ג ליום לא צפויים להשפיע במידה משמעותית על ערכי INR.

References: The EFSA Journal (2008) 822, 1-31 | Atherosclerosis. 2009 Apr; 203 (2):489-93 | Blood. 2007 Apr 15;109(8):3279-83. Epub 2006 Dec 7

לייעוץ והדרכה חייגו: 1-800-350-333 | לייעוץ בשפה הרוסית: 1-800-320-333 | www.supherb.co.il

אי־ספיקת לב – עדכון 2011

פרופ' אברהם שוטן / מנהל מכון הלב, המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה

אי־ספיקת לב (איס"ל) היא כישלון של משאבת הלב לספק את צרכי הרקמות והאברים, או ביצוע הפעולה הזאת בלחצי מילוי גבוהים. מעריכים כי המחלה קיימת ב־2-3% מכלל האוכלוסיה, כאשר עליה בגיל מעלה גם את השכיחות. מחלת לב איסכמית היא הסיבה העיקרית לאיס"ל במדינות המפותחות. האבחנה והסיווג נערכים לפי קריטריונים מקובלים. בכתבה הבאה נוכל לקרוא בפירוט רב יותר על המחלה, כמו גם על דרכי הטיפול בה.

הגדרה

על־פי החוג לאיס"ל האירופי 2008¹, איס"ל היא תסמונת בה מופיעים אצל החולים המאפיינים הבאים:

- תלונות אופייניות: קוצר נשימה במנוחה או במאמץ, עייפות, נפיחות ברגליים.
- ממצאים טיפוסיים: טכיקרדיה, טכיפניאה, חרחורים בריאות, תפליט פלוריאלי, גודש ורידי צווארי, בצקת היקפית, כבד מוגדל.
- עדות אובייקטיבית לפגיעה במבנה או בתפקוד הלב.
- תגובה קלינית לטיפול המכוון לאיס"ל אינה ייחודית לאבחנה, אך עשויה לסייע.

אפידמיולוגיה

איגוד הלב האירופי מעריך את שכיחות המחלה ב־2%-3% מכלל האוכלוסייה, ואם נכללים בה גם חולי איס"ל ללא התלונות האופייניות – אזי שכיחותה היא כ־4%. קיימת עלייה חדה עם הגיל, והגיל הממוצע שבו המחלה שכיחה הוא 75 שנה. בגיל צעיר המחלה שכיחה יותר בקרב גברים (מחלת לב כלילית), ובקרב מבוגרים השכיחות שווה בין המינים. שיעור חולי איס"ל עם תפקוד סיסטולי שמור של חדר שמאל (מקטע פליטה מעל 40%) הוא כ־50%, בעיקר במבוגרים, בנשים ובחולים עם יתר לחץ דם ו/או סוכרת. כ־50% מחולי איס"ל ימותו תוך ארבע שנים מאבחון המחלה, וכ־40% ימותו או יאושפזו תוך שנה¹.

סיווג

איס"ל היא האבחנה השכיחה ביותר בשחרור מבית החולים לאחר אשפוז (DRG Diagnosis-related group) בגיל 65 שנה ומעלה, והאבחנה הרביעית בשכיחותה בכל הגילים^{2,3}.

בשנת 1978 פרסם איגוד הלב הניו־יורקי סיווג תפקודי לאי־ספיקת לב (NYHA - New York Heart Association) ובו ארבע דרגות. בשנת 2001 הגדירו האיגוד הקרדיולוגי ואיגוד הלב האמריקניים² ארבעה שלבים (stages) של איס"ל (בדומה לנהוג במחלות ממאירות). בעדכונים בשנת 2005 ו־2009 הם הגדירו את השלבים A, B כטרומ איספיקת לב, ואת השלבים C, D כאיס"ל. A. סיכון מוגבר לפתח איס"ל, אך אין עדיין

50% מחולי אי־ספיקת לב ימותו תוך 4 שנים מאבחון המחלה וכ־40% ימותו או יאושפזו תוך שנה

- רטובה (Wet) לעומת יבשה (Dry).
- חדה (Acute) לעומת כרונית (Chronic).
- תפוקת לב נמוכה (Low-output) לעומת תפוקת לב גבוהה (High-output).
- סיסטולית לעומת דיאסטולית.

לפנים/לאחור-ימנית/שמאלית

- איס"ל לפנים של חדר שמאל פירושה תפוקת לב נמוכה עם פרפוזיה ירודה של הרקמות. התלונה האופיינית - חולשה.
- כשל לאחור של חדר שמאל יתבטא בקוצר נשימה (דיספניאה) ובגודש ריאתי.
- כשל לפנים של חדר ימין (לדוגמה: אוטם של חדר ימין, תסחיפים ריאתיים) יגרום לכשל לפנים של חדר שמאל, מפני שתפוקת חדר ימין דרושה למילוי חדר שמאל (על פי חוק Frank-Starling).
- איס"ל לאחור של חדר ימין מתבטאת בהצטברות נוזלים (fluid retention), קרי: גודש ורידי צווארי, הגדלת הכבד, בצקת היקפית, אנסקרה (עודף מים בכל חללי הגוף).

רטובה/יבשה

- חלוקה דומה היא של איס"ל רטובה, שפירושה הצטברות נוזלים, העלולה לגרום לקוצר נשימה או לבצקת היקפית. לעומתה, איס"ל יבשה נובעת מהתייבשות, הגורמת לתפוקת לב נמוכה ולעיפופת.

חדה/כרונית

- איס"ל חדה מלווה במהלך חריף וסוער יותר. לדוגמה: קרע במיתרי המסתם המיטרלי, הגורם תוך שעות ספורות לגודש ריאתי ניכר, לבצקת ריאות ואף להלם קרדיוגני. לעומת זאת איס"ל כרונית מתבטאת במהלך איטי ובמיעוט יחסי של תלונות, לדוגמה: דלף מיטרלי כרוני, ואפילו חמור. לעיתים, החלוקה בין איספיקת לב חריפה לכרונית אינה חד־משמעית. ההנחיות האירופיות הציעו את הסיווג הבא לאיס"ל:

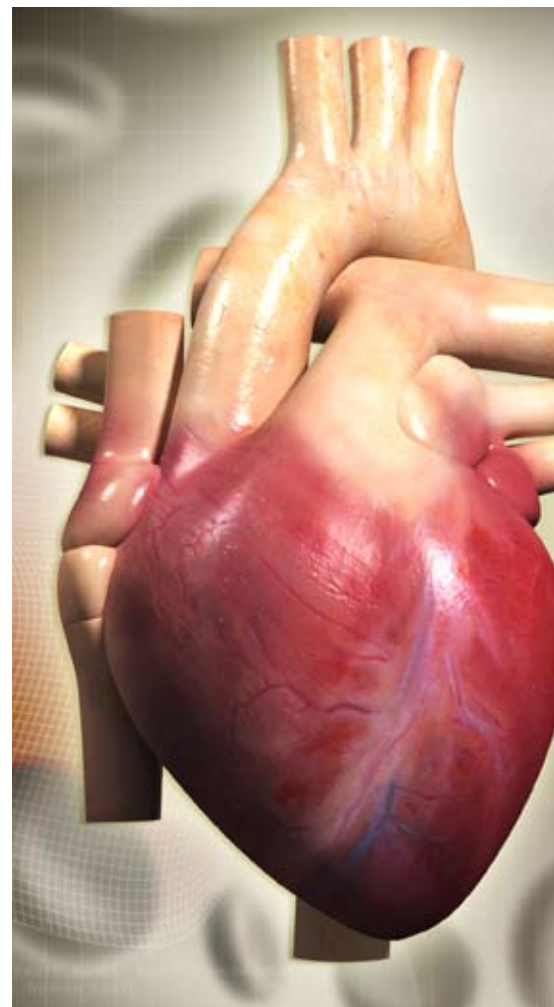
שלישים מחולי איס"ל במדינות המפותחות. להלן סיבות המחלה על-פי שכיחותן:

- מחלת לב איסכמית.
- מסתמית - מחלת לב ריאומטית, צניחת (פרולפס) עלעל המסתם המיטרלי, מסתם אאורטלי דו-צניפי (ביקוספידלי), היצרות אאורטלית על רקע טרשת עורקים.
- יתר לחץ דם - תכופות קשור להיפרטרופיה של חדר שמאל (LVH - Left Ventricular hypertrophy) ולתפקוד שמור של חדר שמאל.
- קרדיומיופתיה (מחלת שריר הלב) לא-איסכמית - משפחתית/גנטית, לאחר מיוקרדיטיס, היפרטרופית, מורחבת, רסטריקטיבית, חדר ימין אריתמוגני.
- בעקבות טיפול תרופתי - חוסמי ביתא, חוסמי תעלות הסיידן, תרופות אנטי-אריתמיות או ציטוטוקסיות (לדוגמה: Adriamycin).
- כתוצאה מחשיפה לרעלנים - אלכוהול, קוקאין, יסודות קורט: כספית, קובלט, ארסן.
- מחלה אנדוקרינית - סוכרת, תת או יתר־תריסיות, פיאוורומוציטומוה, תסמונת cushing, תת־פעילות של יתרת הכליה (אדרנל), עודף הורמון הגדילה.
- בעיה תזונתית - חוסר תיאמין (B-1), סלניום, קארניטין; השמנה, קחקציה (רזון קיצוני).

- הסגנת שריר הלב (מחלת לב אינפילטרטיבית) - אמילואידוזיס, סרקואידוזיס, המוכרומטוזיס, מחלות קולגן.
- מחלות לב מולדות (קונגניטליות).
- Cor Pulmonale - מחלות ריאה ראשוניות הגורמות לאיס"ל.
- מצבים נוספים - מחלת Chagas, זיהום בנגיף HIV, Peripartum cardiomyopathy (קשורה בהריון, סמוך ללידה), איספיקת כליות סופנית.

אבחנה

- לצורך אבחון והתאמת הטיפול נהוג לחלק את איספיקת הלב:
- לפנים (Forward) לעומת לאחור (Backward).
- ימנית (Right) לעומת שמאלית (Left).



- עדות לפגיעה לבבית. לדוגמה: סוכרת, יתר לחץ דם, סיפור משפחתי של מחלת שריר הלב.
- B. פגיעה בתפקוד הלב, אך ללא תלונות בהווה או בעבר. לדוגמה: לאחר אוטם קדמי עם מקטע פליטה של חדר שמאל 35%, או היפרטרופיה של חדר שמאל עם הפרעה דיאסטולית.
- C. פגיעה בתפקוד הלב עם תלונות בהווה או בעבר.
- D. איס"ל עקשנית, קשה לטיפול, המצריכה התערבויות מיוחדות.

אתיולוגיה

מאז הוחל הטיפול ביתר לחץ דם ואיזון, הפכה מחלת הלב האיסכמית לסיבה העיקרית לאיס"ל, בקרב לפחות שני-

מאז הוחל הטיפול ביתר לחץ דם ואיזונו, הפכה מחלת הלב האסכמית לסיבה העיקרית לאי־ספיקת לב

חדשה (New onset) - התבטאות קלינית ראשונה: התחלה חריפה או איטית
חולפת (Transient) - חוזרת (Recurrent) או אירוע יחיד (Episodic)
כרונית (Chronic) - מתמידה (Persistent): יציבה (Stable), הוחמרה (Worsening), הידרדרה (decompensated)

תפוקה נמוכה/גבוהה

כשל לבבי הנובע מתפוקת לב גבוהה גורם למעשה לאותן תלונות: קוצר נשימה, עייפות או פלפיטציות. הוא עלול להיגרם במצבים פיזיולוגיים כגון: מאמץ ממושך או הריון, ובמצבים פתופיזיולוגיים כגון: מחלת חום, אנמיה, יתר תריסיות, דלף עורקי ורידי (דיאליזה), מלפורמציה עורקית ורידית, חוסר תיאמין (ויטמין B1) או דלף המסתם האאורטלי.

סיסטולי/דיאסטולי

כשל לבבי בשל ירידה בתפקוד הסיסטולי, קרי ירידה בכושר ההתכווצות של שריר הלב, הוא שכיח יותר. אולם אצל כשליש מהחולים לפחות הבעיה העיקרית היא כשל לבבי בשל ירידה בתפקוד הדיאסטולי.

חשוב לציין, שבחולה נתון יבואו בדרך כלל לידי ביטוי מאפיינים אחדים מתוך המצוינים לעיל, כגון: הפרעה משולבת שמאלית וימנית ו/או לפניים או לאחור, והפרעה סיסטולית ודיאסטולית.

איס"ל דיאסטולית

הדיאסטולה מתחלקת לשלושה שלבים: הרפיה מוקדמת, שהיא תהליך פעיל דורש אנרגיה (ATP), מילוי פסיבי (דיאסטזיס), התכווצות העליות (Atrial kick). כשל לבבי דיאסטולי עלול להיגרם בשל

מספר סיבות: איסכמיה מיוקרדיאלית, היפרטרופיה של חדר שמאל, אנטומית - היצרות המסתם האאורטלי, היצרות המסתם המיטרלי, פריקרדיטיס קונסטריקטיבית יתר לחץ דם, לב סוכרתי, לב החולה המבוגר. התלונות דומות לאיס"ל סיסטולית: קוצר נשימה, עייפות, פלפיטציות וצבירת נוזלים.

הטיפול²:

[מקרא לסיווג - ראו כתבתה של מגר' אלינה אמית]

Class I

1. איזון יתר לחץ דם סיסטולי ודיאסטולי (A).
2. בקרת הקצב החדרי בחולים עם פרפור פרוזודורים (C).
3. משתנים להקלת הגודש הריאתי ובצקת היקפית (C).

Class IIa

רה-וסקולריזציה כלילית בחולים עם מחלת לב כלילית סימפטומטית או עם עדות לאיסכמיה משמעותית, הנחשבת כמשפיעה לרעה על התפקוד הדיאסטולי (C).

Class IIb

1. החזרת קצב הלב לסינוס בחולים עם פרפור פרוזודורים (C).
2. טיפול בחוסמי ביתא, ACE Inhibitors, ARBs, בחוסמי תעלות הסידן (בחולים עם לחץ דם מאוזן) להפחתת תלונות איס"ל.
3. דיגיטליס להפחתת תלונות איס"ל (B).

משתנים יעילים להקלת קוצר הנשימה ואצירת הנוזלים, אולם גם אותם יש לתת במינון מוגבל. השתנת-יתר עלולה לגרום להקטנת החוזר הוורדי ובעקבותיה להפחתת המילוי הדיאסטולי, ועל פי חוק פרנק־סטרלינג - להקטנת תפוקת הלב. נקודה ראויה לציון היא טכיקרדיה. בעליית הדופק מתקצרות הסיסטולה והדיאסטולה, אך עיקר הקיצור הוא בדיאסטולה. כיון שלחולה הפרעה דיאסטולית, קיצור זמן המילוי גורם לעלייה ניכרת בלחצי המילוי. לפיכך חולים טכיקרדיים במנוחה, או המעלים את הדופק במאמץ קל, יחוו הקלה ניכרת בטיפול בחוסמי ביתא או בחוסמי תעלות הסידן, שאינם דיהידרופירידינים (Verapamil, Diltiazem).

מחלת לב איסכמית ואיס"ל

רוב החולים באיס"ל סובלים ממחלת לב איסכמית. לעתים מתלווה איספיקת הלב לאירוע כלילי חריף או לאוטם שריר הלב. למרות שפורסם כבר בשנת 1967, הרי הסיווג של Killip לגבי אוטם חריף עדיין שימושי ותקף:

דרגה I - ללא סימני איספיקת לב (אין

חרחורים בבסיסי הריאות ו/או קול שלישי).

דרגה II - חרחורים על פני המחצית

התחתונה של שדות הריאה או פחות ו/או

קול שלישי.

דרגה III - חרחורים על פני למעלה מ-50%

משדות הריאה או בצקת ריאות.

דרגה IV - הלם קרדיוגני (לחץ דם סיסטולי

פחות מ-90 מ"מ כספית במשך 90 דקות

לפחות, או צורך בתמיכה תרופתית או

מכאנית כדי לשמור לחץ דם סיסטולי מעל

90 מ"מ כספית). סימני היפופרפוזיה (גפיים

קרורות, מיעוט שתן: פחות מ-30 מ"ל/שעה).

אין לכלול חולה היפוטנסיבי ללא סימני

היפופרפוזיה.

לאחרונה משתמשים לעיתים בסיווג הקליני

של Killip לא רק לחולי אוטם חריף בקבלה

לאשפוז, אלא לכלל חולי איס"ל ובמהלך כל

האשפוז.

הפרוגנוזה של חולי אוטם שריר הלב נקבעת

על פי המדדים הבאים:

1. מידת הנזק לשריר הלב.

2. כמות המיוקרד שנותר בסיכון (איסכמיה).

3. הפרעות קצב.

תחלואה נוספת (co-morbidity), כגון:

סוכרת, מחלת ריאות כרונית חסימתית, אי

ספיקת כליות, מחלת כלי דם היקפית.

הגישה הטיפולית שלנו היא בהתאם.

בשלב החרף של האוטם, הנגרם בדרך

כלל מחסימת עורק כלילי על ידי קריש דם,

המטרה היא להשיג פתיחה (רפרפוזיה)

מוקדמת של העורק מוקדם ככל האפשר,

בדרך מכאנית (צנתור) או תרופתית

(טרומבוליזה).

כיון שלחולה יש תכופות היצריות

משמעותיות נוספות, המטרה היא למנוע

נזק נוסף, לפיכך יש צורך ברה-וסקולריזציה

(בצנתור או בניתוח מעקפים) לטיפול

בהיצריות המשמעותיות שנותרו.

עד כה הטיפול התרופתי האנטי-ארייתמי

בחולי אוטם ולאחריו לא הביא להורדה

בקנדה ובישראל נמצא, כי מתן חוסמי Aldosterone (בעיקר Spironolactone) קשור לעלייה בתמותה. סיבה אפשרית לכך היא שתרופות אלו עלולות, בעיקר במבוגרים, לדרדר את התפקוד הכלייתי ולגרום להיפרקלמיה קשה. לכן מתן תרופות מקבוצה זו מחייב מעקב קליני ומעבדתי רצוף אחר תפקודי כליות ואלקטרוליטים.

מעכבי האנזים המהפך (ACE inhibitors, ACE-I)

הוכחו במספר רב של מחקרים כמשפרים תסמינים, כמונעים יעילים ביותר של שינוי הצורה (remodelling), וכמפחיתים תמותה בשיעור של 20%-25%. יעילותם הוכחה בחולי אוטם שריר הלב בשלב החריף ובחולי איס"ל כרוניים. קיימת כיום התוויה למתן תרופות אלו לכל חולי איס"ל סיסטולית בכל הדרגות (NYHA) I-IV.

חוסמי AT2 (ARB)

קבוצת תרופות זו נמצאה יעילה בשיעור דומה לקבוצת ACE-I או כתוספת לקבוצה זו. לפיכך קיימת התוויה לשימוש בכל החולים שאינם יכולים לקבל ACE-I. מתן משולב של ACE-I ו-ARBs הראה בחלק מהמחקרים שיפור, בעיקר בחולים סימפטומטיים וסוכרתיים, אולם בחלק מהמחקרים הסתמנה עלייה בשיעור תופעות הלוואי ללא שיפור קליני. חשוב לציין ששילוב ARB ו-ACE-I כטיפול ביתר לחץ דם נחשב למעלה את השיעור של תופעות הלוואי, ובחלק מהמדינות הומלץ לא להשתמש בשילוב כטיפול ביתר לחץ דם.

מרחיבי כלי דם

שילוב של Nitrates ו-Hydralazine הביא לשיפור תסמיני ולנטייה לירידה בתמותה. מחקר שנערך בקרב חולי איס"ל אפרו-

ההמלצה כיום היא לא להשתמש בחוסמי תעלות סידן כאשר מקטע הפליטה של חדר שמאל הוא מתחת ל-35%, למעט מקרים מסויימים

Therapeutic Efficacy in Heart Failure

	Symptoms Relief	LV Remodelling	Mortality
Diuretics	+++	↔	+?
Aldosterone Antagonists	+	++	++
ACE-I	++	+++	++
ARBs	++	+++	++
Nitrates/Hydralazine	++	++	++
Positive Inotropics	+	↔	↑
Digoxin	+	+?	↔
Beta Blockers	+ ↔	++	+++
Calcium Channel Blockers	↔↑	↔	↑?
Amlodipine / Felodipine	↔+	+?	↔

תמונה מספר 1: קבוצות הטיפול העיקריות באיס"ל

משתנים

אחד הטיפולים היעילים ביותר להקלת תסמינים, הנובעים מצבירת נוזלים ומגודש ריאתי. קבוצת משתני הלולאה הם השכיחים והיעילים ביותר. התיאזידים ניתנים תכופות כתוספת. מביניהם חשוב לציין את ה-Metolazone, שהוא משתן בעל השפעה חזקה במיוחד, בעיקר כשניתן בשילוב עם משתני הלולאה. אין בידינו מחקרים מבוקרים המצביעים על השפעת משתנים על התמותה בקרב חולי איס"ל. חשוב לציין את המחקרים בחולי יתר לחץ דם, שבהם נצפתה ירידה משמעותית ומובהקת בתמותה, אם כי בהם השתמשו בתיאזידים ובדרך כלל במינונים נמוכים. מאידך, בסקרים רחבי היקף בישראל ובעולם, מתן משתנים (בעיקר משתני הלולאה) קשור לעלייה בתמותה.

חוסמי Aldosterone

בשנים האחרונות פורסמו המחקרים Rales ו-Ephesus, שהצביעו על ירידה בתמותה, שיפור בתסמינים ומניעת התקדמות המחלה. קבוצת המשתנים הפועלת על המערכת המאספת יעילה גם לשם הקלת הצבירה של הנוזלים באיס"ל ימנית. בסקרי אוכלוסייה

בתמותה, ולעיתים אף גרם להגברתה. הטיפול המוכח כיום כיעיל, הניתן לחולים עם פגיעה קשה בתפקוד הסיסטולי של החדר השמאלי או עם הפרעת קצב חדרית מסכנת חיים, הוא השתלת דפיברילטור פנימי (Implantable Cardioverter-Defibrillator, ICD CRTD), במידת הצורך בשילוב עם קיצוב דו חדרי (Cardiac Resynchronization Therapy (Defibrillation).

איס"ל סיסטולית

מטרות הטיפול

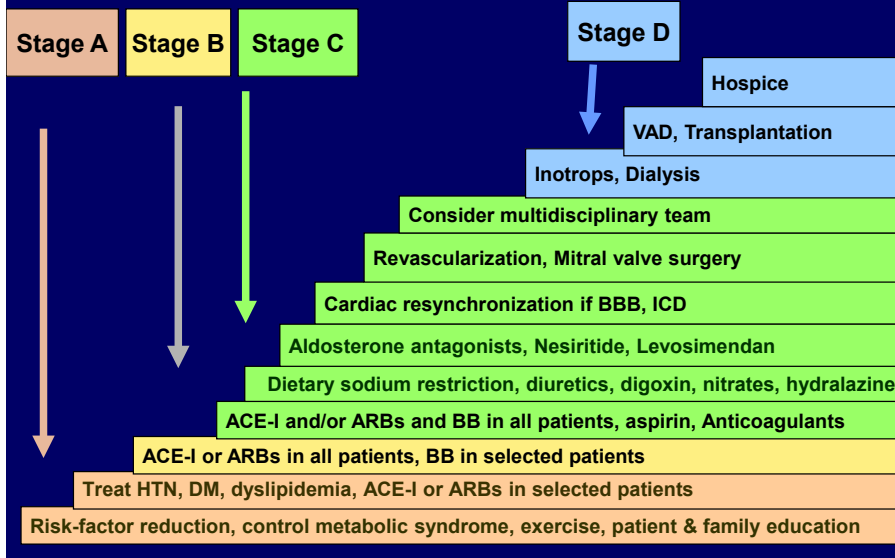
1. מניעה:
2. טיפול במחלות הגורמות לאיס"ל
3. האטת התקדמות המחלה
4. הקלת התלונות.
4. הארכת תוחלת החיים.

טיפול

מחקרים רבים רחבי היקף לגבי הטיפול באיס"ל בוצעו בשלושת העשורים האחרונים. תקצר היריעה מלפרטם במסגרת זו. תמונה מספר 1 מסכמת את המידע לגבי קבוצות הטיפול העיקריות.

Systolic Heart Failure - Treatment

Adapted from Jessup M, Brozena S: Medical Progress: Heart Failure NEJM 2003;348:2007-18



תמונה מספר 2: הטיפול בחולי איס"ל סיסטולית ע"פ שלבי המחלה

אלו כאשר מקטע הפליטה של חדר שמאל הוא מתחת ל-35%, למעט אולי אצל חולים ביתר לחץ דם שאינו נשלט בעזרת תרופות אחרות, ובחולים עם לחץ דם ריאתי גבוה.

תרופות אנטי-אריטמיות

רוב התכשירים לא נבדקו בחולי איס"ל, אם כי למרביתם השפעה אינוטרופית שלילית. גם Dronedarone, שהראתה לראשונה ירידה בתמותה הקרדיווסקולרית, מעלה תמותה בחולי איס"ל סיסטולית סימפטומטיים. Amiodarone היא התרופה היחידה, אשר אינה נוטה להעלות תמותה בחולי איס"ל סיסטולית.

תמונה מס' 2 מסכמת את הטיפול בחולי איס"ל סיסטולית על פי שלבי המחלה.

טיפולים ושיקולים נוספים

השתלת הדפיברילטור האוטומטי (ICD), שהמחקרים לגביה הראו ירידה משמעותית ומובהקת סטטיסטית בתמותה בחולים עם מקטע פליטה של חדר שמאל מתחת ל-35% בחולים קשים יותר הוכנס בשני העשורים האחרונים קיצוב דו-חדרי (CRT-cardiac)

ניכר מהחולים, ומוריד תמותה בשיעור של כ-35% ויותר. מתן תרופות אלו עלול לכאורה להחמיר את מצב החולה, בשל הפחתת כושר ההתכווצות של שריר הלב. חשוב לציין שכ-40% מהחולים עלולים לסבול מהחמרה בקוצר הנשימה או מחולשה במהלך הטיטריציה של הטיפול. לפיכך יש לתת את התרופות הללו בזהירות, להתחיל במינון נמוך ולעלות לאט. עד כה הוכחה יעילותן של התרופות הבאות במחקרים מבוקרים: Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol. מחקר שהשווה טיפול ב-Carvedilol לעומת Metoprolol הראה ירידה של 17% בתמותה בקבוצה שטופלה ב-Carvedilol.

חוסמי תעלות הסיידן

אין מחקרים רחבי היקף על מרבית התרופות הללו בחולי איס"ל. אולם במחקרי מניעה משנית של אוטם שריר הלב עם Diltiazem, Nifedipine ו-Verapamil, נצפה שיעור גבוה יותר של התפתחות איס"ל, ובחולים עם פגיעה משמעותית בתפקוד הסיסטולי - נטייה לעלייה בתמותה. מחקרים על Amlodipine, Felodipine הראו נטייה לירידה בתלונות והיעדר עלייה בתמותה. ההמלצה כיום היא לא להשתמש בתרופות

אמריקניים הביא להורדה בתמותה מכל סיבה בשיעור של 43%. השימוש ב-Hydralazine / או Nitrates מוגבל בשל התפתחות סבילות. בחולים קשים משתמשים בטיפול תוך-ורידי ב-Nitrates או ב-Nitroprusside, הגורמים לשיפור המודינאמי. בעשור האחרון נכנס לשימוש Nesiritide (Natriuretic Peptide B-type סינתטי), המגביר את הפרשת הנתרן בשתן ומרחיב כלי דם. מחקרים מבוקרים קטנים יחסית הראו שיפור קליני, וסקר אוכלוסייה רחב-היקף בארצות הברית (ADHERE) אף הצביע על ירידה בתמותה, אולם מטה-אנליזה של חלק מהמחקרים הצביעה על עלייה בתמותה ועל החמרה בתפקוד הכלייתי, ומחקר רחב היקף שפורסם השנה לא הראה שיפור קליני או הורדת תמותה.

אינוטרופיות חיוביות

משפרות את התכווצות הלב, תכופות בשילוב עם הרחבת כלי הדם. מחקרים רבים של תרופות אלו, בין השאר: Milrinone, Vesnarinone, Flosequinan, Dobutamine, הראו אמנם שיפור סימפטומטי בחלק מהחולים, אך גם עלייה בולטת בתמותה, הנובעת בעיקר מעלייה בשכיחות הפרעות הקצב החדריות. בשנים האחרונות נכנסה לשימוש, בעיקר באי-סיפיקת לב חריפה, התרופה Levosimendan, השייכת לקבוצת Calcium sensitizers, ובנוסף מרחיבת כלי דם כתוצאה מעיכוב משאבת אשלגן-מימן. תרופה זו אכן גורמת לשיפור המודינמי, אולם ללא הבדל משמעותי בתמותה לעומת דובוטאמין.

Digoxin

יוצאת דופן בקבוצת האינוטרופיות החיוביות. יעילותה בהקלת תסמינים הוכחה בעשרות מחקרים בחולי איס"ל. מחקר מסויים הראה שמתן Digoxin אינו כרוך בעלייה בתמותה. לפיכך ניתן להשתמש בתרופה זו, אשר לה טווח טיפולי צר (מרחק קצר בין יעילות לרעילות) במינון נמוך, כאשר ההמלצה היא לשמור על רמת דיגוקסין בדם קטנה או שווה ל-0.9 ננוגרם/מ"ל.

חוסמי ביתא

מתן חוסמי ביתא משפר את תפקוד הלב, מונע את שינוי הצורה, מקל תלונות בחלק

בניגוד למה שהורגלנו לגבי התסמונת המטבולית, טרשת עורקים ו/או סוכרת, חולי איס"ל הסובלים מדלדול שרירים ומקחקציה חייבים בדיאטה עשירה

resynchronization therapy), שהביא לשיפור בתחלואה ולהפחתה בתמותה בחולים עם מקטע פליטה מתחת ל-35-30% עם הפרעה בהולכה התוך חדרית (רוחב QRS 0.12 שני ומעלה), בעיקר עם חסם בצרור ההולכה השמאלי (LBBB). במקרים רבים מושגת שילוב של שניהם: דפיברילטור עם קיצוב דו-חדרי (CRTD). לעתים שימוש בהמופילטרציה או בדיאליזה להסרת עודף הנוזלים עשוי לסייע בסילוק עודף הנוזלים, תוך הפחתת מינון הטיפול התרופתי, בעיקר של משתנים, ותופעות הלוואי הכרוכות בו, עם שיפור קליני משמעותי.

אנמיה בחולי איספיקת לב קשורה לעלייה בתחלואה ובתמותה, ולהחמרת התפקוד הכלייתי. מחקרים אפידמיולוגיים מצביעים על רמת המוגלובין אופטימלית של 15-16 גר%. אולם האם תיקון המוגלובין על ידי מתן ברזל ותכשירי אריתרופויטי עשוי לשפר? מתן ברזל תוך ורידי, כאשר הייתה עדות לחוסר ברזל, גרם לשיפור סימפטומטי עם או ללא עלייה בהמוגלובין. מזה שני עשורים קיים שימוש בתכשירי אריתרופויטי בעיקר עבור חולי מחלות כליה ועבור חולים המטולוגיים. משנת 1999 פורסמו מחקרים רבים, קטנים יחסית, המצביעים על שיפור סימפטומטי והפחתת אשפוזים, עם מתן תרופות אלו לחולי איס"ל. אולם מצד שני לתכשירי האריתרופויטי, תופעות לוואי משמעותיות, כגון שיעור גבוה יותר של חזרה של מחלה ממארת, עליית לחץ הדם, ונטייה ליצירת קרישי דם. מחקרים מבוקרים, בעיקר בקרב חולים נפרולוגיים, הראו שתיקון לערכי המוגלובין מעל 12 גר% עלול להיות קשור לעלייה בתמותה. לפיכך, בחולי כליה המוגלובין מתוקן עד לערכים של 10-11 גר%. המחקרים הקטנים באיס"ל

הראו שיפור בתחלואה כאשר המוגלובין תוקן לערכי המוגלובין של 13 גר% ומעלה. בחודשים הקרובים יסתיים הגיוס למחקר RED-HF (2,600 חולים), האמור לתת תשובה לשאלה על הגישה הטיפולית הנכונה. חולי איס"ל מפתחים תכופות ירידה ניכרת במשקל עד קחקציה, הכרוכה אף היא בעלייה בתמותה. בבדיקת משקל וגובה - האינדקס המטבולי הבסיסי (BMI) - של חולים אלו מתברר שהערך האופטימלי שבו שיעורי התמותה הם נמוכים ביותר הוא 26-27, דהיינו נטייה קלה להשמנה. לפיכך, בניגוד למה שהורגלנו לגבי התסמונת המטבולית, טרשת עורקים ו/או סוכרת, חולים הסובלים מדלדול שרירים ומקחקציה חייבים בדיאטה עשירת קלוריות, חלבונים, שומנים ופחמימות. כיון שבדרך כלל הם אינם מסוגלים לאכול ארוחה גדולה, עליהם לאכול ארוחות קטנות ותכופות, המכילות מאכלים עתירי אנרגיה.

לפעילות הגופנית יש חשיבות מכרעת בשיפור איכות החיים ותוחלת החיים של חולי איס"ל. מחקרים מצביעים, כי השתתפות של חולים בתוכנית שיקומית, וחולים הפעילים גופנית, אכן חשים טוב יותר ומשיגים הפחתה משמעותית בשיעור האשפוזים ואף בתמותה.

מאחר ולחולי איס"ל נשקפת סכנת חיים, ותכופות אף קיימת מגבלה תפקודית משמעותית, הם מפתחים תכופות תסמיני דיכאון וחרדה הכרוכים אף הם בתחלואה ובתמותה. הטיפול הוא משולב. יש לשוחח עם החולה על מחלתו, על השיפור הניכר שחל ביכולת הטיפול שלנו, ועל אפשרויות נוספות העומדות בפנינו. יש לשאוף להחזיר את החולה לעבודה ולפעילות, גם אם מדובר בחולה הסובל מאיספיקת לב קשה, או לחלופין להציע לו להעסיק את עצמו בתחביבים ובפעילות המתאימים לכשור הגופני. כאמור, גם פעילות ספורטיבית סדירה, ולו אף מתונה, עשויה להחזיר את ביטחונו העצמי ולשפר את מצב רוחו. במידת הצורך, יש להוסיף תכשירים נוגדי דיכאון ו/או חרדה, תוך שימת לב לתופעות הלוואי שלהם (בהתאם לתרופה), כגון היפונתרמיה, עליית דופק ולחץ דם.

בחולי איס"ל על רקע מחלת לב איסכמית, כאשר יש עדות לאיסכמיה משמעותית (מעל

10%) ו/או כאשר יש עדות לחיות של שריר הלב, יש התוויה לרה-וסקולריזציה. למרות הסיכון הגבוה יחסית הכרוך בביתוח או אף באנגיופלסטיקה כלילית בחולים אלו, הרי אצל חולה עם תפקוד לב ירוד ועדות לחיות (viability) גבוהה של שריר הלב, הסיכון לתמותה בגישה שמרנית גבוה אף יותר. תיקון או החלפת מסתמים, כריתת מפרצת (אנוריזמה) ועוד - עשויים אף הם להקל על תלונות החולה, להאריך את תוחלת חייו ולהפחית היארעות של הפרעות קצב ממאירות. מקרים קשים, שאינם משתפרים בטיפולים השגרתיים, מופנים להשתלת לב או להשתלת מכשיר התומך בפעולת הלב (ventricular assist device).

סיכום

מטרתו של הטיפול באיס"ל למנוע התפתחות המחלה או התקדמותה, להקל את התלונות של החולה ולהאריך את תוחלת החיים שלו. בידינו כיום מגוון רחב של תרופות ואמצעים יעילים העשויים לסייע לנו בכך. הטיפול בחולים אלו הוא מורכב. מדובר במרבית המקרים במתן תרופות וטיפולים שגרתיים "שכל אחד יכול לתיתם". אולם קיים לעיתים קושי לשלב את הטיפולים השונים, להתמודד עם תופעות הלוואי שלהם, ולמרות כל אלה לשאוף להגיע למינוני מטרה. כל אלו, יחד עם הרצון להחזיר במטופל תחושת ביטחון כי למרות שמדובר במחלה קשה - עתידו עוד לפניו - מצריכים ידע, כישורים ומיומנות לא פשוטים. ■

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K et al, Eur Heart J. 2008; 19:2388-2442
2. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults, A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Jessup M et al, Circulation. 2009; 119:e391-e479
3. Heart Disease and Stroke Statistics_2011 Update: A Report From the American Heart Association, Roger VL et al, Circulation published online 2010;Dec 15.
4. Jessup M, Brozena S: Medical Progress: N Engl J Med 2003; 348: 2007-2018

"עמידות" טסיות לאספירין וקלופידוגרל – שיטות לאבחון ומשמעות קלינית

ד"ר מענית שפירא / מעבדה המטולוגית, מרכז רפואי הל-יפה.

הטיפול המקובל כיום בחולים טרשתיים הוא טיפול משולב של קלופידוגרל ואספירין. נמצא כי טיפול זה יעיל מאוד. אולם, לא כל החולים מגיבים באופן שווה לטיפול, וישנם מקרים רבים של אירועים איסכמיים חוזרים תוך כדי טיפול. הסיבות לכישלון הטיפול נובעת ממספר מנגנונים. כיום קיימות כמה שיטות מעבדה לבדיקות איגור טסיות, אך אין תמימות דעים לגבי הבדיקה המועדפת, כמו גם מה משמעות הבדיקה מבחינה קלינית

מבוא

מחלות טרשתיות גורמות ליותר מ-40% מכלל מקרי המוות בעולם המערבי. הטיפול המיטבי במחלות אלו כולל טיפול במעכבי איגור (אגרגציית) טסיות (Anti-Platelet Therapy). הטיפול המקובל כיום בחולים טרשתיים הוא טיפול משולב של קלופידוגרל (Clopidogrel, e.g. - PLAVIX, CLOPID) ואספירין. נמצא כי טיפול זה יעיל מאוד במניעת אירועים לבביים חוזרים במגוון של מחלות קרדיוסקולריות, ובכלל זה לאחר צנתורים והכנסת תומכנים. אולם, לא כל החולים מגיבים באופן שווה לטיפול, וישנם מקרים רבים של אירועים איסכמיים חוזרים תוך כדי הטיפול המשולב. מספר מחקרים הראו כי "עמידות", או תגובה מוגבלת של הטסיות לקלופידוגרל ואספירין היא ככל הנראה הגורם העיקרי לכישלון של הניסיון

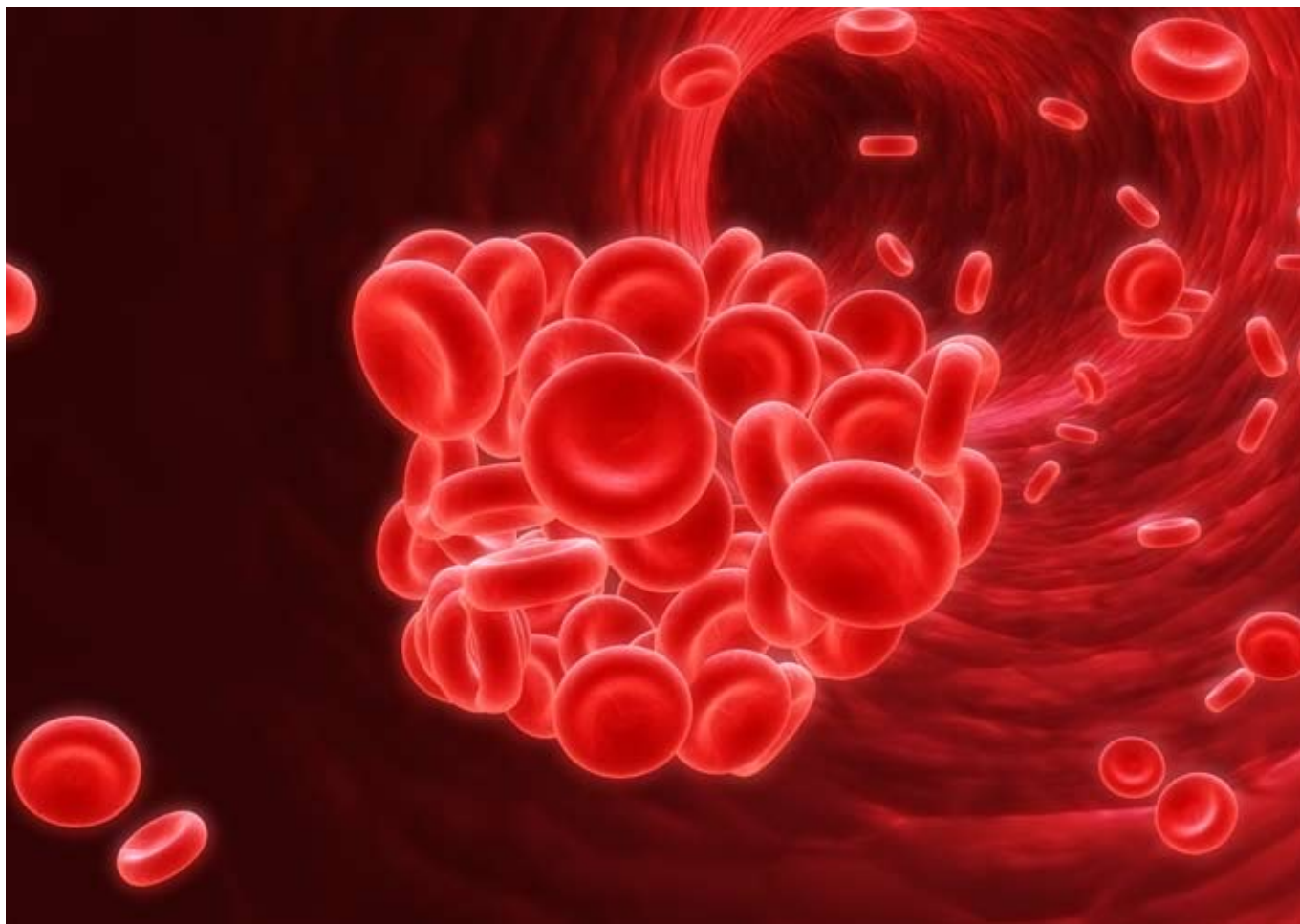
הטיפול. במאמר זה נסקור את המנגנונים האפשריים לעמידות לקלופידוגרל ולאספירין, שיטות המעבדה לבדיקת איגור טסיות, ואם בדיקה של מידת התגובה של הטסיות לקלופידוגרל ולאספירין יכולה לתרום לטיפול מיטבי בחולים טרשתיים בעתיד.

מנגנוני עמידות לקלופידוגרל ואספירין

בעת פגיעה בכלי דם וחשיפת הסאב־אנדותרל נקשרים חלבונים לקולטנים על פני הטסיות ומשפעלים אותם. הטסיות המשופעלות מפרישות מגוון חומרים, הפועלים להגברת התהליך במשוב חיובי. בין החומרים המופרשים מהטסיות: קולגן, תרומבין, טרומבוקסן A₂ (TXA₂) ו־ADP. לחומרים אלה קולטנים על גבי הטסיות וקישורם לקולטן מעצים את תהליך האיגור. אספירין

וקלופידוגרל פועלות במנגנונים שונים לעיכוב איגור טסיות באופן בלתי הפיך, ולכן השפעתם נמשכת כ־10 ימים, זמן החיים הממוצע של הטסיות בדם. קיימים מגוון מנגנונים בהם תגובת הטסיות לעיכוב היא פחותה מן הצפוי.

הקלופידוגרל הוא Pro-drug שתהליך הספיגה והמטבוליזם שלו תלוי באנזימים בעלי פולימורפיזם גנטי. שלב הספיגה במעי מוגבל על ידי משאבה, המקודדת על ידי הגן ABCB1. בכבד עוברת התרופה הידרוליזה בשני שלבים למטאבוליט הפעיל R-130964. בשני השלבים מעורבים מספר איזומרים מקבוצת ציטוכרום P450, ולחלק מהם יש פולימורפיזם גנטי המשפיע על קצב פעילותם. אחד האנזימים המשמעותיים בתהליך נקרא CYP2C19, ולו מספר ואריאנטים המסומנים כ־2*, 3*, 4*, 5* ועוד. נמצא כי הואריאנט



נֶ"כ Pro-drug, הקלופידוגרל תלוי במטבוליזם האנזימתי שבכבד. אחד האנזימים המשמעותיים הוא בעל מספר ואריאנטים, כאשר ואריאנט 2* מוריד את קצב הפעילות של האנזים

תואם תגובה נמוכה של טסיות לעיכוב על ידי אספירין באנשים בריאים. בחולים במחלות לבביות ההתאמה הייתה פחות ברורה. למרות שיש מספר גנים מועמדים, המשפיעים על תגובת הטסיות לאספירין, לא נמצא פולימורפיזם התורם משמעותית למצב של "עמידות" בחולי לב.

באינדקס מסת גוף (BMI), סוכרת ו־Acute Coronary Syndrome. המנגנונים הגורמים לירידה בתגובה אינם ברורים, אך במצבים אלו קיימת "עמידות" לא רק לקלופידוגרל אלא למעכבי טסיות נוספים, וככל הנראה אלו מצבים בהם יש הגברה אנדוגנית של תהליך איגור הטסיות. היעדר היענות לנטילת התרופה היא גורם שיש לשלול בתהליך האבחון של עמידות לתרופה. תגובה מופחתת של טסיות לעיכוב על ידי אספירין יכולה לנבוע ממספר מנגנונים: ספיגה מופחתת או מטאבוליזם מוגבר, ייצור TXA2 במנגנונים אחרים שאינם מעוכבים על ידי אספירין או מנגנונים אחרים המפעילים איגור טסיות (ADP, תרומבין, קולגן) שמתגברים על העיכוב. מספר מחקרים בדקו ירידה בעיכוב עקב פולימורפיזם של האנזים *cox1*, אך התוצאות אינן חד משמעיות. ואריאנט PIA1/A2 לקולטן GPIIb/IIIa

*2 מוריד את קצב הפעילות של האנזים ובקרב נשאים לכן יש רמות נמוכות של התרופה הפעילה. במחקר TIMI38 נמצא, כי נשאים לוואריאנט הם בעלי סיכון גבוה פי 3 לאירועים טרומבואמבוליים ולחסימה של תומכן לאחר צנתור. ממצאים אלו הביאו לכך שה־FDA פרסם הערה לתכשיר, האומרת כי במטופלים הומוזיגוטיים לפולימורפיזם *2 CYP2C19 יש לשקול שינוי מינון או מעבר לטיפול בנוגד טסיות אחר. כיוון שתרופות נוספות עוברות מטאבוליזם בכבד על ידי אנזימים מקבוצת ציטוכרום P450, קיימות גם אינטראקציות בין תרופתיות רבות לקלופידוגרל, ביניהן: סטטינים, חוסמי תעלות סידן ומעכבי משאבת פרוטונים, PPI. כל אלה מעכבות את האפקט. תרופות המגבירות את האפקט הן: Rifampin, St. John's wort וטבק. גורמים נוספים התורמים לירידה בתגובה לקלופידוגרל כוללים: עלייה

שיטות מעבדה לבדיקת איגור טסיות



1. השיטה המשמשת כ־golden standard לבדיקת איגור טסיות היא האגרומטריה - Light Transmission Aggregometry (LTA) - בבדיקה זו בודקים את עוצמת ההעברה של האור בפלסמה עשירה בטסיות לפני ואחרי שפעול על ידי חומרים שמגבירים איגור טסיות, בהשוואה לפלסמה דלה בטסיות. לצורך עריכת הבדיקה יש להכין מאגר (pool) של דגימות מאנשים בריאים (לא מטופלים), אשר משמשים כבקרה, וניתן לבדוק מספר אגוניסטים בהם: תרומבין, קולגן, חומצה ארכיונית ו־ADP. שיטה ותיקה זו אמينة מאוד, אולם יש בעיה באחידות בין מעבדות, כי ניתן להשתמש בריכוזים שונים של האגוניסטים. בנוסף היא מורכבת מבחינה טכנית ודורשת זמן רב וצוות מיומן. קיימת בדיקה דומה בדם מלא, שהיא חדשה יחסית ולגביה יש פחות מידע.

2. VASP הוא חלבון תוך תאי הנמצא בטסיות. בעת שפעול של הקולטן P2Y12 על ידי ADP החלבון עובר זרחון ואילו כאשר הרצפטור מעוכב החלבון נמצא במצב לא מזורחן. בעזרת Flow Cytometer ניתן לכמת את כמות החלבון המזורחן בטסיות. הכמות נמצאת ביחס ישר למידת שפעול הטסיות בתגובה ל־ADP. בדיקה זו נמצאת בקורלציה גבוהה ל־LTA, אך היא יקרה, דורשת מכשור ייחודי שלא נמצא בכל מרכז רפואי וצוות מיומן. בבדיקה זו מודדת תגובה לקלופידוגרל בלבד ולא לאספירין.

3. Verify Now הוא מכשיר Point of care הבודק אגלוטינציה של טסיות על beads מצופים פיברינוגן בנוכחות ADP או חומצה ארכיונית. הבדיקה נעשית בדם מלא (ממבחנת ציטראט) וניתן לבצעה גם על ידי צוות רפואי שאינו מיומן בעבודת מעבדה. תוצאות הבדיקה מהירות והן ניתנות בערכי ARU/PRU - P2Y12/Aspirin Reaction Units וכאחוז עיכוב על ידי התרופה. לא ניתן ללמוד מהן על המצב הבסיסי של המטופל לפני הטיפול, כלומר התוצאות הן יחסיות ולא מוחלטות. במחקרים רבים נמצאה התאמה

גבוהה בין התוצאות במכשיר זה לבין ה־LTA.

4. PFA100 הוא מכשיר point of care שבו מוזרק דם מלא (ממבחנת ציטראט) דרך קרום דק המצופה בקולגן עם אפינפרין או ADP, האגוניסטים גורמים לשפעול הטסיות ויצירת פקק, החוסם את המשך מעבר הדם דרך הקרום. הזמן עד להפסקת הזרימה Closure Time (CT) הוא המדד לתגובת הטסיות. בבדיקה זו מהירה וניתנת לביצוע על ידי צוות לא מיומן. ניתן להשתמש בבדיקה לאבחון מצבי חסר בתפקוד טסיות וכן להשפעת תרופות המעכבות איגור טסיות.

5. מיפוי טסיות היא שיטה לבדיקת ההשפעה של מעכבי איגור טסיות במכשיר

הטרומבואלסטוגרף. מכשיר זה משמש לבדיקת תפקוד מערכת הקרישה, כולל פקטורי הקרישה, פיברינוגן, טסיות ומערכת הפיברינוליזה. הבדיקה משמשת בעיקר במצבי דם עם עקב טראומה או בניתוח לצורך שימוש מושכל במוצרי דם. הבדיקה מתבצעת בדם מלא (ממבחנת ציטראט) ובעת תהליך הקרישה נוצר החלבון תרומבין שהוא האגוניסט הפוטנטי ביותר לתהליך איגור טסיות. רמות התרומבין הגבוהות בדם in-vitro מתגברות על ההשפעה המעכבת של אספירין או קלופידוגרל, וכדי לבדוק את השפעתם המעכבת יש צורך בבדיקה ייחודית הנקראת מיפוי טסיות. לבדיקה זו נלקח הדם במבחנת הפרין, המונע יצירה

"כיוון שיעילות המינון הנמוך זהה למינון הגבוה, ומאידך הסיכון לדמם הינו תלוי מינון, המלצתנו להסתפק במינון הנמוך"

מתוך נייר העמדה מטעם האיגוד הקרדיולוגי בישראל:
אספירין למניעה ראשונית של מחלות קרדיווסקולאריות. ספטמבר 2010

|||||Lead



מינון מדויק הוא לב הטיפול

כשמדובר בלב, צריך מיקרופירין 75

התרופה ללב עם המינון האפקטיבי
הנמוך ביותר (75 מ"ג), שמצמצם
את תופעות הלוואי



דקסל
פ א ר מ ה

מינון שכדאי לקחת ללב
www.levtov.co.il

נושא עיקרי שנוי במחלוקת – מהי שיטת הבדיקה המדויקת ביותר לקביעת "עמידות"

מחקר שהשווה ארבע שיטות שונות לבדיקת עמידות לקלופידוגרל מצא התאמה נמוכה מאוד בין הבדיקות השונות.

של תרומבין. בתהליך הבדיקה משפעלים את מערכת הקרישה בעזרת ארס נחש המפעיל ישירות את פקטור II וניתן לראות את תרומת הפיברונוגן ליצירת הקריש ללא טסיות. בשלב השני חוזרים על הבדיקה בנוכחות ADP או חומצה ארכידונית וניתן לראות את תרומת הטסיות לחוזק של הקריש. המדד MA (Maximum Amplitude) נמדד בשלושת המצבים: בדיקה רגילה, ללא טסיות, ועם חומצה ארכידונית/ADP. ניתן לחשב מן העקומות את אחוז העיכוב המושרה על ידי אספירין לקלופידוגרל.

6. רמות TXA2 בסרום או המטאבוליט 11-dehydro-TXA2 בשתן מהוות מדד למידת העיכוב של האנזים של cox1 על ידי אספירין. כאשר המטופל מגיב לאספירין יימצאו רמות נמוכות בשתן, ואילו בחולה שאינו מגיב לתרופה יהיו ערכים גבוהים. אולם בחלק מהמצבים למרות ירידה ברמות החלבון תגובת הטסיות אינה יורדת. כיום ניתן לקנות ערכות ביתיות לבדיקה זו.

המשמעות הקלינית של "עמידות" טסיות לאספירין ולקלופידוגרל - נושא במחלוקת

טיפול משולב בקלופידוגרל ובאספירין הוא טיפול הבחירה בחולים טרשתיים למניעת אירועים חוזרים ולאחר צנתורים והשתלת תומכנים. עם זאת, למרות הטיפול קיימת

תחלואה חוזרת ואירועים טרומבואמבוליים, כולל חסימת התומכן תוך כדי הטיפול. היעדר תגובה קלינית מספקת לטיפול מתאים לתגובה ירודה של הטסיות לעיכוב על ידי התרופות. תופעה זו תוארה במספר רב של מחקרים, שבוצעו בשיטות שתוארו לעיל. אולם שני נושאים עיקריים עדיין שנויים במחלוקת לגבי בדיקות המעבדה ומשמעותן הקלינית:

1. מהי שיטת הבדיקה המדויקת ביותר לקביעת "עמידות".
 2. כיצד לטפל באדם עם תגובת טסיות נמוכה לאספירין או לקלופידוגרל ומה משמעות השינוי על התוצאה הקלינית.
- מחקרים רבים הראו התאמה בין שיטות שונות לבדיקת תפקוד טסיות, ומחקרים אחרים הראו כי אין התאמה טובה בין שיטות הבדיקה השונות. מחקר שהשווה ארבע שיטות שונות לבדיקת עמידות לקלופידוגרל: LTA, Verify Now, PFA-100 ואגרנומטריה בדם מלא, מצא התאמה נמוכה מאוד בין הבדיקות השונות - מטופלים שהוגדרו כעמידים בתבחין אחד נמצאו רגישים באחר ולהיפך. מחקר נוסף, שבדק תגובה לאורך זמן בשלושה מכשירים שונים, לא מצא התאמה בין המכשירים השונים, ובנוסף מצא כי באותו נבדק ובאותה בדיקה הייתה שונות של עד 40% בתוצאה בזמנים שונים. כלומר, בשיטה עצמה יש שונות גדולה בין חזרות על אותה בדיקה. ממצאים אלה הניעו את האיגוד האמריקאי לרופאי חזה (ACCP) להמליץ לא לבצע בדיקות שגרה לתפקוד טסיות בחולים המטופלים במעכבי איגור טסיות. לעומת זאת איגודים אחרים כן ממליצים לשקול את ביצוע הבדיקה במקרים בהם תוצאות הבדיקה ישפיעו על מהלך הטיפול.
- ב-2008 פורסמה מטה-אנליזה שבחנה את המשמעות הקלינית של תגובת טסיות נמוכה לאספירין בתבחינים שונים לתפקוד טסיות. המחקר סקר 20 מחקרים אשר הקיפו 2,930 חולים במחלה קרדיוסקולרית. נמצא כי 28 אחוז מהטופלים אובחנו כ-"עמידים" לאספירין. אירוע קרדיוסקולרי אירע ב-41 אחוז ממטופלים אלה עם סיכון יחסי (Odds ratio) של פי 3.85, בהשוואה למטופלים שהגיבו לטיפול באספירין. 5.7 אחוזים מהחולים נפטרו עם סיכון יחסי של פי שישה בהשוואה למטופלים שהגיבו לטיפול באספירין, וכ-39 אחוז מהם סבלו מ-Acute

Coronary Syndrome. על בסיס מטה-אנליזה זו לא ניתן היה לקבוע באופן ודאי מהי בדיקת המעבדה היעילה ביותר לגילוי של עמידות לאספירין. בחולים העמידים לאספירין לא נצפה יתרון בשימוש בטיפול בנוגד קרישת טסיות אחר. מטה-אנליזה דומה, שפורסמה ב-2010 לגבי קלופידוגרל, הראתה גם היא עלייה בסיכון לאירועים איסכמיים חוזרים בחולים שהראו תגובת טסיות נמוכה לטיפול, עם שונות גדולה בסיכון היחסי בין המחקרים, כתלות בשיטה ובערכי הסף שנקבעו להגדרת "עמידות". מחקר שפורסם לאחרונה הראה, כי העלאת המינון של קלופידוגרל בחולים שנמצאו "עמידים" לטיפול ברמת הבדיקה, לא שיפרה את המצב הקליני של החולים. לאורך זמן לא היה הבדל בין הקבוצות השונות.

סיכום

טיפול משולב באספירין ובקלופידוגרל הוא טיפול הבחירה בחולים טרשתיים למניעת הישנות של אירועים איסכמיים. הסיבות לכישלון של הנסיון הטיפולי אינן ברורות, אך יש מידע רב המכוון לכך שתגובה לא מספקת של עיכוב איגור טסיות הוא אחד המנגנונים העיקריים לתופעה. המנגנונים האפשריים לתגובה לא מספקת של טסיות הם רבים, וכוללים היבטים פרמקוקינטיים, פרמקודינמיים ופרמקוגנטיים. מספר תבחינים פותחו לבדיקת תפקוד טסיות ותגובת הטסיות לטיפול בקלופידוגרל ובאספירין, אולם ההתאמה בתוצאות בין המכשירים השונים אינה גבוהה ולא ברור באיזה תבחין יש להשתמש, ואם ניתן לשנות את מהלך הטיפול בהתאם לתוצאות הבדיקה. מחקרים מראים כי העלאת המינון לחולים שהוגדרו "עמידים" שיפרה את תגובת הטסיות לתרופה ברוב המקרים, אך אינה משפיעה על התחלואה והתמותה של קבוצת חולים זו. לאור כך חלק מהאיגודים הקרדיולוגיים לא ממליצים על ביצוע בדיקות שגרה למטופלים בעוד האחרים ממליצים על ביצוע הבדיקה רק אם היא תשפיע על הטיפול. לאחרונה אושרו תרופות נוספות המעכבות איגור טסיות, אשר פועלות במנגנונים שונים מאספירין / קלופידוגרל (Prasugrel, Ticagrelor). יש צורך במחקרים נוספים לקביעת פרוטוקולים טיפוליים בעתיד ולקבלת ההחלטה אם לכלול בדיקות שגרה לתפקוד טסיות בפרוטוקולים אלו. ■

אחכני שום אחיכנה

לא משנה חגי היא גופסת אוגו, הביג, הסקודה או הביאויים,
גחיד היא תגיסה בקלס האא נכונ... החיכנה ש!.
אכא מאס שהכני אג מינר ריין בקלס שהחיכנה תגיסה
אני פשוט אוחכני אה שום! לא יאוחני, אכא כככו מינר ריין
הוכדני אג החיכנוג מהכאש.

גמח, 34 נשואה 2+



MING RAINE

מינר ריין - מסייע לטיפול במיגרנה וכאבי ראש

- ✓ מסייע לטיפול במיגרנות, בסחרחורות ובכאבי ראש
- ✓ מסייע לטיפול במיגרנות וכאבי ראש הנגרמים בזמן מחזור, יתר לחץ דם ומתח
- ✓ מסייע לשיפור אספקת החמצן ומונע התכווצות כלי דם
- ✓ מיוצר בתקני איכות ובקרה של תעשיית התרופות (תקן GMP תרופות)
- ✓ איכות חומרי גלם ללא תחרות המופקים משדות גידול אורגניים מבוקרים (תקן GAP)
- ✓ פורמולת פטנט ייחודית המבוססת על רכיבים טבעיים בלבד

להשיג ב- **סופר-פארם**, ניו-פארם ובבתי המרקחת והטבע המובחרים



החיים הם אוצר

5,000 שנות חוכמת הרפואה הסינית בשילוב חזית המחקר הרפואי

www.shizhen.co.il

מידע זה אינו רפואי ואינו התוויה, בכל מקרה של בעיה רפואית יש לפנות לרופא המטפל

ההיגיון הקליני של הטיפול הפרמקולוגי באי ספיקת לב

מג' אלינה אמיתי / רוקחת קלינית חטיבת הפנימיות מרכז רפואי מאיר

עקרונות הטיפול באי ספיקת לב כוללים היבטים אינטגרטיביים רבים כמו איזון מצבי מחלה משניים, שינוי אורח חיים וכו'. הכתבה שלפנינו מתמקדת בחלק הפרמקולוגי של הטיפול שלו יש מספר מטרות כמו: הקלה בסימפטומים, האטה של התדרדרות התפקוד הלבבי והפחתת תמותה, ומפרט את ההמלצות האמריקאיות לטיפול.

מבוא

אי ספיקת לב הוא השלב הסופי של מגוון מחלות קרדיאליות הפוגעות במבנה או בתפקוד הלב. אי ספיקת לב יכולה להיות אקוטית או כרונית; הדבר תלוי בקצב התפתחות התסמינים. לרוב אי ספיקת לב מתפתחת לאט, לכן תוך כדי יכולים להתפתח מנגנוני פיצוי (כגון היפרטרופיה של מבנה הלב). במקרה של אי ספיקת לב אקוטית אין זמן להתפתחות מנגנוני פיצוי ותיכנן פגיעה בהספקת הדם לאיברי המטרה. דוגמאות: בלבול בשל ירידה בפרפוזיה למוח, חולשה בשל ירידה בפרפוזיה לשרירי השלד, התפתחות בצקות פריפריות בשל אגירת נתרן ומים כתוצאה מירידה בפרפוזיה לכליות ועוד¹. ניתן לסווג אי ספיקת לב במספר דרכים, אך הסיווג הנפוץ ביותר הוא אי ספיקת לב סיסטולית או דיאסטולית³. אי ספיקת לב סיסטולית - החלשות עוצמת

5. מעקב תדיר אחר משקל הגוף לצורך איתור עלייה במשקל בגלל צבירת נוזלים ובצקות.

הטיפול הפרמקולוגי באי ספיקת לב

לטיפול הפרמקולוגי באי ספיקת לב יש מספר מטרות: הקלה בסימפטומים, האטה של התדרדרות התפקוד הלבבי והפחתת תמותה. בנוסף - הטיפול הפרמקולוגי מתמקד במניעה של אריתמיות, מניעת ארועים טרומבואמבוליים, טיפול באנמיה וגורמים נוספים העלולים להחמיר אי ספיקת לב^{1,2}, כאשר לחלק מהתרופות המרכיבות את הטיפול באי ספיקת לב יש יותר מתפקיד אחד. תרופות להקלה בסימפטומים: Digoxin, Diuretics, Beta blockers, ACEI/ARBs תרופות להפחתת תמותה: ACEI/ARBs, Beta Blockers תרופות בעלות יתרון בחולים נבחרים:

ההתכווצות החדרית, ירידה בנפח פעימה וכתוצאה מכך ירידה בתפוקת הלב. אי ספיקת לב דיאסטולית - הרפיה חדרית לא יעילה הגורמת למילוי לקוי של החדר, ירידה בנפח הפעימה וכתוצאה מכך ירידה בתפוקת הלב. יתכן שילוב של שני המצבים.

עקרונות הטיפול באי ספיקת לב^{2,4}

- איזון מצבי מחלה משניים, כגון: סוכרת, תפקודי בלוטת התריס, פרופיל שומנים, יתר לחץ דם ועוד.
- שינוי אורח חיים, כגון: הפסקת עישון, צריכה מוגבלת של אלכוהול, ירידה במשקל ועוד.
- הפסקת טיפול בתרופות שעלולות להחמיר אי ספיקת לב, כגון: Calcium channel blockers, NSAIDs, Thiazolidinediones ועוד.
- חיסון עונתי נגד דלקת ריאות ושפעת.

במקרה של משתני לולאה האפקט הקליני מושג תוך מספר ימים, וזאת בהשוואה לאפקט הקליני של ACEI או חוסמי בטא, המושג תוך מספר שבועות עד חודשים

Spirolactone/Eplerenone,
Hydralazine, Nitrates

רמת ההוכחה המדעית עבור טיפול מסויים

Level A - המידע מבוסס על מחקרים קליניים כפולי סמיות (RCT) רבים או מטה-אנליזות

Level B - המידע מבוסס על מחקר RCT בודד או מחקרים שאינם RCT
Level C - המידע מבוסס על דעות של מומחים בתחום או על מקרים קליניים (case studies)

Class I - הטיפול יעיל, יש לתת את הטיפול
Class IIa - יש הגיון במתן הטיפול, אך יש צורך במידע מחקרי נוסף בתחום.
Class IIb - יש לשקול את מתן הטיפול, יש צורך במחקרים נוספים בתחום.
Class III - אין לתת את הטיפול כיון שהטיפול לא יעיל או אף מזיק.

- Loop diuretics משתני לולאה²

מטרתם היא הקלה בסימפטומים הנובעים מצבירת נוזלים, כגון: קוצר נשימה ובצקת פריפריית. צבירת נתון ונוזלים מובילים לבצקת ריאות ובצקת פריפריית. במקרה זה האפקט הקליני מושג תוך מספר ימים (וזאת בהשוואה לאפקט הקליני של ACEI או חוסמי בטא, המושג תוך מספר שבועות עד חודשים). למשתנים יש תפקיד חשוב ביותר בטיפול באי ספיקת לב, מעבר להקלה סימפטומטית על החולה, הם תורמים להצלחת הטיפול בתרופות משפרות שרידות. צבירת נוזלים עלולה להוביל לתגובה מופחתת ל-ACEI או הפעלת

מנגנוני פיצוי בתגובה לחסמי בטא. יחד עם זאת התאמת המינון של המשתנים צריך להיעשות בהדרגה ותוך מעקב צמוד אחר התגובות הקליניות של החולה, כי השתנת יתר בשילוב עם הטיפול התרופתי הנוסף, עלולה להוביל לתת לחץ דם ולאי ספיקת כליות.

Furosemide (FUSID) - המינון המקובל בחולי אי ספיקת לב: 20-40mg/day. בחולים הסובלים מ-volume overloaded התגובה הקלינית הרצויה היא הפחתה של כ־1 ק"ג ליום. אם החולה מגיב כצפוי יש להעלות את מינון המשתן עד לקבלת האפקט הרצוי. מומלץ לספק מנה חד יומית ולא לחלק את המנה לשתיים. משתנים במתן IV יותר פוטנטיים מאשר המינון האקוויוולנטי PO וישמשו לרוב במצבי מחלה קשים יותר. במידת הצורך ניתן להוסיף משתני Thiazide לצורך סינרגיזם. לאחר השתלטות על התסמינים,

ברוב המקרים החולה יישאר תחת טיפול במשתנים לאורך זמן כדי למנוע בצקות חוזרות.

המלצות לטיפול ב-Loop diuretics על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA (American College of Cardiology and American Heart

Association):

משתנים והגבלת צריכת מלח מומלצים לחולים סימפטומטיים בהווה או בעבר, ולבעלי ירידה במקטע פליטה שמאלי (LVEF) עם עדות לבצקות - Class I, - Level C

ACEI

הוכח כי תרופות אלו משפרות שרידות בכל רמה של מחלה. כל חולה, החל מאי ספיקת לב שמאלית קלה ואסימפטומטית ועד אי ספיקת לב בינונית-קשה, צריך להיות

ACEI הרשומים בישראל לטיפול באי ספיקת לב⁵⁻⁷

חומר פעיל	שם מסחרי	טווח מינונים מקובל לטיפול באי ספיקת לב	זמינות ביולוגית	T1/2
Benazepril	BENAZEPRIL TEVA	10-40 mg/day 1-2 times a day	37%	11h
Captopril	ACERIL CAPTOPRIL TEVA	12.5-150mg/day 2-3 times a day	75% בהשפעת מזון 30-40%	2h
Cilazapril	CILARIL VASCACE CILAZAPRIL TEVA	1.25-10mg/day once a day	57-76%	36-49h
Enalapril	e.g. - CONVERTIN ENALADEX ENALAPRIL	2.5-40 mg/day 1-2 times a day	60%	12h
Lisinopril	TENSOPRIL	2.3-40 mg/day once a day	25% (6-60%) כ־16% בחולי אי ספיקת לב	12h
Ramipril	e.g. - TRITACE RAMITENS	1.25-10 mg/day 1-2 times a day	50%	13-17 h

ARB הרשומים בישראל לטיפול באי ספיקת לב

חומר פעיל	שם מסחרי	טווח מינונים מקובל לטיפול באי ספיקת לב	זמינות ביולוגית	T1/2
Losartan	e.g. - OCSAAR, LOSARDEX, LOTAN	12.5-50mg/day once a day	33% פי 2 במחלת כבד פעילה	2-6h
Candesartan	ATACAND	4-32 mg/day once a day	15%	9-12h
Valsartan	e.g. - DIOVAN, VECTOR	40-160 mg 1-2 times a day	25% (10-35%)	6h



של הטיפול התרופתי. בפועל הגישה הקלינית מתבססת על הערכת מצב עבור החולה הספציפי וקבלת החלטה על סמך זה. ACEI יספקו הטבה באפקטים הממודינמיים תוך זמן קצר יחסית ולא יחמירו אי ספיקת לב בטווח הקצר. חסמי בטא יספקו הטבה המודינמית מושהית ואפילו תיתכן הרעה בתפקוד הקארדיאלי בתחילת הטיפול, אך לטווח הארוך יש להם יתרון טיפולי עצום ושיפור השרידות עבור חולים בעלי ירידה במקטע פליטה שמאלי (LVEF). הטיפול מתחיל במינון נמוך ועולה בהדרגה. חשוב

כל חולה, החל מאי ספיקת לב שמאלית קלה ואסימפטומטית ועד אי ספיקת לב בינונית-קשה, צריך להיות מטופל בתרופה מתשפחת ACEI או ARB

מטופל בתרופה מתשפחת ACEI (ARBs אם יש אי סבילות ל-ACEI)². המלצות לטיפול ב-ACEI על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA:

1. מניעה של אי ספיקת לב בחולים הנמצאים בקבוצת סיכון, ביניהם: חולי סוכרת או חולי יתר לחץ דם עם גורמי סיכון לתחלואה קרדיווסקולרית, חולים עם רקע של טרשת עורקים (Class IIa, Level A).
 2. חולים עם היסטוריה של אוטם שריר הלב (Class I, Level A).
 3. חולים עם יתר לחץ דם והיפרטרופיה של החדר השמאלי (Class IIa, Level B).
 4. כל חולה עם ירידה בתפוקת הלב (Class I, Level A).
- על מנת להימנע מתופעות לוואי כמו תת לחץ דם או ירידה בתפקוד הכלייתי (ביחוד אוטמיה), יש להתחיל את הטיפול במינונים נמוכים של ACEI ולהעלות את המינון בהדרגה אחת לשבוע-שבועיים. במהלך תקופה זו יש לערוך בדיקות דם לרמות אשלגן ולתפקודי כליה.

Beta blockers

אחד הדיונים שהתנהלו בספרות בנושא טיפול באי ספיקת לב הוא: "במה להתחיל קודם: ACEI או Beta blockers?" המחקרים שהוכיחו שיפור שרידות בחולי אי ספיקת לב כתוצאה מטיפול ב-ACEI נערכו לפני המחקרים בנושא זה עם חסמי בטא. מחקרים מאוחרים יותר חושפים שככל הנראה האפקט הקליני יהיה זהה ללא קשר לסדר

- המלצות לטיפול ב-Beta blockers על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA:
1. כל חולה עם אי ספיקת לב סימפטומטית וירידה במקטע פליטה שמאלי (LVEF) Class I, Level A
 2. כל חולה עם היסטוריה של MI - Class I, Level A
 3. כל חולה לא סימפטומטי עם ירידה במקטע פליטה שמאלי וללא אוטם שריר הלב Class I, Level C

לטפל בתופעות לוואי העלולות להופיע בתחילת הטיפול בחסמי בטא על מנת שהמטופל יוכל להתמיד בנטילת התרופה. לדוגמה: יש לטפל במשתנים במקרה של צבירת נוזלים ובצקות, ניתן להחליף בין חסמי בטא שונים על פי פרופיל תופעות הלוואי - תת לחץ דם כתופעת לוואי אופייני יותר ל-Carvedilol מאשר ל-Metoprolol ועוד. ישנן תרופות נוספות הניתנות לקבוצות מוגדרות של חולים.

9 Aldosterone antagonist

Spirolactone (ALDACTONE, ALDOSPIRONE), Eplerenone, if Spirolactone is not tolerated (INSPIRA) הוכח כי תוספת של Aldosterone antagonist לחולים באי ספיקת לב קשה המטופלים ב-ACEI ו-Loop diuretics משפרת שרידות. כמו כן אלו יכולות להיות תרופות הבחירה במקרים בהם יש צורך בטיפול במשתנים בחולים עם אי ספיקת לב קלה-בינונית, הסובלים

Beta blockers הרשומים בישראל לטיפול באי ספיקת לב ⁸				
T1/2	אתרי פעילות	טווח מינונים מקובל	שם מסחרי	חומר פעיל
9-12h	β1	1.25-10 mg/day	CARDILOC CONCOR BISOLOL	Bisoprolol
7-10h	α1, β1, β2	3.125-50 mg 2 times a day	CARVEDILOL TEVA CARVEDEXXON	Carvedilol
3-7h	β1	12.5-200 mg/day (PO)	LOPRESOR NEOBLOC	Metoprolol

מחקרים מאוחרים יותר חושפים שנכל הנראה האפקט הקליני בין ACEI לבין חוסמי בטא יהיה זהה ללא קשר לאיזה תרופה תינתן קודם

1. Prakash C, Enrique V. Current Diagnosis & Treatment in Cardiology. Chapter 18. Congestive Heart Failure
2. Jessup M, et al. Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009 Apr 14;119(14):1977.
3. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010 Jan 21;362(3):228-38
4. Dosh SA. Diagnosis of heart failure in adults. Am Fam Physician. 2004 Dec 1;70(11):2145-52.
5. Leversha AM, et al. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. Arch Dis Child 1994;70:35-9.
6. Packer M, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999 Dec 7;100(23):2312-8.
7. Massie BM, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Arch Intern Med. 2001 Jan 22;161(2):165-71.
8. Foody JM, et al. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA. 2002 Feb 20;287(7):883-9.
9. Tang WH, et al. Aldosterone receptor antagonists in the medical management of chronic heart failure. Mayo Clin Proc. 2005 Dec;80(12):1623-30.
10. Taylor AL, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004 Nov 11;351(20):2049-57. Epub 2004 Nov 8.
11. Spencer A. Morris, et al. Digoxin Therapy for Heart Failure: An Update. Am Fam Physician. 2006 Aug 15;74(4):613-618.



לב סימפטומטית למרות הטיפול ב-ACEI, משתנים וחסמי בטא. (Class I, Level B)
2. עבור חולים הסובלים מאי ספיקת לב סימפטומטית למרות הטיפול ב-ACEI וחסמי בטא. (Class IIa, Level B)

11 Digoxin

(DIGOXIN-ZORI, LANOXIN) Digoxin הוכח, כי הוא יעיל במניעת אשפוזים חוזרים, אך ללא השפעה על שיפור השרידות של החולים.
המלצות לטיפול ב-Digoxin על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA:
1. חולי אי ספיקת לב, בעלי ירידה במקטע פליטה שמאלי (LVEF), הנשארים סימפטומטיים, כאשר המטרה היא לנסות להפחית את כמות האשפוזים החוזרים בחולים אלו (Class IIa, Level B).
2. חולי אי ספיקת לב ופרפור עליות המגיבים לטיפול, יחד עם זאת ישנה עדיפות לחסמי בטא לטיפול ב-Ventricular response rate עקב יעילות רבה יותר של חסמי בטא בזמן מאמץ (Class IIa, Level A) ■

מהיפוקלמיה ($\text{plasma potassium} \leq 3.8$ meq/L). המלצות לטיפול ב-Aldosterone antagonist על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA:
התרופה מומלצת לחולים עם אי ספיקת לב סימפטומטית בינונית-קשה בעלי תפקוד כלייתי שמור ורמות אשלגן תקינות (Class I, Level B)

10 Hydralazine & Nitrates

Hydralazine. Isosorbide dinitrate (ISOKET, ISOLONG)
מיועד לחולים בעלי ירידה במקטע פליטה שמאלי (LVEF) הנשארים סימפטומטיים למרות הטיפול ב-ACEI וחסמי בטא.
במקרה זה תוספת של Hydralazine & Nitrates לטיפול הקיים עשויה לשפר שרידות בחולי אי ספיקת לב מתקדמת (עמידות מסוג זה מאפיינת יותר שחורים מאשר לבנים).
המלצות לטיפול ב-Hydralazine & Nitrates על פי רמת ההוכחה המדעית והמלצות של ACC/AHA:
1. עבור חולים שחורים הסובלים מאי ספיקת

טיפול אנטי-תروמבוטי כטיפול באוטם שריר הלב וכמניעה שיניונית

ד"ר שמחה מיזל / מנהל היחידה לטיפול נמרץ לב, המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה

חסימה או היצרות קריטית של אחד מן העורקים הכליליים המספקים דם לשריר הלב נגרמת, לרוב, על ידי פקיק דם (Thrombus), שנוצר בתוך חלל העורק הכלילי. תהליך יצירת הפקיק הוא שילוב של שני תהליכים המתרחשים בו־זמנית: איגור (Aggregation) של טסיות וקרישת דם. נושא הסקירה הנוכחית הן התרופות המשמשות לטיפול האנטי-תרומבוטי, דהיינו, כנגד הפקת הנוצרת בחלל העורק הכלילי

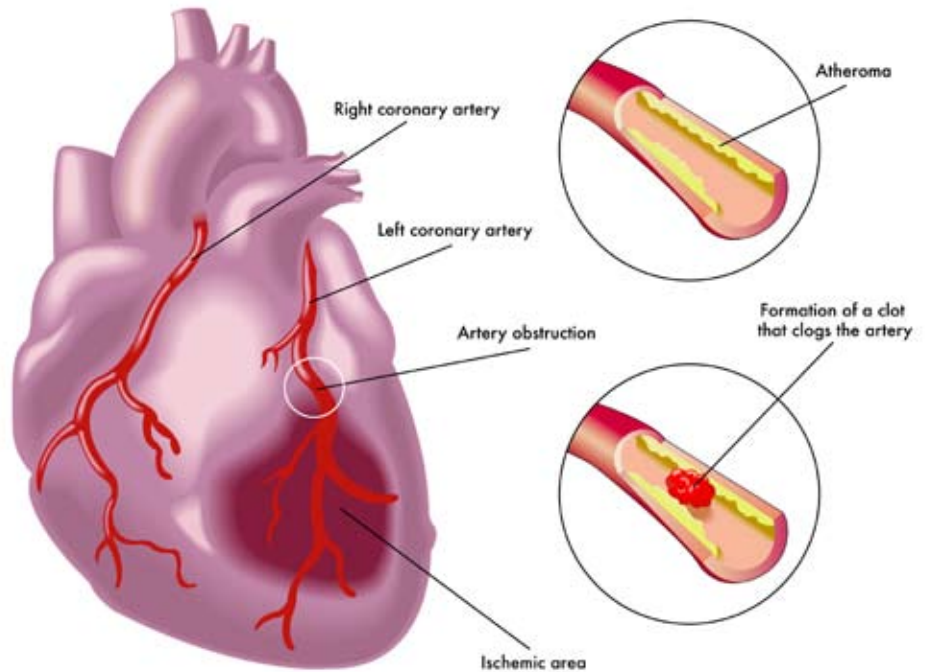
משרה־קרישת דם. במגע עם הדם הזורם בחלל העורק, ישרה החלבון פקיק החוסם באופן חלקי או מלא את החלל הפנימי של העורק. חסימה מלאה של עורק כלילי המונעת אספקת חמצן ומרכיבי תזונה החיוניים לשריר הלב מלווה בתסמינים כגון כאבים ולחץ בחזה, זיעה קרה, חיוורון, בחילות, וסיכון מוגבר ביותר להופעת הפרעות קצב קטלניות. לעומת זאת, חסימה חלקית, בעיקר זו המלווה עיוות של דופן כלי הדם, גורמת לתעוקה לא יציבה כמצב קדם־אוטם המתאפיין בהחמרה והקלה בעוצמת המיחושים הנ"ל, בהתאם למידת החסימה של העורק הכלילי ומצבו הכלילי של החולה. בהיעדר טיפול מיידי ונמרץ מידרדר מצב זה, לרוב, לאוטם מלא בשריר הלב. חסימה פקתית חדה של עורק כלילי נגוע היא הגורם העיקרי לאוטם שריר הלב (או "התקף לב" בשפת העם), הכרוך בפגיעה קבועה בשריר הלב אם החולה שורד ומחלים. פגיעה זו עלולה לגרום, אם הנזק נרחב, לאי ספיקת לב הגורמת לנכות, ששכיחותה הולכת ועולה בשנים האחרונות. אוטם שריר הלב על ביטוייו הקליניים השונים (כולל מוות פתאומי) הוא ההסתמנות הדרמטית ביותר של מחלת לב כלילית חדה ומהווה מצב חירום רפואי שמחייב טיפול מיידי. אם לא כן כרוך הוא בשיעור גבוה של תמותה ותחלואה. היווצרות טרשת עורקים כלילית

לחץ דם, ובעיקר ללא טיפול הולם, וכן בגלל הרגלי חיים לקויים כעישון וחוסר פעילות גופנית אירובית. שכבת תאי האנדותרל מגינה על דופן העורק ונזק מתמשך לשכבה זו פוגם בתיפקודה ומאפשר חדירת תאים דלקתיים וחלקיקי שומן מסוג ליפופרוטאין נמוך־צפיפות (LDL) לתוך דופן העורק. עם התקדמות תהליך זה נוצר רובד טרשתי, שהוא הצטברות מקומית של רקמת שומן, רקמת חיבור (בדומה לצלקת), ומוקדים מסויידיים. הרובד הטרשתי מכוסה בקליפה דקה של רקמת חיבור. קריעה של הקליפה חושפת מתוך ליבת הרובד הטרשתי חלבון

מחלת לב כלילית חסימתית כתוצאה מטרשת עורקים (Atherosclerosis) בהסתמנותה החדה והכרונית היא מן המחלות השכיחות ביותר בעולם המערבי המתועש, ומהווה נטל כבד על מערכות הבריאות של ארצות אלה. טרשת העורקים היא מחלה דלקתית כרונית של דופן העורק שבתחילתה מתבטאת כפגיעה בשכבה הפנימית ביותר של העורק, המורכבת מתאים שטוחים שנקראים תאי אנדותרל ושנמצאים במגע צמוד עם הדם הזורם בחלל העורק. פגיעה זו נגרמת בשל מחלות רקע, כגון, עודף שומני הדם, סוכרת ויתר

אספירין מותווה, למרות חילוקי הדעות לאחרונה, אף למניעה ראשונית של אירועים כליליים.

לקלופידוגרל מנת ההעמסה (בעת הצורך) של 300-600 מ"ג, כשאת האפקט ניתן למדוד שעות ספורות אחר כך. המינון היומי של התרופה הוא 75 מ"ג



- (1) תכשירים מעכבי איגור טסיות (ציור 1)
(2) תרופות נוגדות קרישה (ציור 2).

תכשירים המעכבים איגור טסיות

אספירין (Acetyl salicylic acid, דוגמאות לשם מסחרי - MICROPIRIN, CARTIA)

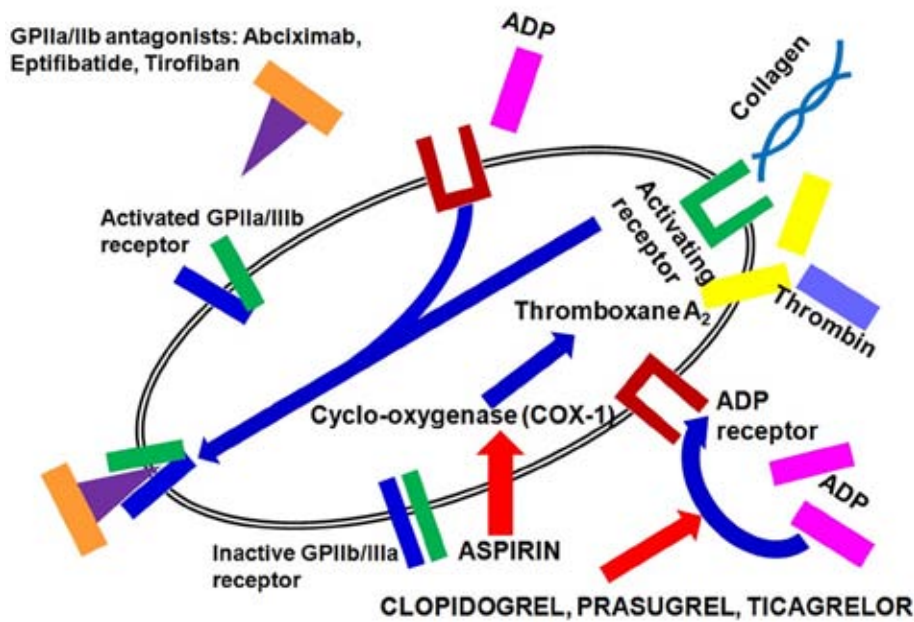
התכשיר הוא תרופת יסוד לחולי מחלת לב כלילית חסימתית. הוא מותווה, למרות חילוקי הדעות לאחרונה, אף למניעה ראשונית של אירועים כליליים. התרופה פועלת כנוגדת האנזים ציקלואוקסיגנאזה, החיוני ליצירת הפרוסטגלנדין תרומבוקסאן. זה האחרון נחוץ להפעלת הטסית, על כן הקהיית פעילות אנזים זה מקטינה את הנטייה של הטסיות לאיגור. בדרך זאת, מתעכבת יצירת הפיקק החסימתי בחלל העורק. האספירין מעכב את האנזים באופן בלתי הפיך, ולכן פעולתו של אספירין נמשכת ימים מספר, עד ליצירתן של טסיות חדשות. האספירין גם פוגע ביצירת הפרוסטגלנדינים הנחוצים להגנת רירית הקיבה ועל כן הטיפול באספירין חושף את המטופלים לדיספפסיה משנית, לגירוי רירית הקיבה ואף ליצירת כיבים. המינון היומי של אספירין 75-325 מ"ג. האספירין הוא תכשיר מוכר ועל כן לא נרחיב יותר.

היא תהליך כרוני הנמשך שנים, אלא שהתפתחות אוטם שריר הלב מושרית לעיתים על ידי פעולה או מצב יוצא דופן כמאמץ קיצוני או התרגשות. אלה משמשים כדרז לתחילת התהליך על רקע המחלה הקיימת.

כאמור, אוטם שריר הלב נגרם על ידי חסימה או היצרות קריטית של אחד מן העורקים הכליליים המספקים דם לשריר הלב. ההיצרות נגרמת, לרוב, על ידי פיקק דם (Thrombus), שנוצר בתוך חלל העורק הכלילי, באזור הנגוע בטרשת עורקים, וגורם לחסימה חדה של העורק. כתוצאה מכך, מופיעים התסמינים האופייניים לאוטם שריר הלב. ללא החזרה מהירה של זרימת הדם נוצר נזק בלתי הפיך ונמק של רקמת שריר הלב. תהליך יצירת הפיקק המתרחש בחלל העורק הכלילי הוא שילוב של שני תהליכים המתרחשים בו-זמנית, אף כי לעיתים ובהתאם לנסיבות הקליניות, אחד מהם עלול להיות התהליך המכריע: (1) איגור (Aggregation) של טסיות (2) קרישת דם. נושא הסקירה הנוכחית הן התרופות המשמשות לטיפול האנטי-תרומבוטי, דהיינו, כנגד הפקקת הנוצרת בחלל העורק הכלילי, והן תוצגנה בהתאם למנגנון פעולתן:

קלופידוגרל (Clopidogrel, דוגמאות לשם מסחרי - PLAVIX, CLOOD, CLOPID)

הקלופידוגרל הוא תכשיר פומי קדם-תרופתי (Prodrug) מקבוצת התיאנופירידינים, שהופך לצורה הפעילה לאחר מטבוליזם כבדי, תהליך המאופיין בשונות גנטית. עובדה זו מסבירה תנגודת לתכשיר אצל חלק מן המטופלים, המתבטאת בהיעדר אפקט טיפולי. הקלופידוגרל מונע איגור טסיות על ידי עיכוב בלתי-הפיך של הקולטן P2Y₁₂ שהוא קולטן ADP (אדנוזין דיפוספט). הפעלת קולטן זה מפעילה, בסופו של דבר, את הקולטן גליקופורוטאין IIb/IIIa, השוכן על פני ממברנת הטסית. נזכיר, כי עשרות אלפי קולטנים כאלו מאכלסים קרום של טסית אחת, וחשיבותם מכרעת בשל היותם המרכיב המשותף הסופי (Final common pathway) לשפעול הטסית, יהיה הגירוי השפעולי אשר יהיה. הפעלת קולטן גליקופורוטאין IIa/IIIb זה מאפשרת קשירת פיברינוגן המכיל 2 אתרי קשירה. כך נוצר צימוד טסיות במבנה מרחבי בשל הקשירה הצולבת (Cross-linking). הקלופידוגרל מפחית את הסיכוי לאירוע כלילי או לשבץ מוחי חוזר. מחקריו הראו, כי קלופידוגרל יעיל יותר מאספירין בהפחתת הסיכוי להתקפי לב או לשבץ



ציור 1: קולטני הטסיות ואתרי פעילות התכשירים מעכבי איגור הטסיות

פעמיים ביום, על כל משמעותיה מבחינת ההיענות החולים. מאידך, תכונה זו מהווה יתרון במתן התכשיר למטופלים לקראת ניתוח אפשרי. הורית נגד קיימת במטופלים בעלי נטייה לדימומים, או לאחר דם תוך-גולגולתי. ההוריות לתרופה דומות לאלו של הקלופידוגרל. במחקר PLATO רב-האוכלוסין, שהתבצע בשנת 2009 בחולים לאחר אירוע כלילי חד, נמצאה הפחתה מובהקת של תמותה במעקב ארוך-טווח בזכות שימוש בטיקאגורל, אך הדבר הושג במחיר של עלייה בדימומים לא-קטלניים - הוכחה נוספת לאמרה, שבחיים אין סעודות חיים. התרופה אושרה בסוף שנת 2010 לשימוש באירופה ובאמצע השנה הנוכחית בארצות הברית ובארץ. תופעת הלוואי הבולטת והמשמעותית כתוצאה מן האפקט הפיזיולוגי של התכשיר היא תסמיני דם לסוגיהם, אך לעיתים מופיע תסמין מטרד של קוצר נשימה מסיבה לא ברורה. מיון: מנת העמסה - 180 מ"ג ומינון התחזוקה הוא 90 מ"ג פעמיים ביום.

אבסיקסימאב (Abciximab)

שם מסחרי - (REPRO)

תכשיר זה הוא חלק ה-Fab של נוגדן כימרי כנגד חלקו הסוגלי של הקולטן

בעיקר, בבדקים נמוכי-המשקל ובמבוגרים יותר. מכאן ההמלצה הנוכחית להפחית מינון תחזוקתי במטופלים המבוגרים מ-75 שנים או שמשקלם נמוך מ-60 ק"ג. יתרון מובהק יותר נצפה באוכלוסיות בסיכון גבוה, כגון חולים סוכרתיים ואלו הלוקים באוטם שריר הלב עם עליות ST. מנת העמסה להשגת אפקט תוך פחות משעה היא 60 מ"ג, והמינון היומי הרגיל של התרופה הוא 10 מ"ג.

טיקאגורל (Ticagrelor)

שם מסחרי - (BRILINTA)

תרופה תיאנופירידינית חדישה נוספת, הפועלת גם היא על הקולטן P2Y₁₂, אלא שאינה נקשרת לאתר ה-ADP בקולטן בדומה לתיאנופירידינים, אלא לאתר אחר על פני הקולטן, ולכן משרה עיכוב אלוסטרי הפיך. לעובדה זו משמעות פרמקוקינטית ניכרת. התכשיר נספג במהירות מן המעי ומשופעל על ידי האנזים הכבדי CYP3A4; רמתו המרבית בפלזמה מתקבלת תוך כשעה וחצי ממועד נטילת התכשיר, והוא מופרש במרה ועל כן בצואה. בהתאמה לתהליכי הספיגה והפינוי המהירים והאפקט ההפיך של הקישור לקולטן, מחצית חיי התכשיר קצרה ומחייבת נטילה תרופה

מוחי בחולים אשר נמצאים בסיכון גבוה לארועים אלו. קלופידוגרל ניתן גם לשם מניעה ראשונית של סיבוכים, הנובעים מיצירת פקיק לאחר הכנסת תומכן (Stent) אצל אנשים עם מחלת לב כלילית חסימתית על רקע של טרשת עורקים. הקלופידוגרל דומה לאספירין, מבחינת הסבילות ותופעות הלוואי, אך משרה פחות דימומים במערכת העיכול בהשוואה לאספירין. בניגוד לכך, שכיחות מקרי הנויטרופניה (ירידה בריכוז הנויטרופילים, סוג של תאי דם לבנים) היא מעט גבוהה יותר מאשר עם אספירין, למרות שנויטרופניה חמורה נדירה בשתי התרופות, בניגוד לתרופה הראשונה מקבוצת התיאנופירידינים, טיקלופידין (טיקלידיל, בשמה המסחרי). לקלופידוגרל יש תופעות לוואי כגון פריחה, הפרעות במערכת העיכול, ובאופן נדיר כאלו הקשורות במערכת הדם. כמו כן, אין צורך בניטור קבוע של תמונת הדם. מנת ההעמסה בעת הצורך היא 300-600 מ"ג, כשאת האפקט ניתן למדוד שעות ספורות אחר כך, והמינון היומי של התרופה הוא 90 מ"ג.

פרסוגרל (Prasugrel)

שם מסחרי - (EFFIENT)

תרופה תיאנופירידינית חדישה יותר, הפועלת גם היא על ידי עיכוב בלתי-הפיך של הקולטן P2Y₁₂ שאושרה בשנת 2010 לשימוש באירופה ובהמשך גם בארצות הברית ובארץ. ההוריות לתרופה דומות לאלו של הקלופידוגרל. התכשיר, בדומה לקלופידוגרל, הוא קדם-תרופה, אך הפיכתו למטבוליט הפעיל מהירה, ואינה כפופה לתכונות הגנטיות כפי שקורה עם טיפולית. פרמקוקינטית זמן מחצית החיים לסילוק של התכשיר הוא כ-7 שעות בממוצע, ולאחר ההפסקה האפקט התרופתי על איגור טסיות מתפוגג תוך 5-9 ימים, בעיקר בשל ההיווצרות של טסיות חדשות ולא בשל האפקט החולף של הפרוסגורל. התרופה אפקטיבית יותר מאשר הקלופידוגרל, אך יתרון זה מושג במחיר של היארעות יתר של דימומים. במחקר רב-האוכלוסין TRITON הושג אפקט טיפולי עדיף של הפרסוגרל על הקלופידוגרל, אך שיעור אירועי הדמם היה גבוה יותר,

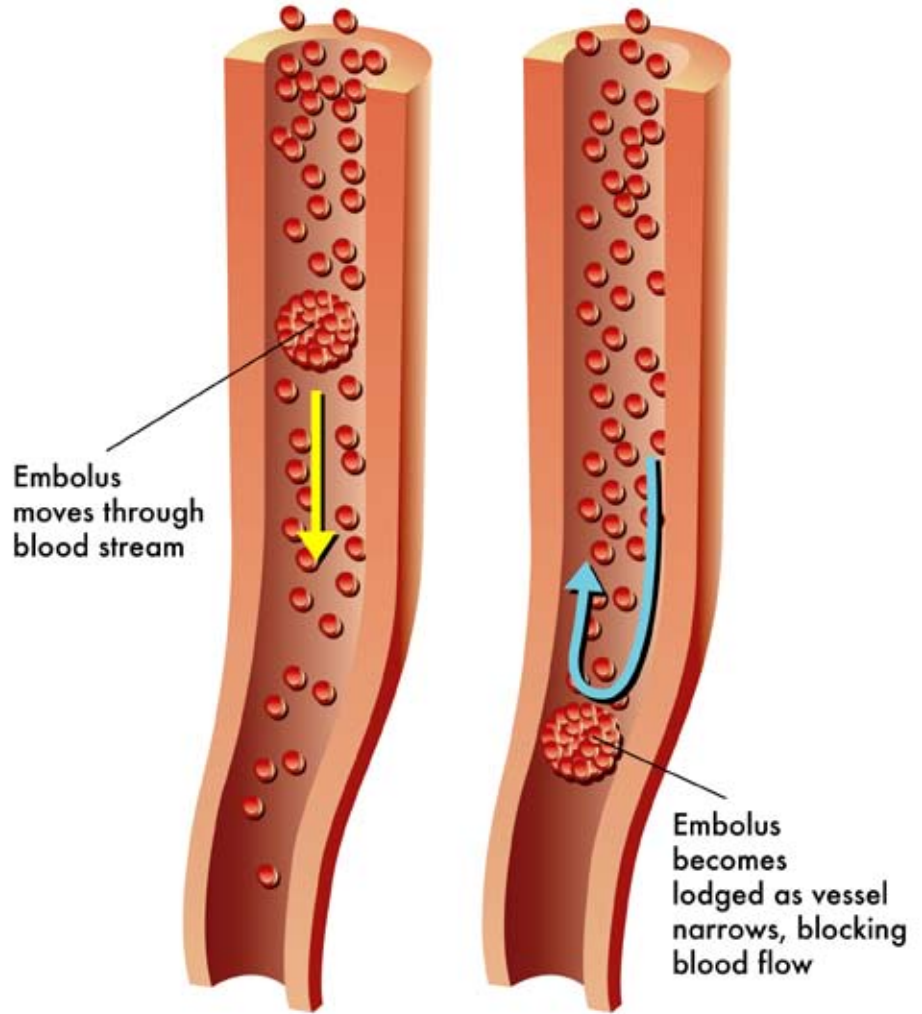
הקלופידוגרל משרה פחות דימומים במערכת העיכול בהשוואה לאספירין. אך שכיחות מקרי הנויטרופניה (ירידה בריכוז הנויטרופילים, סוג של תאי דם לבנים) היא מעט גבוהה יותר

פרוסגורל אפקטיבי יותר מאשר הקלופידוגרל, אך יתרון זה מושג במחיר של היארעות יתר של דימומים

של איגור טסיות. האפטיפיביטייד הוא הפטאפפטיד ציקלי שסוננת על בסיס רעלן נחש, הנקשר באופן הפיך לקולטן הטסית ומחצית חייו במחזור הדם קצר. לכן, במקרה הצורך ניתן לבצע ניתוח דחוף לאחר הפסקת התרופה למספר שעות. תרופה זו משמשת כטיפול באירועים כליליים חדים הכרוכים באיסכמיה של הלב כתוצאה מחסימה מלאה או חלקית של עורק כלילי, בין אם מדובר בטיפול תרופתי שמרני או בטיפול התערבותי. הטיפול העדיף בנסיבות אלו כולל גם מתן אספירין, תיאנופירידין (קלופידוגרל או פרסוגרל) וכן תכשיר נוגד קרישה, כמו גם, ברוב המקרים, צינתור כלילי דחוף להדגמת העורקים הכליליים לקראת טיפול אפשרי. פינוי התכשיר הוא כלייתי ולכן יש להפחית את מינון או את קצב ההזלפה בחולים עם אי ספיקה כלייתית. תופעות הלוואי הן בעיקר דימומים משניים לפעילות הביולוגית, וכן תרומבוציטופניה ותגובה אלרגית.

טירופיבאן (Tirofiban, שם מסחרי - AGGRSTAT)
תרופה זו היא מולקולה סינתטית לא פפטידיית המעכבת את הקולטן GPIIa/

EMBOLISM

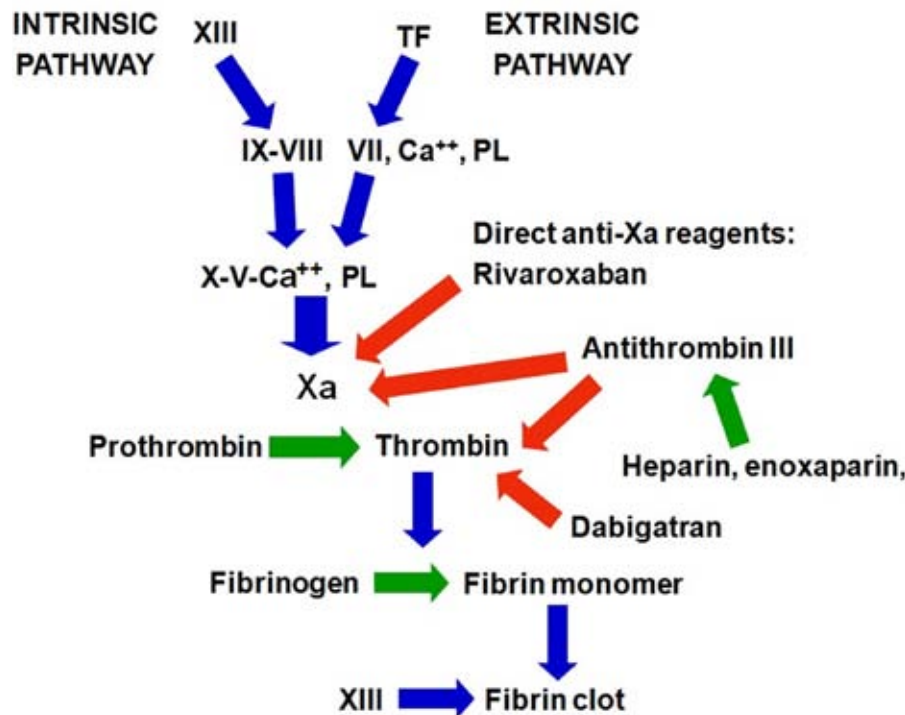


כלילי או באוטם שריר הלב בהיעדר התערבות. תופעות הלוואי הן בעיקר תופעות של דימום. בנוסף, לעיתים נדירות מתפתחת תרומבוציטופניה קשה אף עד להיעלמות כמעט מלאה של טסיות. תופעה זאת היא כנראה משנית לקשירת הטסיות על ידי הנוגדן וסילוקן על ידי המערכת הרטיקולואנדולית. הטיפול האפשרי, במצב של דם, הוא עירוי טסיות.

אפטיפיביטייד (Eptifibatide, שם מסחרי - INTEGRILIN)
תכשיר תורוירידי זה הוא מעכב נוסף של הקולטן GPIIa/GPIIb, שנמצא על פני מחברנת הטסית וחינוי לשם תהליך תקין

גליקופרוטאין IIb/IIIa (c7E3 Fab) הנקשר לפיברינוגן. קשירה זו מאפשרת קישור צולב, יצירת מבנה תלת-מימדי של הטסיות ויצירת פקיק. התכשיר ניתן תוך ורידית והוא מעכב הקולטן גליקופרוטאין IIa/IIIb. מחצית החיים של התכשיר היא 10-30 דקות, אך האפקט על הטסיות ניכר למשך עד 96-120 שעות ותיפקוד הטסיות חוזר להיות תקין ימים לאחר מתן התרופה. ההוריות לשימוש קליני בתרופה, שהיא הראשונה שפותחה כנגד קולטן זה של הטסית, הן טיפול בעת התערבויות כליליות מורכבות או בנגעים המכילים פקיק. התכשיר לא הוכיח יעילות קלינית כטיפול בחולים הלוקים באירוע

תופעות הלוואי העיקריות של אנוקספרין הן דימומים הנגזרים מפעילותו הביולוגית של התכשיר. תיתכן גם תרומבוציטופניה, תפרחת, וכאבי בטן או חזה, ועלייה ברמת אנזימי הכבד.



III על פני הטסית ולפיכך היא מונעת או מפחיתה איגור טסיות. התרופה ניתנת לתוך הווריד, השפעתה מהירה ומשך פעולתה קצר, כך שהאפקט הביולוגי שלה מתפוגג לאחר מספר שעות (4-8 שעות) מתום הטיפול. תופעות הלוואי זהות לאלו של אפטיפיביטייד. במספר מחקרים רבי-אוכלוסין בקרב חולי לב עם איסכמיה פעילה הוכחה יעילות התכשיר בהפחתת סיבוכים ומוות. ההוריות לטיפול דומות לאלו של האפטיפיביטייד.

ציור 2: מפל מסלולי הקרישה. יוני סידן Ca++ - פוספוליפיד, PL

את פעילותו הביולוגית של התכשיר, אך קיימות מעבדות שבהן ניתן למדוד את רמת הפעילות הנוגדת גורם Xa כדי לנטר את פעילותו. המינון הטיפולי למניעת פקקת עמוקה או סיבוכי תסחיף ריאתי לאחר ניתוח הוא 40 מ"ג פעם ביום. המינון הטיפולי לאינדיקציות המחייבות אנטיקואגולציה מלאה הוא 1 מ"ג/ק"ג פעמיים ביום, ובמקרים של אי ספיקה כלייתית יש להפחית את המינון. תופעות הלוואי העיקריות הן דימומים הנגזרים מפעילותו הביולוגית של התכשיר. תיתכן גם תרומבוציטופניה, תפרחת, וכאבי בטן או חזה, ועלייה ברמת אנזימי הכבד. ניתן לנטרל פעילות אנוקספארין על ידי פרוטאמין ביעילות של כ-50-66% יחסית להפרין.

פונדאפרינקס (Fondaparinux), שם מסחרי - ARIXTRA) זהו פנטאסכאריד סינתטי הפועל כמעכב של גורם הקרישה Xa, אך לא כמעכב תרומבין. למולקולה יש רצף של יחידות

נקבע בהתאם למשקל ותוך ניטור קפדני של קצב ההזלפה או של מנת ההזרקה.

אנוקספרין (Enoxaparin), שם מסחרי (CLEXANE) תכשיר זה הוא הפרין בעל משקל מולקולרי נמוך, המיוצר מרירית מעי חזיר וניתן בעיקר בהזרקה תת-עורית, אך במצבים דחופים גם תוך-ורידית. קלקסאן מתקבל על ידי דה-פולימריזציה של הפרין ומשקלו המולקולרי 4000-6500 דלטון, 5000 דלטון בממוצע. ההוריות לשימוש הן בשעת הצורך בנוגדי קרישה כמניעה וטיפול בפקקת ורידית עמוקה, בתסחיף ריאתי, בתסמונת כלילית חדה ובתחילת טיפול נוגד-קרישה למניעת סיבוכים תסחיפיים של פרפור פרודורים. מנגנון פעולתו, בדומה לזה של הפרין, הוא קשירה לחלבון אנטי-תרומבין III והאצת פעילותו המעכבת או המנטרלת של התרומבין, התוצר הסופי של מסלול הקרישה, וכן של גורם Xa (ציור 2), כך שנוצר פחות תרומבין ונמנעת יצירת קריש היבריין. תיפקודי קרישה אינם משקפים

תכשירים נוגדי קרישה

הפרין (Heparin)

פולימר פוליסקרידי המיוצר באופן טבעי בתאי דם בזופילים ובתאי פיתום. משקלו המולקולרי בטווח 30-300 קילודלטון, אך המשקל המולקולרי הממוצע של התכשירים המסחריים הוא 12-15 קילודלטון ומאופיין במטען שלילי ניכר. התכשיר מיוצר מרירית המעי של חזיר או מריאות בקר ומשמש, לאחר קישור סגולי של רצף חמש-סכארידי עם החלבון ATIII, כנוגד קרישה המנטרל תרומבין וכן את גורם הקרישה Xa. השימושים הקליניים הם כטיפול בתסמונות הכליליות החדות, למניעת פקקת עמוקה ותסחיף ריאתי וכן סיבוכים תסחיפיים של פרפור פרודורים. כמו כן למניעת קרישת דם בצנרת מכונת דיאליזה ולב-ריאה, וכדומה. תופעות הלוואי, כבכל נוגדי הקרישה, הן בעיקר דימומים, שעלולים להתרחש בכל מטופל, אך יותר באלו עם נטיה לדימומים, לאחר אירועים מוחיים או ניתוחים, ובאנשים זקנים. התרופה ניתנת בעיקר תוך-ורידית או תת-עורית והמינון

- use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2003; 108 (11): 1316-23
10. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy*. *N Engl J Med* 1998;339(7):436-43.
 11. McKay RG, Boden WE. Small peptide GP IIb/IIIa receptor inhibitors as upstream therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the PURSUIT, PRISM, PRISM-PLUS, TACTICS, and PARAGON trials. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16(6):364-9.
 12. Zed PJ, Tisdale JE, Borzak S. Low-Molecular-Weight Heparins in the Management of Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med*. 1999;159:1849-1857.
 13. Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, Brookes, S. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *The Journal of bone and joint surgery*. British volume 1995; 77 (5): 715-9.
 14. Eriksson BI, Borris LC, Dahl OE, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; 114 (22): 2374-81

תכשיר תוך ורידי גם כן, כגון טירופיבאן או אפטיפיביטייד, בנוסף לתכשיר נוגד קרישה הניתן תת-עורית או תוך-ורידי. הטיפול התרופתי התחזוקתי בשלב הכרוני כולל מתן אספירין ותיאנופירידין ורק אם קיימת הוריייה למתן נוגד קרישה, למשל, בשל פרפור פרזדורים, ניתן טיפול בקומדין. שילוב זה כרוך בסיכון מוגבר לסיבוך של דמם ולכן לעיתים נמנעים ממתן אספירין ומסתפקים במתן תיאנופירידין בלבד. ■

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Mechanisms of disease: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:242-50.
2. Idem, pp 310-8.
3. Fuster V, Steele P, Chesebro JH. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *JACC* 1985; 5: 175B-184B.
4. Meisel SR, Kutz I, Dayan K, Pazner H, Chetboun I, Arbel Y, David D. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991; 338:660-1.
5. Baker WL, White CM. Role of Prasugrel, a Novel P2Y₁₂ Receptor Antagonist, in the Management of Acute Coronary Syndromes. *American Journal of Cardiovascular Drugs* Aug 1, 2009; 9 (4): 213-229.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2001-15
7. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon, CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045-57.
8. Birkeland K, Parra D, Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *Journal of Blood Medicine* 2010; 1: 197-219. (x) Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *The New England journal of medicine* 330 (14): 956-61. 1994.
9. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, Cox DA, Effron MB, Garcia, E, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Benefits and risks of abciximab

סוכר מונומריות זהה לרצף הנמצא בהפראן סולפאט ובהפריין, שנקשר בזיקה גבוהה לאתר קישור של החלבון אנטי-תורומבין III, המתווך את פעילותו הביולוגית ומגביר אותו 1000 מונים. תכשיר זה ניתן תת-עורית והוריותיו הקליניות הן למניעת פקקת ורידית עמוקה, לתסחיף ריאתי, ובאירועים כליניים חדים. הסיבוכים דומים לאלו של כל נוגדי הקרישה, ויתרונם על הפריין ואנוקספארין בכך שאינו גורם תרומבוציטופניה מושרית-הפריין, וכן האפשרות להזריקו פעם ביום במינון תחזוקתי של 2.5 מ"ג. בשל פינויו הכלייתי של התכשיר יש להפחית את המינון בחולי כליות כרוניים.

ריבארוקסאבן (Rivaroxaban, שם מסחרי XARELTO)

תכשיר נוגד קרישה זה הוא נציג אופייני מקבוצה חדשה של תרופות נגזרות-אוקסאזולדינון, המעכבות באופן סגולי וישירות את גורם הקרישה Xa. התרופה ניטלת פומית והעיכוב המרבי מושג תוך כ-4 שעות. האפקט הביולוגי נמשך כ-12 שעות, אך אינו חולף לאחר 24 שעות, לכן התרופה ניטלת פעמיים ביום, אך משטר מינון חד-יומי אפשרי בנסיבות קליניות מתאימות. לאור מרכזיותו של גורם הקרישה Xa במסלולי הקרישה, ניתן להבין את היעילות של התכשיר בהפחתת יצירת תרומבין וכן במניעת פקקת, למרות שאין לו אפקט ישיר על הטסיות. התכשיר אושר לשימוש באירופה בשנת 2008 ובארצות הברית השנה - רק לשם מניעת פקקת ורידית עמוקה לאחר ניתוחים. התכשיר נבחן לאחרונה במסגרת מחקר גדול כטיפול בחולים הלוקים באירוע כליני חד לשם מניעת סיבוכים איסכמיים. אם יימצא יעיל, יתכן שיוכנס לשימוש בהוריייה זו. מינון מיטבי לתרופה בהוריייה זו לא נקבע עדיין.

סיכום

לסיכום: הטיפול התרופתי בשלב החד של אוטם שריר הלב או בתעוקה לא יציבה כולל, בנוכחות תהליך פעיל ופעמים אף סוער של פקקת, שילוב של מספר תכשירים נוגדי איגור טסיות, כגון, אספירין ותיאנופירידין. לעיתים אף ניתן טיפול משולש הכולל



פעילות גופנית וחשיבותה לטיפול ומניעת מחלות לב וכלי דם

ד"ר איל שרגל /

פיזיולוג, מנהל מקצועי של המרכז לרפואת ספורט ולמחקר במכון וינגייט

במהלך המאה האחרונה, ובמיוחד בחמישים השנים האחרונות, הצטברו עדויות אפידמיולוגיות רבות לכך שבאופן בלתי מכוון, ההשלכות של ההתפתחויות הטכנולוגיות והרפואיות מהוות למעשה פלטפורמה עליה מתפתחות מגפות של מחלות לב וכלי דם בשל היעדר פעילות גופנית (היפוקינטיות). החיים של האדם המודרני במאה ה-21 מכוונים להימנעות מביצוע של מאמצים גופניים. כתוצאה מכך, אורח חיים יושבני (sedentary) הפך למאפיין עיקרי במדינות מפותחות ומתפתחות. התפתחות טכנולוגיות של תחבורה, תיעוש ואוטומציה בתהליכי ייצור וכן הקטנת ההוצאה האנרגטית בביצוע עבודות הבית והעיסוקים בשעות הפנאי יצרו עלייה דרמטית בתהליך ההיפוקינטיות. במאמר זה יוצג המידע המדעי שהצטבר עד היום בכל הנוגע לתפיסה הרווחת כי פעילות

לאורך רוב ההיסטוריה של המין האנושי, האתגרים שהציבה הסביבה לצורך הישרדות חייבו את הפרט בביצוע מאמצים גופניים ניכרים. החיים המודרניים, שאינם דורשים מהאדם התחמקות מטורפים, ביצוע פעילות צייד לצורך השגת מזון, ובאופן כללי נעדרים מהצורך ב"חטיבת עצים ושאיבת מים", למעשה מאפשרים הימנעות כמעט מוחלטת מביצוע מאמץ גופני יזום. יתרה מכך, סביבת המגורים והעבודה של האדם המודרני במאה ה-21 מעוצבת ומתוכננת כך שיימנע כל צורך בביצוע מטלות גופניות...

רצים יכולים להתמיד בקצבי ריצה של 10-20 קמ"ש ויותר לאורך עשרות קילומטרים. יכולת כזו של ריצה לא מופיעה אצל אף אחד מקופי האדם האחרים.

היא גבוהה יותר מאשר אצל רוב בעלי החיים האחרים, ודורשת השקעת אנרגיה כפולה (!) לכל יחידת מרחק, בהליכה או ריצה, בהשוואה ליונקים אחרים בגודל גוף דומה לזה של האדם. ההסבר לכך נובע מיעילות מכאנית תנועתית נמוכה יחסית, אך לא כאן המקום להרחיב בנקודה זו.

אם כך, הדרישות והאתגרים הסביבתיים תרמו להתפתחות מערכות הלב, כלי הדם ושרירי השלד שמציגים פיזיולוגיה ייחודית זו. במהלך מיליוני שנות האבולוציה, התאמות פיזיולוגיות ייחודיות אלו של האדם כמו גם, כמובן, שינויים והתפתחות חברתית-תרבותית אפשרו למין האנושי להיות המין השולט על פני כדור הארץ.

האבולוציה של הסביבה החברתית

ההתפתחות האבולוציונית של החברה האנושית קשורה בקשר הפוך עם הוצאת אנרגיה ועם הדרישות הפיזיולוגיות מהלב, מכלי הדם ומשרירי השלד. למרות שהפרט הבודד יתקשה מאד לשרוד בסביבה הטבעית והעוינת, התנהלות בקבוצת פרטים מקטינה באופן משמעותי את הצורך בביצוע מאמצים גופניים בכדי לשרוד. מערכות יחסים סוציאליות קדומות אפשרו שיתופי פעולה בצייד, בליקוט מזון ובהימנעות מטורפים. כ־7000 שנים לפני זמננו החלה החקלאות הקדומה, אורח חיים שהקטין במידה רבה עוד יותר את הצורך בביצוע מאמצים גופניים לצורך הקיום. בתקופה זו ("התקופה הניאוליתית") חלה התקדמות מהירה ביותר של המין האנושי לראש שרשרת המזון. ברור כי דומיננטיות זו של המין האנושי התפתחה לצד ירידה דרמטית בהוצאה האנרגטית לצורך הקיום. יחד עם זאת, האדם עדיין היה צריך



היכולת לערוך מסעות צייד ממושכים וללקט מזון על פני שטחים (מרחקים) גדולים הצריכה מערכת לב וכלי דם שמסוגלת לספק חמצן אטמוספרי לשרירים הפעילים בטווח רחב של מאמצים, תנאי סביבה, אקלים וכד'. תנאי טמפרטורה קיצוניים, גבהים, מצוקים ושאר תנאי סביבה מיוחדים אתגרו ותרמו להתפתחות הפיזיולוגית של האדם. רצים למרחקים ארוכים בני ימינו יכולים להתמיד בקצבי ריצה של 10-20 קמ"ש ויותר לאורך עשרות קילומטרים. עשרות ואולי מאות אלפי אנשים משתתפים בתחרויות מרתון (42 ק"מ) מדי שנה ברחבי העולם. יכולת כזו של הליכה ובוודאי של ריצה למרחקים של כמה עשרות קילומטרים ברציפות ייחודית למספר קטן מאד של יונקים יבשתיים ולא מופיעה אצל אף אחד מהפרימאטים (קופי-אדם) האחרים. יתרה מכך, נקודה מעניינת מאד היא העובדה כי העלות האנרגטית של התנועה אצל האדם

גופנית, אימון גופני ושיפור התפקוד של מערכות הלב וכלי הדם הם מרכיבים מרכזיים והכרחיים למניעה ולטיפול במחלות לב וכלי דם, שנובעות מהחיים בסביבה שבה כדי לשרוד אין הכרח בביצוע מאמץ גופני מיוחד.

הישרדות והאבולוציה של המערכת הקרדיווסקולרית

ה"אדם המודרני", *Homo Sapiens*, התפתח, כאמור, בסביבה מאתגרת שבה כדי לשרוד היה עליו לבצע מאמצים גופניים ניכרים, לעתים על בסיס יום-יומי. כתוצאה מכך הפיזיולוגיה של מערכת הלב וכלי הדם התפתחה כדי לענות על צרכים אלו. למעשה, אחת התכונות העיקריות שהבדילו את האדם משאר בעלי החיים בסביבתו ונתנה לו יתרון הישרדותי על פניהם הייתה יכולתו לבצע מאמצים גופניים ניכרים לפרקי זמן ממושכים.

קלוד בושאר מעריך כי "תרומתה" של הגוטיקה להתפתחות מחלות לב וכלי דם פחותה מ-30%

הוצאה אנרגטית הנובעת מפעילות גופנית של 1500-2000 קילו קלוריות מהווה "תנאי סף" לצורך הגנה על הלב וכלי הדם מפני התפתחות CVD

40-64, ושנמשכה 15 שנים, נמצא כי הסיכוי ללקות במחלה קרדיוסקולרית היה גבוה פי 2-4 בחברי קיבוץ שעבודתם לא הצריכה מאמץ גופני לעומת אותם חברים שעבודתם הייתה בעלת מאפיינים פיזיים. ייחודה של עבודה זו היא אוכלוסיית המחקר ותנאי הסביבה: בחברה הקיבוצית באתם ימים רמת החיים של כל החברים הייתה דומה, ולא הייתה תלויה בעיסוק ובמקצוע, וגם התזונה והסביבה הפיזית היו דומות לכולם. באמצע שנות השבעים של המאה הקודמת החלו להתפרסם העבודות הראשונות שבחנו את החשיבות של ביצוע פעילות גופנית יזומה בשעות הפנאי בשביל אותם בעלי מקצוע שלא נדרשים לביצוע פעילות גופנית בזמן עבודתם. התוצאות היו חד משמעיות, גם בקרב אותם נבדקים שגם סבלו מגורמי הסיכון הנוספים: יתר לחץ דם, סוכרת, עישון, השמנה וכד'. ממצאים אלו אפשרו לחוקרים "להרחיב" את טענתם ולהצהיר כי: "פעילות גופנית מאמצת מהווה מנגנון הגנה טבעי של הגוף, עם השפעה הגנתית על הלב של האדם המבוגר והמזדקן, כנגד איסכמיה והשלכותיה". אחת העבודות החשובות והמצוטטות ביותר בתחום התפרסמה ב'New England Journal of Medicine' בשנת 1986 על ידי פנברגר וחבריו (Paffenbarger et al.). בעבודה זו נבדקו נתונים על למעלה מ-36000 גברים, שנאספו תוך כדי מעקב בין השנים 1950-1916. הנתונים שנאספו כללו בדיקות כשירות גופנית, דיווחים על השתתפות

נתקל בסך הכל בארבעה מקרים של המחלה. מעניין לציין בהקשר זה כי באותה תקופה, ממש בעיצומה של המהפכה התעשייתית, עם הירידה החדה בביצוע פעילות גופנית כחלק מהעיסוק היום-יומי, שכיחות המחלות הקרדיוסקולריות עלתה בתלילות. אותו אוסלר כתב בשנת 1910 כי במהלך פחות משני עשורים נוספים הוא נתקל בלמעלה מ-200 מקרים נוספים.

עבודות מאוחרות יותר מאמצע המאה ה-20 חידקו את ממצאיו של אוסלר. דוגמה מעניינת היא מחקר שבדק את ההבדלים בשיעורי התמותה מ-CVD בין נהגי אוטובוס לבין הכרטיסנים במערכת התחבורה הציבורית של לונדון בשנים 1949-1950. נמצא, כי בקרב הכרטיסנים שעבודתם הצריכה מהם טיפוס וירידה על פני 500-750 מדרגות ביום עבודה שיעורי התמותה מ-CVD היו נמוכים במידה משמעותית בהשוואה לנהגים, שרוב היום נמצאו בישיבה. עבודות דומות השוו בין עובדי הדואר, שבמסגרת עבודתם הם פעילים בהליכה או ברכיבה על אופניים, לבין עובדי הדואר שאינם פעילים (קופאים), מפעילי טלפונים וכד'). הממצאים, כמובן, היו דומים. ראוי לציין שבאותן שנים התפיסה כי לפעילות גופנית יש חשיבות כמנגנון הגנה ללב ולכלי הדם הייתה חשופה לביקורת רבה. חוקרים בולטים באותן שנים טענו בתוקף כי הגורמים המרכזיים להבדלים בשיעורי התמותה נעוצים בסביבת העבודה ובלחץ הנפשי שנובע ממנה, ולא-דווקא מהיעדר פעילות גופנית. למעשה, למרות העדויות הרבות שהצטברו על הקשר ההפוך בין קיום אורח חיים פעיל לבין תמותה מ-CVD, הדעה הרווחת בעולם הרפואה הייתה כי הגורמים המובילים לתמותה זו הם יתר לחץ דם, רמת שומנים גבוהה בדם, סוכרת והשמנה. כלומר, עדיין לא בוסס דיו הקשר פעילות גופנית ואורח חיים פעיל לבין הקטנת גורמי הסיכון האלה והיארעות CVD. רק בסוף שנות ה-60 של המאה הקודמת בוסס הקשר והתחזקה ההכרה בכך שאורח חיים יושבני מעלה באופן מובהק את הסיכוי לתחלואת CVD ולתמותה ממנה ואילו אורח חיים פעיל מקטין סיכוי זה באופן מובהק. בהקשר זה מעניין לציין עבודה שנעשתה בארץ ופורסמה ב-1974, שבחנה את הקשר בין מאפייני העיסוק לבין היארעות CVD ותמותה בקרב חברי קיבוץ. בעבודה זו, שכללה מעקב אחר כ-10000 חברי קיבוץ בני

לעמול מספיק קשה כדי לשרוד בחיי היום-יום שלו. כתוצאה מכך, מערכות הגוף הרלוונטיות - לב, כלי דם, נשימה ושרירי שלד אותגרו מספיק בכדי למנוע התפתחות מחלות כרוניות המוכרות כיום אצל האדם המודרני. לאורך רוב ההיסטוריה האנושית הפעילות הגופנית שבוצעה על ידי האדם הייתה מספקת כדי לתמוך בבריאות של מערכות אלו. רוב האנשים מתו ממחלות זיהומיות ולא ממחלות כרוניות.

לפני המאה ה-20 אורח החיים שמנע התפתחות מחלות לב וכלי דם נבע מצורך קיומי, למשל: עבודות כפיים, הליכה ממקום למקום ועוד. במחצית השנייה של המאה ה-20 הוחלפו עיסוקים רבים בטכנולוגיות ומיכון שהצריכו הרבה פחות תנועה ומאמץ פיזי. תהליך זה תרם לעלייה דרמטית באורח חיים יושבני (sedentarism) ולעלייה בתמותה ממחלות כרוניות, שאיתן מתמודד האדם המודרני בן ימינו. הירידה העקבית והסיסטמית בצורך היום-יומי בביצוע פעילות גופנית, במקביל לעלייה בשכיחות מחלות כרוניות ותמותה ממחלות קרדיוסקולריות (Cardiovascular Diseases) (- CVD) ממחישות באופן מובהק את הצורך בקיום אורח חיים פעיל לשם מניעה וטיפול במחלות אלו.

ההיסטוריה של האפידמיולוגיה המודרנית

כבר מתחילת המאה ה-18 החלו להצטבר עדויות מדעיות על הקשר בין העיסוק/מקצוע ומידת המאמץ הגופני הנדרש לביצועו למחלות כרוניות. מסקנות החוקרים באותם ימים היו כי "פעילות גופנית מאומצת טובה לבריאות". רוב העבודות באותם ימים התבססו על ניתוח הקשר הסטטיסטי בין העיסוק (המקצוע) לבין שיעורי התמותה. לדוגמה, ממחקר שפורסם ב-1846 עולה, כי שיעורי התמותה בקרב עובדי חקלאות היו נמוכים באופן משמעותי מאלו של עובדים פחות פעילים, כגון חייטים. יש לזכור כי לפני המאה ה-20 שיעורי היארעות של מחלות קרדיוסקולריות באוכלוסייה היו נמוכים מאד. ב-1897 וויליאם אוסלר (Osler), מאבות הקרדיולוגיה המודרנית, שחקר וכתב רבות על אנגינה פקטוריס, ציין כי במשך 7 שנות התמחותו בבית החולים ג'וזף הופקינס הוא

בפעילויות גופניות, מילוי שאלונים וסקירות של תיקים רפואיים על מחלות ומצב רפואי. כמו כן נאספו כל הדיווחים על מקרי המוות בקרב משתתפי המדגם וסיבות המוות. ממצאי המחקר הראו קשר תלוי-מינון (dose response) מובהק בין מידת הפעילות הגופנית המבוצעת כחלק מאורח החיים לבין הסיכוי לתמותה ממחלות לב וכלי דם. נמצא, כי ככל שההוצאה האנרגטית שנובעת מביצוע פעילות גופנית (יומית/שבועית) עולה, הסיכוי למוות ממחלת לב וכלי דם יורד ביחס דומה. הקשר בין ביצוע פעילות גופנית לבין הקטנת התמותה מ-CVD נשאר יציב גם לאחר שקלול גורמי סיכון נוספים כגון: היסטוריה משפחתית של CVD, השמנה, עישון, יתר לחץ דם וסוכרת. החשיבות הגדולה ביותר של ממצאים אלו היא המסקנה כי קיום או היעדר ביצוע פעילות גופנית כחלק מאורח החיים הוא גורם בלתי תלוי בקביעת הסיכון למוות מ-CVD.

מה לגבי נשים?

עד לאחרונה, רוב המידע המדעי שנאסף ופורסם על הקשר בין פעילות גופנית ל-CVD עסק בגברים. בשנת 1976 החל מחקר גדול, שהקיף איסוף נתונים על למעלה מ-100,000 אחיות (The Nurses' Health Study). בשנת 1999 פורסמו ממצאי המחקר, שכללו נתונים על הקשר בין מידת הפעילות הגופנית המבוצעת לבין היארעות מחלות עורקים כליליים (coronary heart disease-CHD) בלמעלה מ-72,000 אחיות שבשנת 1986 היו בנות 40-65 שנים. הממצאים הראו קשר סטטיסטי הפוך חזק בין מידת ההוצאה האנרגטית הנובעת מפעילות גופנית לבין היארעות CHD. כאשר קיבצו את נתוני האחיות לקבוצות על פי מידת הפעילות הגופנית המבוצעת כחלק מאורח החיים, נמצא, כי ככל שהאישה פעילה יותר הסיכוי שלה ללקות ב-CHD יורד, עד כדי ירידה של 54% בסיכוי ללקות ב-CHD אצל הפעילות ביותר! לאחר תיקון ושקלול גורמים נוספים כגון: היסטוריה משפחתית (גנטיקה), גיל, עישון, נטילת תחליפי הורמונים, פרופיל שומנים בדם ועוד, הקשר נשאר מובהק עם ירידה קלה (ירידה של 34% בסיכוי ללקות ב-CHD בנשים הפעילות ביותר). הממצא המעודד ביותר במחקר זה היה, כי נשים

שהחלו להיות פעילות בגיל הביניים הקטינו משמעותית את הסיכוי ללקות ב-CHD בהשוואה לנשים שהמשיכו באורח החיים הלא פעיל.

האם קיים זיכרון פיזיולוגי?

אחד הממצאים המעניינים שעולים ממאות ואלפי המחקרים שנעשו בתחום הוא, כי לא ניתן "לאגור" את התועלת של הפעילות הגופנית. במילים אחרות, מנגנוני ההגנה על הלב וכלי הדם שמתפתחים כתגובה לאימון גופני נעלמים די מהר כאשר מפסיקים להיות פעילים. עד כמה שהדבר מצער, הזיכרון הפיזיולוגי הוא קצר טווח בהקשר זה.

גנטיקה, סביבה ומחלות לב וכלי דם

השאלה הנצחית: "עד כמה קובעת הגנטיקה ועד כמה קובעת הסביבה ואורח החיים את הסיכוי ל...?" נכונה גם בהקשר של מחלות לב והתמותה מהן. הסיכוי ללקות במחלה הוא תוצאה של אינטראקציה בין הפרופיל הגנטי שהאדם קיבל בתורשה לבין הסביבה הפיזית והחברתית בה הוא חי ומתפקד. אין ספק שהגנים מכתובים סוג של "ברירת מחדל" למסלול שיקבע האם האדם יסבול ממחלה כלשהי. יחד עם זאת קיימות עדויות רבות לכך, ששינויים בהרגלי החיים ובסביבת החיים יכולים לשנות במידה רבה מסלול זה ולהקטין את השפעת הגנטיקה על העתיד הבריאותי של האדם. תרומת הגנטיקה לסיכוי ללקות במחלות לב וכלי דם קטנה משמעותית כאשר האדם מאמץ אורח חיים פעיל ובריא. אחד מגדולי הגנטיקאים בני ימינו, קלוד בושאר (Bouchard) מעריך כי "תרומתה" של הגנטיקה להתפתחות מחלות לב וכלי דם פחותה מ-30%

כמה פעילות גופנית?

שאלה שחוזרת על עצמה רבות: כמה פעילות גופנית עלינו לבצע כדי להבטיח את ההגנה על הלב וכלי הדם? מניתוח מאות מחקרים בנושא עולה, כי הוצאה אנרגטית הנובעת מפעילות גופנית של 1500-2000 קילו קלוריות בשבוע - כחצי שעה ביום של פעילות גופנית בינונית עד

מאומצת בהחלט מהווה "תנאי סף" לצורך הגנה על הלב וכלי הדם מפני התפתחות CVD. חשוב לציין, כי פעילות גופנית במינונים אלו תורמת להפחתת הסיכון ללקות בסוכרת, השמנה וכד'. כלומר, התועלת בקיום אורח חיים פעיל אינה מצטמצמת לבריאות הלב וכלי הדם בלבד. לסיכום חלק זה: היעדר פעילות גופנית ואורח חיים יושבני הם גורם סיכון בלתי תלוי להתפתחות מחלות לב וכלי דם. על הצוותים הרפואיים לעודד את המטופלים שלהם שאינם פעילים לערוך שינוי באורח חייהם ולאמץ הרגלי פעילות גופנית, אפילו מינימאליים, וליהנות מהתועלת הנלוות.

סיכום

"ובהתעמלות ידחק נזק רוב ההנהגות הרעות" (מתוך: הנהגת הבריאות, הרמב"ם)

האדם המודרני חי בסביבה המותאמת ומתוכננת כך, שיבצע מינימום של מאמץ גופני לצורך קיומו. באופן פרדוקסאלי (או שלא, תלוי בהשקפת העולם) התפתחות הטכנולוגיה והאצת הרפואה המודרנית תרמו באופן ישיר להתפתחות מחלות כרוניות "חדשות" במונחים של האבולוציה האנושית. העדויות המבוססות על מחקרים, שהחלו להיאסף בזמנים קדומים והצטברו עד ימינו, מצביעות על קשר סטטיסטי הפוך חזק ומובהק בין קיום אורח חיים פעיל למחלות כרוניות, בייחוד מחלות לב וכלי דם. התועלות הבריאותיות ובריאות הלב וכלי הדם הנובעות מביצוע פעילות גופנית הן מוכחות ולא ניתנות להפרכה. ההיגיון הביולוגי לקשר זה הוסבר בהרחבה במאמר הנוכחי. ארגוני בריאות מובילים שונים כגון American Heart Association ו-The American College of Cardiology מכירים זה מכבר בחשיבותה של הפעילות הגופנית כחלק מרכזי בכל רכיבי תוכניות השיקום והמניעה של מחלות לב וכלי דם. מרכיבי הליבה של כל תוכניות השיקום והמניעה המאומצות בעולם המערבי כוללים - בין היתר - טיפול תזונתי, בקרה על משקל הגוף, טיפול בלחץ הדם, בפרופיל שומנים, בסוכרת, ייעוץ לפעילות גופנית ואימון גופני, ליווי מנטאלי ועוד. עבור כל אחד ממרכיבים אלו קיימות חשיבות גדולה לשילוב פעילות גופנית בחיי היום-יום. ■

תפקיד הרוקח בשירות הבריאות הלאומי הבריטי

דני רדר / מתמחה ברקחות בבית החולים "רויאל לונדון הוספיטל" במזרח לונדון; עבד כרוקח קליני באיכילוב ובבית מרקחת קהילתי בתל אביב.

מקצוע הרקחות בשירות הבריאות הלאומי (NHS) באנגליה עבר בעשורים האחרונים שינוי שאפשר להגדירו כלא פחות ממהפכה. מרקחות מסורתית של ניפוק והכנות רוקחיות הפכו הרקחים הבריטיים בזמן יחסית קצר לחלוצים בעולם באינספור תחומי התמחות, והם כיום בעלי סמכויות ומומחיות שייגרמו לרוקחי ישראל להתקנא. להלן סקירה קצרה של חלק מהתפקידים שפתוחים כיום ומתוכננים להיפתח בעתיד בפני הרקחים בממלכה המאוחדת.

ההכשרה

אך לפני 3 עשורים היתה הפרקטיקה של הרקחות בבתי החולים באנגליה שונה מאד מהנהוג שם כיום. בסיס הרקחים בבתי החולים היה בית המרקחת, שם הכינו הכנות רוקחיות וניפקו תרופות למחלקות השונות לפי הזמנה. מאוחר יותר החלו הרקחים להגיע לביקור במחלקות לפרק זמן מוגבל של כשעה ביום על מנת לבדוק את הגיליונות ובעיקר להזמין תרופות למחלקה. השלב הבא היה הישארות במחלקות על מנת לפקח ולמקסם את הטיפול התרופתי, גם במחיר של פחות שעות בבית המרקחת.

הלימודים לתואר M Pharm (מאסטר ברקחות) - התואר הבסיסי לרוקחות באנגליה נמשכים 4 שנים באוניברסיטה, ושנה נוספת של התמחות מקצועית -סטאז'. בתום ההתמחות נדרש כל סטודנט לעמוד בהצלחה במבחן הסמכה מקיף ונרחב, שכולל שאלות בפרמקולוגיה ובפרמקותרפיה, כמו גם על חוקים הנוגעים לרוקחות וסוגיות הקשורות למוסר ולאתיקה. הרמה של לימודי

האוניברסיטה דומה (להערכתי) לרמה של הלימודים בארץ, ואולי אף נחותה ממנה. ההבדל מתחיל בסטאז', ששונה מזה הנהוג בארץ לא רק באורכו (שנה; כפול מבראץ) אלא גם במהותו. סטאז' בבית חולים אוניברסיטאי גדול כולל בדרך כלל 5-6 רוטציות באורך של חודשיים במחלקות השונות. לדוגמא: רפואה דחופה, כירורגיה, ילדים, בריאות הנפש ועוד. במהלך הרוטציה מתלווה הסטאז' לרוקח בביקורים במחלקות ולומד אגב כך על המחלות הנפוצות במחלקה והתרופות הנמצאות בשימוש בה. בשלב מסוים מקבל הסטאז' אחריות על מחלקה מסוימת או על חלק ממנה וחותם בעצמו על גיליון התרופות לאישור של הטיפול בתרופה הרשומה. לאחר מכן יחתום על כך גם הרוקח המחלקתי, בתנאי שהוא מרוצה משיקול הדעת של הסטאז'. בנוסף, בסיומה של כל רוטציה מתבקש הסטודנט להציג מקרה קליני של חולה שנראה לו מעניין. בצורה זו מפתח המתמחה את כישורי התקשורת וההצגה שלו תוך כדי שהוא משפר את ידיעותיו הקליניות ואגב כך מלמד את הרקחים/הסטודנטים/טכנאי הרקחות. פעם בחודש נשלחים הסטאז'רים ליום לימודים מרוכז, המכסה נושא שונה בכל פעם. יום הלימודים המאורגן על ידי ארגון המסונף ל-NHS וממומן על ידו.

אין באנגליה הפרדה ברורה בין רוקחים קליניים לשאר הרוקחים, לעומת זאת קיים תפקיד של רוקחים רושמים שקיבלו הסמכה לרישום תרופות

למחלקות נעשה על ידי טכנאי רוקחות, ובדרך כלל אין לרוקח כל נגיעה לתפקיד זה, שאכן לא דורש שום מיומנות או ידע קליני. המטרה היא שכל חולה יפגוש את הרוקח תוך מקסימום של 24 שעות מרגע אשפוזו. בבתי חולים רבים קיים כיום שרות רוקחי רצוף, הכולל רוקח שנמצא באתר במהלך סופי השבוע ובלילות, לכן המטרה הזו אפשרית ברוב המקרים.

הבדל מהותי נוסף בין שירותי הרוקחות בבתי חולים בארץ לבין זה שב-NHS הבריטי הוא ההתפתחות המקצועית (continuous professional development) המוצעת ואף נדרשת מרוקחי בתי החולים, והחלוקה הברורה מאוד לדרגות במקצוע, שמתבטאות בסמכויות לא פחות מבשכר. לאחר הסטאז' מדורג כל רוקח צעיר בתפקיד של רוקח בסיסי (band 6), שנמצא בדרך כלל בבית המרקחת, ומבלה שעה - שעתיים במחלקה ואת שאר הזמן בבדיקת מרשמים שנופקו על ידי טכנאי הרוקחות בבית המרקחת.

רוקחים אלו הם גם מי שמבצעים את התורניות ומשמרות הלילה וסופי השבוע. הרוטציות מסודרות בצורה כזו שהרוקחים הצעירים מחליפים מחלקות והתמחויות שונות אחת למספר חודשים (בדרך כלל הרוטציות ארוכות יותר מהרוטציות בסטאז' ונמשכות 3-6 חודשים). כך צוברים רוקחים המתחילים את הידע הבסיסי הנדרש כדי לכסות כל תחום בצורה יסודית, ובנוסף הדבר מאפשר להם לבחור תחום שבו ירצו להתמקצע בעתיד. במהלך השנים הראשונות במקצוע בתי החולים משלמים לרוקחים הצעירים עבור הכשרה קלינית נוספת שנקראת post graduate diploma, שבה הם מעשירים את הידע הקליני שלהם מעבר למה שנלמד בתואר ה-M pharm. השלמה זאת מתבצעת במסגרות אוניברסיטאיות שונות. לאחר השלמת הדיפלומה (2-3



NHS services
available here



ידי הרופא המאשפז הרואה אותו ראשון. האישור הסופי להיסטוריה התרופתית (drug history) כמו גם הרגישויות (allergies) לתרופות שמהן סובל המאושפז ניתן על ידי הרוקח. לאחר השלמת התמונה של התרופות הכרוניות הניטלות על ידי המאושפז יכול הרוקח לגשת להערכת הבטיחות (מינון, אינטראקציות בין תרופתיות, צורת המינון) של התרופות החדשות שנרשמו למאושפז במחלקה. אם הרוקח לא נותן את אישורו לתרופה שנרשמה על ידי הצוות הרפואי, סביר שהצוות הסייעודי לא ייתן אותה לחולה, שכן התרופות שמוחזקות על ידי המחלקות כמלאי מחלקתי כוללת בדרך כלל רק מלאי מצומצם של תרופות בסיסיות מאד. רוב התרופות צריכות להיות מוזמנות מבית המרקחת על ידי הרוקח. ראוי לציין, שכל ההיבט הטכני של אספקת התרופות

מטרתו להכין את המתלמדים למבחן ההסמכה החל בסוף השנה, כמו גם לחייהם המקצועיים כרוקחים קליניים בבית חולים.

רוקחות בית חולים כיום

מקצוע הרוקחות, כפי שבא לידי ביטוי בבתי חולים בבריטניה כיום, שונה בתכלית מהפרקטיקה של הרוקחות ברוב בתי החולים בישראל. בעוד שבשראל כל חולה המאושפז בבית חולים זוכה לביקור יומי של רופא, באנגליה הוסיפו למשוואה גם את הרוקח, אשר חייב לספק חוות דעת מקצועית יומית בנוגע לטיפול התרופתי הניתן למאושפז. המשגוח הרוקחי מתחיל מלימוד ההיסטוריה התרופתית של המאושפז. תפקיד זה שמור לרוקח, למרות שברוב המקרים המאושפז ישאל על התרופות שהוא נוטל באופן קבוע על



בעוד שבישראל כל חולה המאושפז בבית חולים זוכה לביקור יומי של רופא, באנגליה הוסיפו למשוואה גם את הרוקח, שמספק חוות דעת מקצועית יומית בנוגע לטיפול התרופתי

ומשלב בין תרופות אנטי־אפילפטיות שונות. רוקח זה אינו רוקח רושם ועל־כן המלצותיו הן המלצות המיועדות לרופא הרשם.

ומה צופן העתיד? הכיוון של הרוקחות הקלינית הוא התמקצעות והתמחות בתחומים צרים יותר ויותר. "אם פעם ידענו קצת על הכל אזי בעתיד עלינו לדעת הכל על מעט מאד", טוען צ'ארלס תאגול, רוקח בכיר במרפאת אפילפסיה. לטענתו, מכיוון שרוקחים הם מומחים לטיפול התרופתי, עליהם לבחור תחום התמחות שאותו יכירו על בוריו. רק כך יוכלו באמת להציע את הטיפול התרופתי האופטימלי למאפייני המחלה ולחולה ולייעץ לצוות הרפואי. ואכן ניצנים לכך כבר נראים בשטח: ישנם כיום רוקחים אשר מתקראים מומחים בניורולוגיה אך בפועל תחום ההתעסקות שלהם הוא בסוג אחד של מחלה (למשל אפילפסיה). בנוסף, יתווספו יותר ויותר רוקחים רושמים למערכת וזה כנראה יהפך לסטנדרט עבור הרוקחים הקליניים. העתיד עבור רוקחי ה־NHS נראה מרתק! ■

רוקחים רושמים (prescriber). הכיסוי החוקי לעובדה שהם למעשה רושמים (מעלים ומורידים את מינון התרופה) ניתן על ידי מסגרת חוקית הנקראת Patient Group Directive (PGD), שמאפשרת לרשום תרופות במקום מסוים ולהתוויה מסוימת תחת פיקוח רפואי.

קליניקת מתאדון - מרפאה זו מנוהלת על ידי רוקח בכיר, שצבר ניסיון בטיפול במתמכרים לאופיאטים. המשתמש מבקר בקליניקה באופן קבוע כדי לקבל את המרשם למתאדון (או במקרים מסוימים ל־Buprenorphine). הרוקח ישאל שאלות ויעריך את המינון הנדרש לחולה, ולאחר מכן ירשום את התרופה. רוקחים אלו נדרשים להיות רוקחים רושמים.

קליניקת אפילפסיה - קליניקה המנוהלת על ידי רוקח בכיר המומחה בניורולוגיה. למרפאה זו מופנים חולים מסובכים, שלא הגיבו לטיפול התרופתי הסטנדרטי לאפילפסיה. הרוקח מציע משטרים חדשים

שניים) זכאים הרוקחים להגיש את מועמדותם לדרגה הבאה של רוקחות בית חולים ב־NHS - רוקח מומחה (band 7). רוקחים אלו הם חברים בכירים יותר בצוות המקצועי, ובדרך כלל מתמחים בתחום ספציפי במהלך רוטציות שנמשכות כשנה. השלב הבא נקרא highly specialized pharmacist, או band 8. רוקחים אלו יכולים לנהל מדורים שונים שהם בדרך כלל התמחויות שונות ברפואה כגון כירורגיה, נפרולוגיה, רפואה פנימית, פסיכיאטריה וכדומה. רוקחי band 8 כפופים ישירות למנהלי בית המרקחת (band 9). בבית חולים גדול עובדים בבית המרקחת עד 200 אנשים: רוקחים, טכנאים ועוזרים.

רוקחים רושמים

אין באנגליה הפרדה ברורה בין רוקחים קליניים לשאר הרוקחים. כל רוקח מחלקתי בבית חולים מתפקד למעשה כרוקח קליני על פי הגדרתו ותפקודו בישראל. לעומת זאת קיים תפקיד של רוקחים רושמים - prescriber pharmacists. אלו הם בדרך כלל רוקחים בכירים יותר שקיבלו הסמכה לרישום תרופות. בין הרוקחים הרושמים ישנם המתקראים independent prescribers - רוקחים המורשים לרשום כל תרופה (למעט סמים מסוכנים), ואחרים, supplementary prescribers, שהם רוקחים המוסמכים לרשום תרופות מרשימה מוגבלת בתחום שבו התמקצעו.

קליניקות בניהול רוקחי

קליניקות רבות מנוהלות כיום ב־NHS על ידי רוקחים, הן במסגרת מרפאות חוץ בבתי חולים והן בקהילה. להלן כמה דוגמאות לקליניקות כאלה שהכותב נחשף אליהן:

קליניקת וורפרין - בקליניקות אלו, במסגרת מרפאות חוץ בבתי־חולים או במסגרת קהילתית, מבקרים החולים שנוטלים וורפרין (קומדין) באופן קבוע כדי לאזן את ה־INR שלהם בצורה אופטימלית. הרוקחים מקבלים את תוצאות בדיקות הדם של החולים ועל סמך זה קובעים את המינון של התרופה לימים הבאים. הרוקחים העובדים בקליניקות אלו לא נדרשים להיות

נפרדגי מהאלרציה ויש אי אהבה חדשה...

מאז שאני זוכרת את עצמי, ככל פעם שהייתי בסביבת מגוון סבא
מהקפת איטושים, גיבוי העיניים ובעוד ואפילו צפצופים באוזניים...
אמרו לי שאין מה לעשות, דווקא יש! כחוסה או שגיים
ביום של אלר צ'י עושה את כל ההבדל.
מי היה מאמין שיהיה לי מגוון כפי...
נעלה, 28
נשואה+1... ומגוון



ALER CHI

אלר צ'י - מסייע לטיפול באסטמה, אלרגיות ובעיות נשימה

- ✓ אלר צ'י משמש מזה מאות שנים ברפואה הסינית לטיפול בברונכיטי, באסטמה ובאלרגיה על ידי חיזוק המערכת החיסונית ואספקת חמצן מוגברת
- ✓ מסייע לשיפור אספקת החמצן בגוף ובכך מתאים גם לעוסקים בספורט אירובי
- ✓ מיוצר בתקני איכות ובקרה של תעשיית התרופות (תקן GMP תרופות)
- ✓ חומרי גלם באיכות ללא תחרות. מופקים משדות גידול אורגניים מבוקרים (תקן GAP)
- ✓ פורמולת פטנט ייחודית המבוססת על רכיבים טבעיים בלבד
- ✓ פורמולת צמחי המרפא היעילה והנמכרת ביותר בעולם לסיוע לטיפול באסטמה, אלרגיה ובעיות נשימה

להשיג ב-**סופר-פארם**, ניו-פארם ובבתי המרקחת והטבע המובחרים



החיים הם אוצר

5,000 שנות חוכמת הרפואה הסינית בשילוב חזית המחקר הרפואי

www.shizhen.co.il

מידע זה אינו רפואי ואינו התוודות, בכל מקרה של בעיה רפואית יש לפנות לרופא המטפל

תמונה סבא

השפעת אי־ספיקת לב על פרמקוקינטיקה של תרופות

תפקוד המערכת הקרדיו־וסקולרית קובע את קצב הזרימה ואת המאזן של נוזלים באיברים ורקמות הגוף, ומשפיע על: קצב זרימת הדם, קצב ייצור וזרימת הלימפה, הצטברות נוזלים, וכדומה. מדדים אלה משתנים במצבים פתולוגיים, כגון במחלת אי־ספיקת לב (Congestive Heart Failure, CHF), וגורמים לשינויים מהותיים בתהליכי המעבר של מולקולות התרופה בגוף, כולל יעילות הגעתה לאתר הפעולה ולאיברי הפינוי. לכן, יש צורך לחקור ולהבין את הקשר בין תפקוד המערכת הקרדיו־וסקולרית לפרמקוקינטיקה של תרופות על מנת להשיג טיפול תרופתי יעיל בחולי CHF.

שינויים בתהליכים פרמקוקינטיים עיקריים בחולי CHF^{1,2}

התפתחות ה־CHF מתאפיינת בשינוי זרימת הדם באיברים וברקמות הגוף, כולל ירידה בפרפוזיה של:

1. איברי הספיגה של תרופות (צינור העיכול, עור, ורקמה תת־עורית)
2. איברי התפזרות חשובים (רקמות פריפריות: שריר ושומן)
3. איברי פינוי (כבד וכליות)³

ירידה בפרפוזיה של איברים אלה יכולה לגרום לשינויים בתהליכים פרמקוקינטיים עיקריים של תרופות רבות ובחלק מהמקרים מצריכה התאמה של המינון

למצב המחלה (ראה טבלה מס' 1).
ספיגה - CHF עלול לגרום להאטה בקצב הספיגה ממערכת העיכול של תרופות הנלקחות פומית, ומכאן לירידה בריכוז השיא (Cmax) של התרופה בדם. אך שיעור הספיגה של התרופות, שהוא בעל משמעות קלינית רבה יותר, יוותר לרוב ללא שינוי. המצב שונה כאשר מדובר בספיגה של תרופות דרך העור: במקרה זה צפויה ירידה הן בקצב והן בשיעור הספיגה, בשל ירידה בזרימת הדם לעור והיווצרות בצקות תת־עוריות.

התפזרות - עבור תרופות בעלות נפח התפזרות גדול, נפח התפזרות צפוי לרדת במידה משמעותית. מכאן שניתן יהיה

להגיע לריכוזי תרופה אפקטיביים עם מנת העמסה קטנה מהמקובל.
פינוי כבדי - תת־פרפוזיה של הכבד תגרום לירידה בפינוי של תרופות המסולקות בעיקר על ידי הכבד. ירידה זו היא משמעותית במיוחד עבור תרופות הניתנות IV, כגון לידוקאין. בנוסף, לכשל לבבי חמור עלול להתלוות גם נזק כבדי, וכך גם יכולת הפינוי של תאי הכבד עצמם תפחת. התוצאה תהיה עלייה בריכוזי התרופה בפלסמה, לכן ניתן יהיה להגיע לריכוזי תרופה אפקטיביים עם מנת אחזקה קטנה מהמקובל.

פינוי כלייתי - פינוי כלייתי של תרופות ירד ב־CHF רק אם תפקוד הכלייה עצמה

מופר כל עוד תפקוד הכליה הוא תקין. לכן רצוי להתחיל טיפול במשתנים במתן I.V. עד הגעה למשקל "יבש" של המטופל ורק אז לעבור למתן פומי של התרופה. במהלך הטיפול בחולה יש לקחת בחשבון את תופעת ה-diuretic resistance שעלולה לצמצם אפקט תרופתי ולהצריך עלייה במינון התרופה.⁴

חוסמי β: מספר רב של גורמים קליניים, פרמקודינמיים ופרמקוקינטיים ישפיעו על התגובה של חולה ה-CHF לחוסמי β, כדוגמת: תפקוד חדר שמאל, תפקודי כלייה וכבד, חומרת הבצקות של החולה, הפעלת יתר של מערכת העצבים הסימפטטית ב-CHF, ועוד. הפתרון הפשוט והמומלץ ביותר לסוגיה זאת הוא טיטור והתאמת המינון על פי תגובת החולה. אכן, זוהי דרך הפעולה שהוצגה בכל מחקר גדול שבדק את יעילות הטיפול של חוסמי β ב-CHF.^{5,6} ההמלצה לטיטור מינון זה אינה תלויה בתכונות הפרמקוקינטיות של התרופה.

הערות לגבי טיפול תרופתי בחולי CHF

מכיוון ש-CHF היא מחלה הנפוצה בעיקר באוכלוסייה המבוגרת, קשה לבודד את השינויים בפרמטרים הפרמקוקינטיים הנובעים מהמחלה עצמה מן השינויים שמתרחשים באופן טבעי באוכלוסייה זו (ירידה בספיגה ובפינוי), ומפתולוגיות נוספות הנפוצות בחולי CHF. בתרופות רבות הניתנות לשם טיפול ב-CHF, המדד העיקרי לפיו מכוונים את מינוני התרופה הוא האפקט הקליני של התרופה על החולה. במקרים אלו לשיקולים פרמקוקינטיים ולריכוז התרופה בפלסמה מייחסים חשיבות משנית בלבד, ומקובל להתאים את מינון התרופה לפי השיפור שחל במדדים המצביעים על מצב החולה (לחץ דם, תפוקת לב, הפחתת בצקות, וכד'). המחקרים שבוצעו בנושא השפעת CHF על פרמקוקינטיקה של תרופות הם לרוב ישנים (בוצעו בשנות ה-70-80 של המאה הקודמת) ונערכו על מדגמים מצומצמים. יש צורך במחקרים נוספים, שיכללו מספר רב יותר של חולים, ויבדקו גם את



טיפול ב-Enalapril לחולים עם יתר לחץ דם לעומת חולי CHF הראה, שהתרופה התחילה לפעול מאוחר יותר ופעלה למשך זמן רב יותר בקבוצת חולי ה-CHF, זאת עקב פינוי מופחת הן של Enalapril והן של המטבוליט הפעיל שלה. לעומת זאת, בתרופה Captopril, שמפונה בעיקר על ידי כליה, לא נמצאו דיווחים על שינוי במטבוליזם עקב CHF. לכן, כל עוד התפקוד הכלייתי של חולה ה-CHF נשמר, אין צורך בהפחתה או טיטור של המינון.

משתני לולאה (Furosemide): בקרב חולי CHF תרופה זו משמשת להפחתת הבצקות ומניעת אצירת נוזלים - תסמינים שמופיעים עם התקדמות המחלה. בצקות ברקמת המעי יכולות להפחית את קצב הספיגה הפומית של המשתנים, ובכך לגרום לתגובה טיפולית לא רצויה. מאידך, מחקרים מצאו שפינוי המשתנים אצל חולי CHF לא

נפגע כתוצאה מהמחלה. ניתן לסכם שהשינויים הפרמקוקינטיים העיקריים בעקבות CHF הם ירידה בנפח התפזרות וירידה בפינוי של תרופות. שינויים אלה יהיו בעלי חשיבות קלינית רק עבור תרופות עם חלון תרפויטי צר, ויצריכו בדרך כלל הורדת מינון פומי בתרופות אלה. לגבי הרבה תרופות לא ניתן לצפות את עוצמת השינויים האלה מראש (ראה בהמשך), ויש לעקוב בצורה צמודה אחרי מצב החולה ולטטר את מינון התרופה עד לקבלת פעילות פרמקולוגית רצויה.

שינויים בפרמקוקינטיקה של תרופות לטיפול ב-CHF בעקבות המחלה (ראה טבלה מס' 2)^{1,2}

ACE Inhibitors: זרימת דם מופחתת לכבד ולכליות היא גורם השינוי המרכזי בחולי CHF. מחקר מ-1985 אשר השווה מתן

שיעור הספיגה של התרופות, שהוא בעל משמעות קלינית רבה יותר, יותר לרוב ללא שינוי ב־CHF

ניתן להעריך, שתהליכי הפינוי של תרופות שלא מפונות על ידי הכבד, כגון תכשירים ביו־פרמצבטיים (נוגדנים, הורמונים, וכד'), לא יושפעו מן הסימפטומים של מחלת ה־CHF. השינויים שיכולים להיגרם הם במידת הספיגה וההתפזרות, וכאן תידרש התאמה של המינון לפי חומרת המחלה. ■

התרופות החדשות שהוכנסו לשימוש בשנים האחרונות, ואת השינויים שנעשו בהנחיות ובקווים הטיפולים למחלה. לעת עתה, רשויות הרגולציה לא דורשות ביצוע של מחקרים קליניים על חולי CHF כחלק מתהליך האישור לתרופות חדשות. לכן, לגבי רוב התרופות החדשות לא ידועה מידת ההשפעה של המחלה על הפרמקוקינטיקה ועל הפעילות התרופתית.

טבלה מס' 1.

השפעת אי־ספיקת לב על תהליכים פרמקוקינטיים

- Nolan P, Nies AS, Fenster PE. Clinical pharmacokinetics in congestive heart failure. In Congestive Heart Failure, Hosenpud JD; Greenberg BH, Eds. Lippincott Williams & Wilkins: 2007.
- Shammas FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. Clin Pharmacokinet 1988, 15 (2), 94-113.
- Marin J, Marin E, Gutierrez-Iniguez MA, Avendano C, Rodriguez-Martinez MA. Mechanisms involved in the hemodynamic alterations in congestive heart failure as a basis for a rational pharmacological treatment. Pharmacol Ther 2000, 88 (1), 15-31.
- Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. Congest Heart Fail 2002, 8 (2), 80-5.
- A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation 1994, 90 (4), 1765-73.
- Ghali JK, Wikstrand J, Van Veldhuisen DJ, Fagerberg B, Goldstein S, Hjalmarson A, Johansson P, Kjekshus J, Ohlsson L, Samuelsson O, Waagstein F, Wedel H. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). J Card Fail 2009, 15 (4), 310-8.

תהליך	השפעה	השלכות	דוגמאות
ספיגה במתן פומי	האטה של הספיגה, בדרך כלל ללא שינוי בזמני התפזרות	ריכוזי השיא נמוכים יותר ומאוחרים יותר; ריכוזי שיווי המשקל הממוצעים של תרופות לא מושפעים	Furosemide
ספיגה במתן טרנסדרמלי	ירידה בזמני התפזרות הביולוגית	ירידה בריכוזי התרופות בדם	Nitroglycerin
נפח התפזרות	ירידה בתרופות בעלות נפח התפזרות גבוה	עלייה בריכוזי השיא וירידה ב־t1/2 של התרופות, ריכוזי שיווי המשקל הממוצעים של תרופות לא מושפעים	Lidocaine Procainamide
זרימת דם כבדית	ירידה	ירידה בפינוי ועלייה בריכוזי שיווי המשקל של תרופות בעלות פינוי כבדי גבוה לאחר מתן פארנטרלי, אך לא פומי	Lidocaine
תפקוד כלייתי	תיתכן ירידה	ירידה בפינוי ועלייה בריכוזי שיווי המשקל של תרופות בעלות פינוי כלייתי גבוה	Procainamide Digoxin Enalapril

טבלה מס' 2.

שינוי בפרמקוקינטיקה של תרופות לטיפול באי־ספיקת לב בעקבות המחלה

שם תרופה	שינוי באי־ספיקת לב	שינוי מינון
Enalapril	תחילת פעולה איטית יותר ומשך זמן פעולה מוארך	הפחתת מינון
Captopril	ייתכן נפח התפזרות גדול יותר, זמן מחצית חיים מוארך כאשר התפקוד הכלייתי נפגע	אין צורך אם התפקוד הכלייתי שמור
Furosemide	ספיגה מופחתת ואיטית עקב בצקות ברקמת המעי	תחילת טיפול במתן I.V. עד הגעה למשקל "יבש" ואז מעבר למתן פומי
Carvedilol	עלייה בריכוז תרופה בדם עקב זרימת דם מופחתת לכבד	טיטור מינון ומעקב צמוד
Lidocaine	נפח התפזרות ופינוי כבדי יכולים לרדת בשיעור של עד כ־50%	הפחתת מינון, מעקב אחר סימני הרעלה
Midazolam	פינוי כבדי מופחת	אין צורך, למרות העלייה הצפויה בריכוזי התרופה בדם

השנה הצרבת
לא תתפוס אותך



לא
מרשם
רופא

אומפרדקס-Z[®]

מונעת צרבת עד 24 שעות

לסובלים מצרבת לפחות פעמיים בשבוע. לשימוש מעל גיל 18, למשך 14 יום

טיפול ביתר לחץ דם ריאתי בילדים בעזרת תרחיף של Sildenafil הנרקח בבית מרקחת

הגדרה של PH בילדים

בניגוד למבוגרים, APAH שכיח יותר אצל ילדים ומשני לפתולוגיות אחרות, ואילו PH אידאופאטי הרבה פחות שכיח בקרב ילדים. הסיבות השכיחות ל־APAH בילדים כוללות מחלות כלי דם ולב מולדות, מחלות ריאה כרוניות, יתר לחץ דם עיקש של הילוד וגורמים מטבוליים וגנטיים.⁹ למרות שההגדרה הקלינית של PH במבוגרים וילדים זהה, תהליך המחלה שונה מאוד. במבוגרים יש ירידה אופיינית ב־Cardiac Index (תפוקת הלב יחסית לשטח פני הגוף), ואצל ילדים היא נורמאלית בהתחלה.² בנוסף, מדדי זרימת הדם במאמץ בילדים חורגים בצורה מובהקת יותר עקב ירידה ביכולת הלב להגביר את לחץ הדם. במצב נורמאלי, למערכת כלי הדם הריאתיים יש יכולת להתאים את עצמה לעלייה בזרימת הדם עקב מאמץ על ידי הרחבת כלי הדם הריאתיים וגיוס כלי דם שאינם בשימוש. היכולת הזו נעלמת כאשר יש PH, ולכן חלה עלייה נוספת בלחץ הדם של עורקי הריאה בזמן מאמץ. חוסר היכולת להגביר את תפוקת הלב בתגובה לעלייה בביקוש לחמצן יכולה לבוא לידי ביטוי בקוצר נשימה ואיבוד הכרה. איבוד הכרה בזמן מאמץ ולאחר מאמץ שכיח יותר בילדים ונובע מחוסר היכולת לפצות בעלייה בתפוקת הלב שגורמת לירידה בזרימת הדם למוח¹⁰.

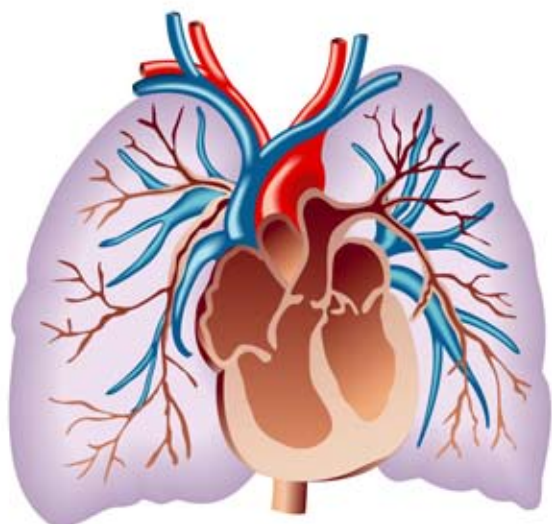
בשם Associated Pulmonary Atrial Hypertension (APAH). PH אידאופאטי מוגדר כ־PH שהסיבה הבסיסית לקיומו איננה ידועה.² השכיחות המוערכת של PH אידאופאטי היא 1-2 מקרים למיליון איש³. בשנות השמונים המוקדמות, לפני פיתוח שיטות הטיפול המתקדמות של התקופה הנוכחית, מבוגרים עם PH אידאופאטי הצליחו לשרוד רק 2.8 שנים לאחר האבחנה, וילדים שרדו 10 חודשים בלבד לאחר האבחנה (נתונים חציוניים).⁴ מאז פותחו שיטות מתקדמות לאבחון מוקדם ולטיפול שהובילו להארכת תוחלת החיים, וסייעו גם לשיפור איכות החיים, היכולת הפיסית במאמץ וזרימת הדם⁵⁻⁷. נתוני הישרדות חדשים משופרים, משקפים בחלקם את ההתקדמות בטיפולים הפרמקולוגיים הכוללים את התרופות:⁸

1. Epoprostenol (FLOLAN®), שהוא (EPOPROSTENOL TEVA®), שהוא למעשה Prostacyclin.
2. Bosentan (TRACLEER®),
3. Endothelin receptor antagonist Sildenafil (REVATIO®), מקבוצת Phospho-diesterase 5 inhibitors. נכון להיום, Sildenafil היא התרופה הנחקרת ביותר מקבוצת Phospho-diesterase 5 inhibitors והתרופה שבה נעשה השימוש הנרחב ביותר בקרב ילדים עם PH¹⁰.

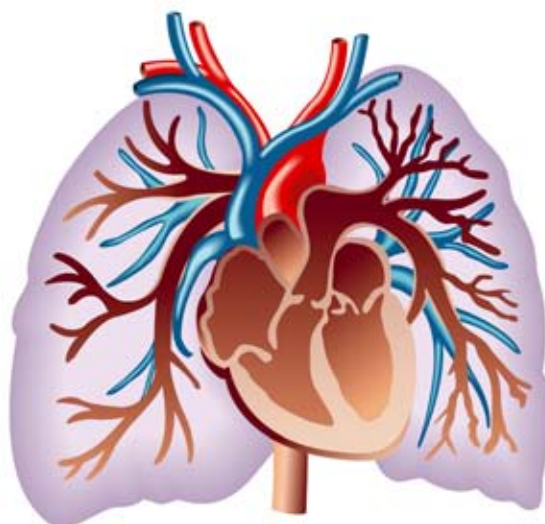
יתר לחץ ריאתי היא תופעה נדירה המתאפיינת בעלייה מתקדמת של התנגודת של כלי הדם הריאתיים, שגורמת לאי ספיקה חדרית ימנית ומות בטרם עת. המדור ידון על טיפול חדשני לילדים לתופעה זאת

הקדמה

יתר לחץ דם ריאתי (Pulmonary hypertension, PH) היא תופעה נדירה המתאפיינת בעלייה מתקדמת של התנגודת של כלי הדם הריאתיים, שגורמת לאי ספיקה חדרית ימנית ומוות בטרם עת.¹ PH קשור לעתים לפתולוגיות בסיסיות כמו מחלת לב מולדת, מחלה ברקמת חיבור, בקע סרעפתי מולד ועוד. כאשר PH מופיע בצמוד לפתולוגיות אלו הוא מוגדר



Pulmonary Hypertension



Normal Heart

כיווץ, יצירת קריש, חוסר תפקוד של אנדותל כלי הדם ושינויים במערכת כלי הדם הריאתית הם הגורמים המשמעותיים להיווצרות יתר לחץ דם ריאתי

0.5-2mg/kg מחולק ל-3 מנות ליום עד למקסימום של 8mg/kg/day.¹⁰ נתוני יעילות ממספר קטן של תיאורי מקרים ועבודות בלתי מבוקרות תומך בשימוש ב-Sildenafil בילדים עם PH.¹⁰ בישראל Sildenafil קיים רק כטבילית אורלית במינונים 25, 50 ו-100 מ"ג (VIAGRA®) הרשום להתוויה של Erectile dysfunction, וכן במינון של 20 מ"ג (REVATIO) הרשום להתוויה של PH למבוגרים. על מנת להתאים מינון למשקל הילד ולקבל צורת מתן רפואית שהילד מסכים ליטול יש צורך ברקיחת תרחיף של Sildenafil. תרחיף כזה נבדק בשני ניסויים^{15,16} ונמצא יציב למשך 91 יום בטמפרטורות של 4°C ו-25°C תוך שימוש בכדורי VIAGRA כמקור לחומר הפעיל.

של חוסמי הרצפטור של Endothelin ו-Prostacyclines או אנלוגים שלהם בשאיפה לטיפול ב-PH¹⁴. לתרופות אלו תופעות לוואי חמורות וצורת מתן מסובכת. לכן הטיפול בהן חייב להתבצע במסגרות מקצועיות המתמחות בטיפול ב-PH¹⁴.

Sildenafil לטיפול ב-PH מנגנון פעולה

Sildenafil הוא מעכב האנזים Phosphodiesterase עם סלקטיביות רבה ל-5' - Isoform. אנזים זה שכיח מאוד בשרירים החלקים של כלי הדם הריאתיים ואחראי לפירוק cGMP. עיכוב האנזים הזה גורם לעלייה ברמות cGMP באנדותל כלי הדם ולהרפיה של השריר החלק בכלי הדם. יש הגיון לטפל ב-PH בעזרת Sildenafil עקב חוסר התפקוד של תאי האנדותל וכיווץ עורקי הריאה שאופייניים לפתולוגיה זו. בנוסף, המנגנון הזה של Sildenafil הופך אותו לתרופה אידיאלית כשהמטרה היא לגמול את החולה בצורה הדרגתית מטיפול ב-iNO ולמנוע הישנות של סימני PH¹⁰.

מינון ויעילות

למרות הטווח הרחב של מינונים של Sildenafil שניתנו בניסויים השונים, טווח המינונים השכיח והיעיל ביותר הוא

פתופיסיולוגיה

המנגנון הבסיסי להתפתחות PH כולל שילוב של כיווץ כלי דם, שינויים בכלי הדם ויצירת קריש דם במערכת כלי הדם הריאתית. פרמטרים אלו וחוסר תפקוד של אנדותל כלי הדם הם הגורמים המשמעותיים להיווצרות PH¹¹. מחקרים רבים מדווחים על החשיבות הרבה של Nitric Oxide (NO) ו-cGMP אנדוגניים בויסות ההרחבה של כלי הדם הריאתיים¹². הבנה מעמיקה של מנגנונים אלו הובילה לפיתוח אפשרויות טיפול חשובות מבחינה קלינית, הכוללות שאיפת NO (iNO) ותרופות כמו Sildenafil שמדכא מטבוליזם של cGMP.

אפשרויות הטיפול

נכון להיום, אין פיתרון פרמקולוגי לריפוי PH. מטרת הטיפול היא להקל על סימפטומים ולהאט את קצב התקדמות המחלה. לפני פחות מ-10 שנים הטיפול ב-PH בילדים ובתינוקות היה מוגבל לאסטרטגיות אזורר אגרסיביות ושאיפת NO במקרים של חולים קשים באישפוז. חולים אמבולטוריים טופלו ב-Calcium channel blocker, נוגדי קרישה ואינפוזיה מתמשכת של Epoprostenol דרך הוריד¹³. ניסויים קליניים עוקבים הוכיחו את היעילות

ml oral liquid. Int J of Pharmac Compound 10(4):306

17. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS (2006) Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. Am J Respir Crit Care Med 174:1042-1047

children. Pediatr Pulmonol 38:2-22.

3. Widlitz A, Barst RJ (2003) pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J 21:155-176.

4. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 115:343-349.

5. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS (1994) Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. Ann Intern Med 121:409-415.

6. Higenbottam T, Wheeldon D, Wells F, Wallwork J (1984) Longterm treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). Lancet 1:1046-1047

7. Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 327:76-81.

8. Haworth SG, Hislop AA (2009) Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK pulmonary hypertension service for children 2001-2006. Heart 95:312-317

9. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:5S-12S

10. Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, Ebenroth ES (2009) Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Pediatric Patients. Pediatr Cardiol 30:871-882.

11. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G (2004) Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1425-1436

12. Klinger JR (2007) The nitric oxide/ cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. Clin Chest Med 28:143-167; ix

13. Wanstall JC, Jeffery TK (1998) Recognition and management of pulmonary hypertension. Drugs 56:989-1007

14. Hoepfer MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ (2002) New treatments for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 165:1209-1216

15. Nahata MC, Morosco RS, Brady MT (2006) Extemporaneous sildenafil citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension in children. Am J Health Syst Pharm 63:254-257

16. Allen LV (2006) Sildenafil citrate 2.5mg/

שיקולים פרמה-כלכליים

בהתבסס על עלויות ממוצעות בארה"ב ב-2009, טיפול טיפוסי למשך חודש ימים עם: Epoprostenol, Bosentan או Iloprost (VENTAVIS®, Synthetic inhaled prostacyclin analog) לחולה ב-PH ששוקל 10 ק"ג יכול להגיע ל-2000\$ לכל סוג של קומבינציה בנפרד. טיפול באותו חולה למשך חודש ימים בתרחיף של Sildenafil הנרקח בבית מרקחת, עולה כ-330\$ לחודש. טיפול כזה יכול לחסוך אלפי דולרים לשנה גם למטופל וגם לגורמים המבטחים¹⁰. מקובל השימוש ב-Sildenafil בשילוב עם iNO בחולים מאושפזים. מתברר שהשילוב הנ"ל לא רק טוב קלינית למניעת Rebound ב-PH, אלא יש בו גם פוטנציאל לחיסכון בעלויות. מחקר מצא שהטיפול המשולב חוסך בצורך באווורון מכני ומקצר את ימי השהייה ביחידה לטיפול נמרץ¹⁷. מדובר בחיסכון משמעותי בעלויות גם לבית החולים וגם למטופל.

סיכום

טיפול ב-Sildenafil בילדים הסובלים מיתר לחץ דם ריאטי מתרחב בשנים האחרונות ומתגלה כטיפול יעיל, בטוח ועם חיסכון בעלויות לעומת טיפולים אחרים קיימים. מעט עבודות קליניות מבוקרות בוצעו לבדיקת יעילות ובטיחות השימוש בילדים, ולמרות זאת השימוש המעשי בתרופה הולך וגובר. עקב מחסור בתרופה נוזלית מסחרית של Sildenafil, הפיתרון המתבקש הוא רכיחת תרחיף יציב, המתאים במינון שלו למשקל הילד ומאפשר היענות סבירה של הילד לטיפול. חשוב לזכור, שעדיין לא התגלה אמצעי רפואי כדי להביא להחלמת החולים מפתולוגיה קשה ונדירה זו. הטיפול הנוכחי משפר את איכות החיים ובולם את התקדמות המחלה. ■

eyalz@super-pharm.co.il

1. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353:2148-2157.

2. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ (2004) Pulmonary arterial hypertension in

הבהרות המדור בנוגע לכתבה בגיליון יוני 2011:

ברצוננו לציין מספר נושאים מהותיים הנוגעים לפירסום המדור הקודם בנושא Propranolol לטיפול ב-Infantile Hemangiomas:

1. VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor.

2. באחת התיאוריה למנגנון הפעולה, יש לציין כי אצל תינוקות וביולדות נמצאות רמות גבוהות של רנין בהשוואה למבוגרים וזכרים.

3. קיימים בספרות מספר פרוטוקולים לטיפול.

4. נושאים שהושמטו עקב קוצר היריעה: המנגיומות סגמנטליות וסינדרום phace, העליה העולמית בשכיחות הפתולוגיה, והקשר שלה להפריה מלאכותית, התיאוריה להיווצרות ההמנגיומה.

5. תחת הכותרת "Propranolol", הפיסקה הבאה צריכה להיות כדלקמן: "הטיפול הראשוני מתבצע תחת אשפוז בבית חולים ולאחר בדיקות מקיפות ויסודיות של מדדים רבים. רק לאחר מספר ימי מעקב וחוסר תופעות לוואי הטיפול הופך לאמבולטורי".



THINK LEVODOPA, THINK STALEVO

שליטה ונוחות במחלת הפרקינסון

(Carbidopa- Levodopa- Entacapone) החלף לטיפול בסטאלבו

חולי פרקינסון אשר חווים wearing-off, וזקוקים להתאמה מחדש של מינון הלבדופה

● הענק למטופליך מעל 9 שעות שבועיות נוספות במצב "ON" ^{2,3}

● שפר את התיפקוד היומיומי,

את התיפקוד המוטורי ואת איכות החיים ^{2,3}

● התאם את הטיפול לצורכי החולה בעזרת 6 מינונים

● לסטאלבו שישה מינונים, המאפשרים רציפות טיפולית והתאמה מירבית לצרכי החולה. ^{1,2,3}

● בטבליה אחת של סטאלבו יש תמיד 200 מ"ג של Entacapone, ויחס של 4:1 בין Carbidopa : Levodopa. ^{1,2,3}



Stalevo 04 May 2011

Important note: Before prescribing, please consult full prescribing information.

Presentation: (levodopa/carbidopa/entacapone)

50/12.5/200 mg, 75/18.75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31.25/200 mg, 150/37.5/200 mg, 200/50/200 mg Film-Coated Tablets

Indication: Stalevo is indicated for the treatment of patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations not stabilized on levodopa/dopa decarboxylase (DDC) inhibitor treatment.

Dosage: Each tablet is to be taken orally either with or without food. One tablet contains one treatment dose. The tablets should always be swallowed whole. The daily dose should be preferably optimised using one of the six available tablet strengths

Usually Stalevo is intended for use in patients already receiving treatment with corresponding doses of standard-release levodopa/DDC inhibitor and entacapone.

The maximum Stalevo dose, for the Stalevo strengths of 50/12.5/200 mg, 75/18.75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31.25/200 mg, and 150/37.5/200 mg, is 10 tablets per day.

The maximum daily dose of Stalevo 200/50/200 mg is 7 tablets per day.

Entacapone enhances the effects of levodopa. It may therefore be necessary, particularly in patients with dyskinesia, to reduce levodopa dosage by 10-30% within the first days to first weeks after initiating Stalevo treatment. The daily dose of levodopa can be reduced by extending the dosing intervals and/or by reducing the amount of levodopa per dose, according to the clinical condition of the patient.

Contraindications: Known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients, severe hepatic impairment, narrow-angle glaucoma, pheochromocytoma, concomitant use of a non-selective monoamine oxidase (MAO-A and MAO-B) inhibitor (e.g. phenelzine, tranylcypromine), concomitant use of a selective MAO-A inhibitor and a selective MAO-B inhibitor, a history of Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) and/or non-traumatic rhabdomyolysis.

References:

1. Israeli Stalevo Prescribing Information, approved by the Israeli MoH on September 2010. 2. US Stalevo Prescribing Information 3. Stacy M. The wearing-off phenomenon and the use of questionnaires to facilitate its recognition in Parkinson's disease. J Neural transm. 20 Jun 2010

Warnings/Precautions: Stalevo is not recommended for the treatment of drug-induced extrapyramidal reactions. Stalevo therapy should be administered with caution to patients with ischemic heart disease, severe cardiovascular or pulmonary disease, bronchial asthma, renal, hepatic or endocrine disease, or history of peptic ulcer disease or convulsions, myocardial infarction or ventricular arrhythmias, past or current psychosis, in the event of general anaesthesia, extended therapy or when discontinuing treatment, chronic wide-angle glaucoma.

All patients treated with Stalevo should be monitored carefully for the development of mental changes, depression with suicidal tendencies, and serious antisocial behaviour.

The doses of other antiparkinsonian medicinal products may need to be adjusted when Stalevo is introduced in a patient not previously treated with entacapone.

For patients experiencing diarrhoea, a follow-up of weight is recommended in order to avoid potential excessive weight decrease.

For patients who experience progressive anorexia, asthenia and weight decrease within a relatively short period of time, a general medical evaluation including liver function should be considered. Stalevo may induce orthostatic hypotension.

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

Pathological gambling, increased libido and hypersexuality have been reported in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists and other dopaminergic treatments including Stalevo.

Entacapone in combination with levodopa has been associated with somnolence and episodes of sudden sleep onset in patients with Parkinson's disease and caution should therefore be exercised when driving or operating machines.

Stalevo should not be used during pregnancy nor while breastfeeding. Stalevo is not recommended for use in children below age 18

Interactions: Symptomatic postural hypotension may occur when levodopa is initiated in patients already receiving antihypertensives. As with levodopa/carbidopa, non-selective monoamine oxidase (MAO) inhibitors are contraindicated for use with Stalevo. These inhibitors must be discontinued at least two weeks prior to initiating therapy with Stalevo. Stalevo may be administered concomitantly with the manufacturer's recommended dose of MAO inhibitors with selectivity for MAO type B (e.g. selegiline HCl), the daily dose of selegiline should not exceed 10 mg. Dopamine receptor antagonists (e.g. some antipsychotics and antiemetics), phenytoin and papaverine may reduce the therapeutic effect of levodopa. Patients taking these medicinal products with Stalevo should be carefully observed for loss of therapeutic response. A control of INR is recommended when Stalevo is initiated in patients receiving warfarin. Stalevo and iron preparations should be taken at least 2 to 3 hours apart. Stalevo absorption may be impaired in patients on high protein diet.

Adverse reactions: Psychiatric disorders: Insomnia, hallucinations, confusion, nightmares, agitation

Nervous system disorders: Dyskinesia, Parkinsonism aggravated

Dizziness, dystonia, hyperkinesia

Cardiac disorders: Ischemic heart disease events other than myocardial infarction Myocardial infarction

Gastrointestinal disorders: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, dry mouth, constipation, vomiting, anorexia, colitis Hepato- biliary disorders: Hepatic function tests abnormal Hepatitis with mainly cholestatic features Skin and subcutaneous tissue disorders: Erythematous or maculopapular rash Urticaria, Skin, hair, beard and nail discolorations

Renal and Urinary disorder: Urine discoloration

General disorders and administration site conditions: Fatigue, sweating increased, fall, Weight decrease Neuroleptic malignant syndrome, rhabdomyolysis, angiodema.



רופא/ה נכבד/ה, לנוסח ההתוויה המלא ולפרטים נוספים יש לפנות לעלון לרופא כפי שאושר ע"י משרד הבריאות הישראלי

נוברטיס פארמה סרוויס איי ג'י, רח' שחם 36, רמת סיב פ"ת, טל' 03-9201102, פקס 03-9229244

מדור הדסה אש"ל, המרכז למידע תרופתי לבני 70 ומעלה

ברוריה רקח (הירש) (Pharm D) / מרכז מידע תרופתי הדסה-אש"ל

אי ספיקת לב – תאור חולה בקהילה

גור בן 76 הופנה למרכז המידע לאחר התייעצות עם רוקח בבית המרקחת בקהילה. התלונה העיקרית היתה Polypharmacy, וזאת על רקע סוכרת, יתר לחץ דם, בעיות לב ועוד. ניתוח המקרה תוך התמקדות באי ספיקת הלב הוביל לשינוי הטיפול התרופתי

ד. בן 76 הופנה למרכז המידע לאחר התייעצות עם רוקח בבית המרקחת בקהילה בשל מורכבות הטיפול התרופתי אותו הוא נוטל. בשיחה עימו הוא סיפר, כי הוא מוטרד בעיקר מהצורך ליטול מספר תרופות רב ומהחשש כי קיימות תרופות מיותרות או תרופות שעלולות להחמיר את מצבו. הרקע הרפואי העשיר של ד. כלל מחלת סוכרת מגיל 46 (Type II), יתר לחץ דם ומחלת לב איסכמית, שבעקבותיה עבר ניתוח מעקפים בגיל 62. במהלך השנים אובחנה ירידה בתפקוד הלבבי שהלכה והחמירה, עד לאשפוז בשל בצקת ריאות, שלאחריה הוגדר כחולה אי ספיקת לב דרגה III. כמו כן קיימת ירידה בינונית-קשה בתפקוד הכלייתי על רקע נפרופתיה סוכרתית ובנוסף אנמיה קלה.

סל התרופות של ד. הצביע על המשטר הטיפולי הבא:

מועד הלקיחה	מספר פעמים ביום	מינון (מ"ג)	תרופה + מינון
בוקר	1	10	Ezetimibe
בוקר וצהריים	2	20	Isosorbide-5-mononitrate
בוקר	1	1.25	Bisoprolol
בוקר	1	0.125	Digoxin
בוקר	1	4	Rosiglitazone
בוקר	1	80	Furosemide
בוקר	1	10	Escitalopram
צהריים	2	1 טבליה	Ferrous lactate
ערב	1	40	Atorvastatin
ערב	1	4	Doxazosin
ערב	1	100	Aspirin

שילוב Hydralazine + Isosorbide dinitrate
ARBs/ בחולים שאינם סובלים/ ACEi או באפרואמריקאים, נמצא כי שילוב זה משפר תוחלת חיים.

משתנים:

משתנים הם האמצעים הפרמקולוגיים היחידים שיכולים לשלוט באופן נאות על הצטברות מים באי ספיקה מתקדמת. בנוסף לשיפור הסימפטומטי, הפחתת הצטברות המים והמלחים מקטינה את נפח החדר ומשפרת את תפקודו. כמו כן למשתני לולאה קיים אפקט וזודילטורי, ביחוד במתן תוך ורידי.

Digoxin:

נמצא כי הטיפול בתרופה זו מפחית את שכיחות האשפוזים אם כי אינו משפר את השרידות. השימוש בתרופה זו שמור בעיקר לחולי אי ספיקת לב הסובלים מפרפור פרודוריים וזקוקים להאטה בקצב הלב, וכן להפחתת האשפוזים של חולים סימפטומטיים במיוחד. ריכוזים נמוכים של התרופה בדם (0.5 - 1.0 ng/mL) הם בעלי השפעה נייריהורמונלית מיטיבה וכמעט חסרי השפעה אינטרופית (כושר ההתכווצות של שריר הלב).

סימפטומי הרעלה כוללים אנורקסיה, בחילה, הקאה, שלשול, הפרעות ראייה, כגון הפרעה בראיית צבעים (הופעת הילה צהובה היא נדירה ומופיעה בריכוזי תרופה גבוהים), חולשה, כאבי ראש, בלבול, פסיכוזות. הסימפטומים הלבביים כוללים הפרעות קצב חדריות, ברדיקרדיות ועוד. הרעלת דיגוקסין נפוצה בעיקר בחולי אי ספיקת כליות, מבוגרים, משקל גוף נמוך והפרעות אלקטרוליטים כגון היפוקלמיה והיפומגנזמיה. בחולים אלו המינון האחזקתי נמוך ויש צורך לבחון את מצבם בתכיפות גבוהה.

מצבים המחמירים אי ספיקת לב:

בכול חולה, וביחוד בזמן יציאה מאיזון והחמרה של אי ספיקת לב, יש לנסות לאתר גורמים שיכולים להיות הטריגרים להחמרה, כגון: זיהומים, מחלת לב איסכמית, אנמיה, דום נשימה בשינה, עודף פעילות של בלוטת התריס, אריתמיה, היפוקסמיה (חוסר

קלה של פעילות. מאמצים בינוניים גורמים לחולשה, קוצר נשימה או פלפיטציות. **Class III** - חולים עם מחלת לב ומגבלה משמעותית של פעילות. במנוחה לא מופעים סימפטומים, אך פעילות קלה גורמת להופעת קוצר נשימה ושאר הסימפטומים של אי ספיקת לב. **Class IV** - חולים עם מחלת לב להם כל פעילות גורמת להופעת הסימפטומים של אי ספיקת לב. חלק מהסימפטומים קיימים גם במנוחה.

טיפול תרופתי באי ספיקת לב:

Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)/ ACE inhibitors

טיפול בתרופות ניתן גם לחולים ללא סימפטומים. התרופות הללו חוסמות את מערכת הרנין-אנגיוטנסין על ידי עיכוב של האנזים שאחראי למעבר בין אנגיוטנסין 1 ל-אנגיוטנסין 2. כיום אין הוכחות חותכות לגבי הבדלים בין תכשירי ACEi השונים. כמו כן אין עדות ליתרון ARBs על פני מעכבי ACE. מקובל לטפל ב-ARBs בייחוד בחולים שרגישים ל-ACEi בגלל התפתחות של שיעול, פריחה על העור או אנגיודדמה.

β-blockers

הטיפול בתרופות אלו מייצג את ההתקדמות העיקרית בטיפול בחולים הסובלים מתפקוד לבבי ירוד. תרופות אלו מתערבות באפקט המזיק של האקטיביציה הממושכת של המערכת האדרנרגית על ידי אנטגוניזם תחרותי על אחד או יותר מהרצפטורים האדרנרגיים (α_1 , β_1 & β_2). למרות שיש מספר יתרונות פוטנציאליים בחסימה של כל שלושת הרצפטורים, רוב האפקטים המזיקים של האקטיביציה האדרנרגית מתווכים על ידי β_1 receptor. טיפולים תרופתיים נוספים בעלי פוטנציאל להאריך שרידות ולהקטין תחלואה הם:

Spironolactone

בחולים עם אי ספיקת לב דרגה III-IV בשילוב עם ARBs/ACEi יש לנטר ערכי אשלגן לאחר שבוע - חודש מתחילת הטיפול המשולב ולחזור על הניטור מידי שלושה חודשים כדי למנוע מצב של היפרקלמיה מסכנת חיים.



אי ספיקת לב:

כשל לבבי (Heart failure=HF) הוא סינדרום קליני שמופיע בחולים הסובלים מאבנורמליות נרכשת או מורשת במבנה הלב ו/או בתיפקודו. הסיבה הנפוצה ביותר לאי ספיקת לב היא מחלה איסכמית, כגון אוטם. הסימפטומים השכיחים באי ספיקת לב שמאלית כוללים קוצר נשימה במאמץ, אורטופניאה (קוצר נשימה שאינו מאפשר לאדם לשכב), עייפות ונוקטוריה. כשל של הלב הימני מתבטא בבצקות בייחוד, אך לא רק, בגפיים התחתונות.

ניתן לקטלג את דרגת אי ספיקת הלב על פי עוצמת הסימפטומים בסיווג שנקרא NYAH. **Class I** - חולים עם מחלת לב ללא הגבלת פעילות. פעילות סבירה אינה גורמת לחולשה אך מאמצים קשים גורמים לקוצר נשימה.

Class II - חולים עם מחלת לב ומגבלה



חמצן בדם). הגבלה בצריכת מלח (2-3 גרם ליום) מומלצת לכל החולים. הגבלה מחמירה יותר (מתחת ל-2 גרם ליום) מומלצת במקרים של אי ספיקת לב בינונית עד קשה. הגבלה בצריכת מים לרוב אינה הכרחית, אלא אם כן החולה פיתח היפונתרמיה (מתחת ל-130 mEq/L). בכל החולים באי ספיקת הלב יש להיזהר מתרופות שעלולות להחמיר אי ספיקה כגון:

תרופות בעלות פעילות אינוטרופית שלילית:

1. Antiarrhythmics: Propafenone, Disopyramide.
2. Calcium Channel Blockers: Verapamil, Diltiazem.
3. Itraconazole.
4. Terbenafine.

תרופות שגורמות לאצירת מים ונתרן:

1. NSAIDs.
 2. Cyclooxygenase-2 inhibitors.
 3. Rosiglitazone.
 4. Glucocorticoids.
 5. Androgens, Estrogens.
 6. Salicylates (high dose).
- תרופות המכילות כמות גדולה של נתרן, כגון: Ticarcillin disodium.

המלצות לשיפור האיזון של אי ספיקת הלב אצל מר ד:

1. הימנעות מתרופות המחמירות את אי ספיקת הלב: הטיפול ב-Rosiglitazone (AVANDIA, ROSI, ROSIGLITAZONE) (TEVA) לסוכרת עלול להחמיר בצקות בחולי אי ספיקת לב וכמו כן הוא עלול להחמיר אנמיה. יש לשקול חלופות אפשריות לטיפול בתרופה זו.
2. טיפול תרופתי על פי ההנחיות הקליניות: רשימת התרופות של ד. לא מכילה ARBs/ ACEi. אם אין התוויה נגד יש לשקול התחלת טיפול בתרופה.
3. במצב של אי ספיקת לב מדרגה III, כפי שיש לד., ניתן לשקול הוספת טיפול ב-Spironolactone תוך ניטור של ערכי האשלגן.
4. יש לציין כי השילוב בין Digoxin ל-

Bisoprolol עלול לגרום להפרעת הולכה (AV block), ולכן יש לבצע מעקב של בדיקת א.ק.ג. תוך כדי טיפול בשילוב זה.

במשב טלפוני חוזר שנערך כחודש לאחר הטיפול נמצא, כי הוסף לד. טיפול ב-Enalapril מ"ג פעמיים ביום, Spironolactone 25 מ"ג פעם ביום והטיפול ב-Rosiglitazone הוחלף ל-Repaglinide. ■

1. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Heart Failure Chapter 16.
2. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michel K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Circulation. 2009;119(14):e391.
3. www.uptodate.com

המרכז למידע תרופתי לבני 70 ומעלה, "הדסה-אש"ל", מופעל על ידי היחידה לפרמקולוגיה קלינית במרכז הרפואי הדסה עין כרם ומטפל בפניות יזומות של קשישים בשאלות הקשורות לטיפול התרופתי. צוות המרכז מורכב ממומחי הדסה בתחום של טיפול תרופתי וכולל מומחים בפרמקולוגיה קלינית ורוקחים קליניים. המרכז מספק אינפורמציה עדכנית ומהימנה המכוונת לכל פונה אודות התרופות שהוא נוטל, עונה לשאלות המופנות אליו ובנוסף מבצע סקירה של הטיפול התרופתי, אופן הנטילה והתאמתם לרקע הרפואי.

http://www.hadassah.org.il/Hadassa/Heb_SubNavBar/Departments/services/hamerkazlemedatrufati.htm

טלפון: 02-6778866, פקס: 02-6778166, מייל: seventy@hadassah.org.il

פחינה Lactal

גיל וגילי

לטיפול ולמניעת דלקות זיהומים בנרתיק



מקל במהירות על תחושת:

- גרד ואי נוחות
- הפרשה מוגברת
- ריח לא נעים

מאושר במכבי,
לאומית ומאוחדת

- מתאים במיוחד למניעת דלקות חוזרות ולשמירת רמת ה-pH
- הוכח קלינית* ואושר ע"י משרד הבריאות כיעיל בטיפול ומניעת זיהומים בנרתיק
- משיב ומשמר את הפלורה הטבעית בנרתיק
- ניתן כטיפול בפני עצמו או בשילוב עם טיפולים נוספים (כגון אנטיביוטיקה או אנטי-פטרייתי), להגברת יעילותם
- טיפול נוח והגייני, ארוז בשפופרת ייחודית המעוצבת כמוליך לנרתיק
- בטוח ומתאים לטיפול גם בנשים בהריון
- תכולה בשפופרת: חומצה לקטית 45 מג/גר' גליקוגן 1מג/גר'

Design: Studio Singer Yael



SINCE 1921

www.cts.co.il
www.facebook.com/cts.pharma

● למידע נוסף ניתן לפנות לשרות לקוחות: 1700-500-220
ניתן לרכוש ללא מרשם בכל בתי המרקחת ורשתות הפארם

*Ditas C, J Obstet, Gynaecol, Res., 2006
Andersch, Gynecol. Obstet. Invest., 1990
Holst, Scand J Infect Dis., 1990
Lopez, Toko-Gin Pract., 2003

קו אנזים קיו 10 למניעה ולטיפול במחלות קרדיווסקולריות וביתר לחץ דם?



מבוא

קו אנזים קיו 10 (CoQ10) הוא קו־פקטור דמוי ויטמין K המצוי בכל הממברנות של התאים ובליפופרוטאינים. הוא קיים בגופנו ב־3 מצבי חמצון: כמולקולה מחומצנת Ubiquinone, כמולקולה מחוזרת Ubiquinol (CoQ10H₂), וכרדיקל חופשי (CoQ10H[•]). רוב ה־CoQ10 מיוצר בגוף ב־3 שלבים עיקריים מחומצות האמינו טירוזין או פנילאלנין ומאצטיל קואנזים A (CoA) בנתיב ה־mevalonate. פקטורים קריטיים לייצור הם האנזים hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (HMG)-CoA החיוני גם בייצור כולסטרול, וויטמין B6 בצורת ה־pyridoxal 5'-phosphate. רוב ה־CoQ10 נמצא בגופנו בצורת ה־Ubiquinol. כמות ה־CoQ10 המיוצר יורדת ברקמות שונות עם העלייה בגיל ומושפעת ממצבי מחלה שונים ומתרופות ניטלות.

קו אנזים קיו 10 (CoQ10) הוא קו־פקטור דמוי ויטמין K שכמותו יורדת ברקמות שונות עם העלייה בגיל ומושפעת ממצבי מחלה שונים, מתזונה ומתרופות ניטלות. ההשפעה של קו אנזים זה נבדקה על מגוון רחב של מחלות קרדיאליות ווסקולריות כגון: טרשת עורקים, אי ספיקת לב, יתר לחץ דם ועוד. CoQ10 בעל פרופיל בטיחותי מצויין. יחד עם זאת, מכלול המחקרים המדעיים נשקלו במסגרות של ארגונים מקצועיים שונים, אך המלצה לשימוש בקו אנזים למניעה של תחלואה קרדיו־וסקולרית לא ניתנה על ידם. מאידך ניסיון אישי תומך באופציה לתיסוף באותם מטופלים בעלי מחלה קרדיאלית.

CoQ10 הוא חומר מסיס שומן, סך מקסימום הספיגה שלו במעיים הוא פחות מ־10%

בסקירת קוכון מסקנת המחקרים היא שלא ברור אם CoQ10 הוא אופציה טיפולית ארוכת טווח בחולי יתר לחץ דם ראשוני

CoQ10 במצבי אי ספיקת לב (איס"ל, Heart Failure)
רמות נמוכות של CoQ10 נמצאו בשריר הלב של חולי איס"ל^{16a}. ההיגיון בהצעה לתיסוף נובע מהמחשבה שאספקת החסר תשפר את ייצור האנרגיה התאית ותמנע את מות התאים של חולים אלו. רוב המחקרים, אם כי לא כולם, מצביעים על תועלת במתן CoQ10 לחולי איס"ל. הניסוי הקליני הגדול ביותר כלל 641 חולי איס"ל בדרגות בינונית וחמורה, היה כפול סמיות והתבצע במשך שנה. כל החולים שהשתתפו בניסוי המשיכו ליטול את הטיפול הקונבנציונלי הרגיל שלהם. הטיפול ב־CoQ10 ניתן למחצית מהחולים כטיפול נלווה במינון יומי של 2mg/Kg. מחצית מהחולים נטלו פלצבו כטיפול נלווה. בקבוצת הטיפול ב־CoQ10 נצפתה הפחתה בחומרת תסמיני איס"ל והזדקקות למספר אשפוזים קטן בהשוואה לקבוצת הפלצבו¹⁷. תוצאות דומות הודגמו במספר ניסויים קליניים כפולי סמיות נוספים, שכללו בסך הכול 270 חולי איס"ל¹⁸⁻²¹. ניסוי כפול סמיות שכלל חולי איס"ל קשים, שהמתינו להשתלת לב, הראה הטבה ניכרת בתסמינים הסובייקטיביים שלהם²². מאידך - שני ניסויים קליניים מתוכננים היטב שפורסמו ב־1999 וב־2000 וכללו בסך הכל 85 חולים לא הראו תועלת במתן התוסף²³⁻²⁴.

ניסויים בעכברים זקנים ובבני אדם מבוגרים הראו, שתיסוף העלה רמת CoQ10 ברקמות מסוימות שהיו בחסר¹⁰⁻¹¹. Ubiquinone הניטל כתוסף תזונה עובר בגוף תהליך חיזור ליצירת Ubiquinol. רוב ה־CoQ10 המצוי בגופנו נמצא בצורה מחוזרת זו. תוספי תזונה המכילים CoQ10 כ־ Ubiquinone או Ubiquinol קיימים במינונים שונים. CoQ10 הוא חומר מסיס שומן, סך מקסימום הספיגה שלו במעיים הוא פחות מ־10%. ניתן לשפר את הספיגה על ידי נטילה עם מזון שומני וחלוקת המינון היומי ל־2-3 מנות.

CoQ10 למניעת טרשת עורקים

בניסויים מעבדתיים נמצא, כי Ubiquinol הוא בעל יכולת למנוע חמצון LDL¹². תכולתו ב־LDL הומני גדלה כתוצאה מתיסוף ב־CoQ10¹³. בחיות מעבדה שקבלו CoQ10 הוצגה היכולת למנוע יצירת נגעים טרשתיים, במיוחד במתן משולב עם α-tocopherol^{14,15}. ניסוי קליני אחד שכלל 10 משתתפים שנטלו 200mg/d של CoQ10 למשך 10 שבועות הראה הפחתה משמעותית בביטוי המונוציטים - תהליך תגובה אימונית האופייני למצבי טרשת¹⁶.

תוצאות ניסויים ראשוניים אלה מרמזות על יכולת אפשרית של CoQ10 למנוע טרשת עורקים, אך נדרש מחקר נוסף וניסויים הומניים רחבי היקף על מנת לבסס המלצה לטיפול ב־CoQ10 לשם מניעה של טרשת עורקים באנשים בריאים או בבעלי סיכון גבוה לפתח מחלה זו.

CoQ10 לטיפול במחלות קרדיווסקולריות וביתר לחץ דם

מחקרים רבים בעלי איכויות שונות קשרו CoQ10 לבריאות הלב והמליצו על מינונים יומיים שונים של CoQ10 או Ubiquinol כתוסף תזונה לטיפול במחלות לב שונות. ההמלצות בדרגות החוזק הגבוהות ביותר מתייחסות למצבי אי ספיקת לב, יתר לחץ דם, אנגינה פקטוריס ולאחר התקף לב.



25% מה־CoQ10 המצוי בגוף האדם מגיע ממקורות תזונתיים¹. מזונות עשירים ב־CoQ10 הם בקר, עוף, דגים, פולי סויה, שמן קנולה ואגוזים. מזונות עם תכולה בינונית של CoQ10 הם ביצים, ירקות ופירות. טיגון ירקות וביצים גורם לאיבוד 14-32% מתכולת ה־CoQ10.

התפקיד העיקרי של CoQ10 הוא ייצור במיטוכונדריה של התא. ATP (Adenosine Triphosphate) הוא חומר הגלם של התאים לייצור אנרגיה. מצבים בהם נחסם ייצור ה־ATP מביאים למות התאים וגורמים נזק לרקמות. תפקיד נוסף שנחקר והתגלה לאחרונה נוגע לתרומה לתפקוד תקין של הליזוזומים (אחראיים לטיפול בפסולת התאית^{2,3}). בנוסף, Ubiquinol הוא נוגד חמצון מסיס שומן יעיל⁴.

CoQ10 כתוסף תזונה

מתן אורלי של תוספי CoQ10 מעלה את הרמה בפלסמה, בליפופרוטאינים ובכלי הדם, אך לא ברור אם הרמה ברקמות עולה - במיוחד אצל אנשים בריאים בעלי מנגנון ייצור CoQ10 אנדוגני תקין⁵⁻⁹.

CoQ10 לטיפול ביתר לחץ דם

מטה אנליזה של 12 מחקרים מהם 3 מבוקרים, אחד מסוג Crossover ו-8 מסוג Open Label הראתה השפעה מיטיבה של מתן CoQ10 כטיפול נלווה לחולי יתר לחץ דם²⁵. סך החולים שנכללו בניסויים היה 362, מהם 120 בניסויים המבוקרים, 214 בניסויים הפתוחים ו-18 בניסויי Crossover. מסקנות מחברי מאמר זה הן, כי ל-CoQ10 יש פוטנציאל להוריד את לחץ הדם הסיסטולי ב-17mmHg ואת לחץ הדם הדיאסטולי ב-10mmHg במרב ההשפעה שלו (כאפקט מקסימלי). סקירת קוכרן²⁶ בדקה השפעת CoQ10 על 96 חולי יתר לחץ דם ראשוני שנכללו ב-3 ניסויים מבוקרים וכפולי סמיות שנמשכו 3 שבועות. מחקרים אלו הציגו ירידה של 11mmHg בלחץ הדם הסיסטולי וירידה של 7mmHg בלחץ הדם הדיאסטולי. מסקנת המחברים היא, שלא ברור אם CoQ10 הוא אופציה טיפולית ארוכת טווח בחולי יתר לחץ דם ראשוני - עקב מהימנות מוטלת בספק של חלק מהנתונים בניסויים שנסקרו. המינונים היומיים של CoQ10 שהראו השפעה מיטיבה על לחץ הדם בניסויים המבוקרים שנמשכו 8-12 שבועות, היו 120mg, 60mg, 200mg בשתי מנות יומיות.

CoQ10 לטיפול בחולי קרדיומיפתיה

מספר ניסויים קליניים קטנים הראו תועלת במתן תוספי CoQ10 לחולים במחצבי קרדיומיפתיה מסויימים²⁷⁻²⁹.

טיפול ב-CoQ10 כתמיכה בשיקום לאחר התקף לב וכסיוע לפני ניתוח לב

ניסוי מבוקר כפול סמיות שכלל 144 חולים לאחר התקף לב הראה, שמתן CoQ10 במינון יומי של 120mg כטיפול נלווה לטיפול הקונבנציונלי למשך שנה הפחית במידה ניכרת כאבים בחזה, הפרעות קצב והתקפי לב חוזרים (סיבוכים אופייניים בשנה הראשונה לאחר ההתקף)³⁰⁻³¹.

CoQ10 לפני ניתוח מעקפים

נטילת CoQ10 במינון יומי של 300-600 במשך 7-14 ימים לפני ניתוח מעקפים הראתה תועלת במדדים קצרי טווח לאחר הניתוח. הממצאים החיוביים נמצאו ב-3 מתוך 4 ניסויים קליניים מבוקרים³²⁻³³. מעניין שמינונים יומיים

של 600mg לא נמצאו בעלי השפעה כאשר ניתנו 12 שעות לפני הניתוח³⁴. הניסויים, שכללו מספר מועט של חולים, והמדדים שנבדקו, בטווח הקצר בלבד, לא מאפשרים עדיין להמליץ על טיפול זה.

טיפול ב-CoQ10 כנלווה לטיפול

קונבנציונלי במחצבי כאבים בחזה -

Angina Pectoris

מינונים יומיים של CoQ10 60-600mg נבדקו ב-5 ניסויים מבוקרים כפולי סמיות קטנים, שכללו חולים עם אנגינה יציבה (Stable Angina). ברוב המחקרים ניכר שיפור בסבילות לחמץ ו/או הפחתה או מניעה של שינויים אלקטרוקרדיוגרפיים. מאידך - רק 2 מחקרים הצביעו על שיפור בתדירות התסמינים והפחתה בשימוש בניטרולג'יצרין³⁵. העדויות המוגבלות מונעות המלצה גורפת לטיפול נלווה ב-CoQ10 לחולי אנגינה יציבה.

בטיחות CoQ10 כתוסף תזונה

ל-CoQ10 איכותי, המיוצר על ידי יצרן אמין עם תקני איכות ברמה גבוהה, פרופיל בטיחותי מצויין. שימוש במינונים יומיים של עד 1200mg נבדק לאורך זמן של עד 16 חודשים ונמצא בטוח וטופעות לוואי משמעותיות³⁶. מינון יומי זה קיבל לאחרונה הכרה כ-Observed Safe Level (OSL) ל-CoQ10 למבוגרים, אך המינון הבטיחותי המקסימלי לילדים, נשים הרות וחולי מחלות כבד לא נקבע³⁷.

מינונים יומיים של 600mg נבדקו לאורך זמן של עד 30 חודשים³⁸. משתמשים מעטים פיתחו תופעות לוואי גסטרואינטסטינאליות: שלשול, בחילה, צרבת, אי נוחות ודיכוי תאבון. חלוקת המינון היומי למספר מנות עשויה להפחית תופעות לוואי אלה.

שיפור ספיגה וזמינות ביולוגית של CoQ10 כתוסף תזונה

Ubiquinol בהשוואה ל-Ubiquinone: Ubiquinol הצליח להביא לשיפור קליני דרמטי בחולי אי ספיקת לב קשה שהראו עמידות לטיפול ב-Ubiquinone במינון יומי ממוצע של 450 מ"ג CoQ10 (150-600 מ"ג). השיפור הקליני לווה בעלייה משמעותית ברמת CoQ10 בפלסמה בהשוואה לרמה

כמעט אפסית שנמדדה במהלך נטילת ה-Ubiquinone^{38a}. מחקר זה היה קטן בהיקפו (7 מטופלים) ולכן לא מאפשר הסקת מסקנות חד משמעיות בנושא תועלת גדולה יותר בטיפול ב-Ubiquinol.

פורמולציות משפרות ספיגה

- CoQ10 או Ubiquinol בשמן (אורז, סויה, חמניות ויטמין E, medium chain triglycerides).
- מרכיב בכמוסות רכות (מכילות שומן). הגדלת שטח הפנים של החלקיקים על ידי כתישה לייצור ננו חלקיקים.

פורמולות מתוחכמות - Solubilized

- פורמולציה עם 80 polysorbate.
- פורמולציות מסיסות מים.
- קומפלקס ציקלודקסטרין מסיס מים. מבחני זמינות ביולוגית של הפורמולציות המתוחכמות הראו רמות כפולות בפלסמה בהשוואה לתכשירי CoQ10 בשמן או כאבקה³⁹⁻⁴¹.

הפורמולציות מסיסות המים ניתנות לנטילה גם ללא מזון שומני.

התייחסויות של ארגונים מקצועיים

EFSA, Oct. 2010

EFSA (European Food Safety Authority) דן באפשרות לפרסם טענה בריאותית, שלפיה יש לצריכת CoQ10 השפעה מיטיבה על לחץ הדם ועל שימור וקידום בריאות הלב. הפנל לא מצא קשר בין צריכת CoQ10 לשמירה על לחץ דם נורמלי באוכלוסייה בריאה. בהתייחסות למחקרים שהוצגו, צויינה העובדה שהם כללו חולי יתר לחץ דם שטופלו במקביל בתרופות קונבנציונליות⁴².

לסיכום

מספר לא מבוטל של מחקרים בדק את יעילות הטיפול ב-CoQ10 או ב-Ubiquinol במינונים יומיים שונים למגוון מחלות לב ויתר לחץ דם ולמטרות מניעה. ניתוח המידע הקיים היום אינו תומך בהמלצה לאוכלוסייה בריאה ליטול CoQ10 למטרות מניעה.

2001:99-106.

4. J Am Coll Nutr. 2001;20(6):591-598.
5. J Am Coll Nutr. 2001;20(6):591-598
6. Biochim Biophys Acta. 1992;1126(3):247-254.
7. Biofactors. 2005;25(1-4):219-224.
8. Biochem Mol Biol Int. 1998;44(4):727-737
9. J Nutr. 1995;125(3):446-453
10. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(15):8892-8897
11. Biogerontology. 2002;3(1-2):37-40
12. Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press; 2001:131-150
13. Biochim Biophys Acta. 1992;1126(3):247-254
14. Free Radic Biol Med. 2000;29(3-4):295-305
15. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001;21(4):585-593
16. Biochem Biophys Res Commun. 2002;296(2):255-260
- 16a. Nutritional Influences on Illness. [book on CD-ROM] Tarzana, CA: Third Line Press; 1998.
17. Clin. Investig. 1993;71(8 suppl):S134-6
18. Nutritional Influences on Illness. [book on CD-ROM] Tarzana, CA: Third Line Press; 1998.
19. J Am Coll Cardiol. 1992;19:216A.
20. Biofactors. 1999;9:285-289.
21. Eur Heart J. 2006 Aug 1. [Epub ahead of print]
22. Clin. Cardiol. 2004;27:295-299
23. Ann Intern Med. 2000;132:636-640.
24. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1549-1552.
25. Journal of Human Hypertension, 2007;21:297-306
26. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD007435
27. Mol Aspects Med. 1994;15(suppl):S165-S175.
28. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:4240-4244.
29. Curr Ther Res. 1991;49:878-886.
30. Cardiovasc Drugs Ther. 1998;12:347-353
31. Mol Cell Biochem. 2003;246:75-82.
32. Biogerontology. 2002;3(1-2):37-40
33. Biofactors. 1999;9(2-4):273-284
34. Ann Thorac Surg. 1996;61(3):829-833.
35. Pharmacotherapy. 2001;21(7):797-806
36. Arch Neurol. 2002;59(10):1541-1550
37. Regul Toxicol Pharmacol. 2006;45(3):282-288.
38. Neurology. 2001;57(3):397-404
- 38a. BioFactors 2008 32 (1-4):119-128.
39. Mol Aspects Med. 1994;15(suppl):S273.
40. Biofactors. 2006;25:219-224.
41. Arch Neurol. 2007 May 14. [Epub ahead of print]
42. EFSA Journal 2010;8(10):1793
43. המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוסקולריות* - מסמך עמדה משותף מטעם: האיגוד הקרדיולוגי בישראל ועמותת עתיד - עמותת הדיאטנים והתזונאים בישראל, אפריל 2011
44. Drug Exptl Clin Res 1985;11:581-93.

בזהירות מרבית, ניטור ובקרת מדדי הקרישה שלהם.
 חולים המטופלים ב־reverse transcriptase inhibitors וסובלים מניוירופתיה פריפרית מחוייבים בזהירות מרבית בשימוש משולב ובבקרת מצב הניוירופתיה.
 צרכי מינון שונים ומצבים הכרוכים בפגיעה באיכות החיים של המטופלים עשויים לתמוך בשימוש בתכשירים משופרי זמינות ביולוגית על מנת לעמוד מהר יותר ובוודאות רבה יותר על היעילות הטיפולית.
 כמובן - כמו תמיד - היעדר השפעה מוחלט לאחר 3 חודשי טיפול במינון המתאים ובתכשיר איכותי (להוציא מצבי איס"ל הדורשים זמן מעקב ארוך יותר) יהווה המלצה להפסקת הניסוי הטיפולי. ■

1. Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press; 2001:209-215.
2. J Am Coll Nutr. 2001;20(6):591-598. (PubMed)
3. Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease. Boca Raton: CRC Press;

למרות שביפן CoQ10 רשום כתרופה בהתוויה לטיפול באיס"ל ובמחלות לב, ולמרות השימוש הנפוץ בארה"ב, אירופה ורוסיה, המידע הקיים אינו תומך בהמלצה לתיסוף CoQ10 לכל הסובלים מאיס"ל ו/או לבעלי יתר לחץ דם, קרדיומיופטיה, אנגינה פקטוריס או לאחר ניתוח לב.
 מאידך - הדיווחים הנוגעים לשיפור תסמינים, טיוב איכות החיים והקטנת הסיכון לסיבוכים לאחר התקף לב, כמו גם הפרופיל הבטיחותי המצוין, תומכים באופציה לנסות באופן אישי לטיפול CoQ10 כנלווה לטיפול תרופתי - לחולי איס"ל ואנגינה יציבה הסובלים מתסמיני המחלה, לחולים לאחר ניתוח לב לשם הפחתת הסיבוכים בשנה הראשונה ולסובלים מיתר לחץ דם המעוניינים לשפר את השפעת הטיפול הקונבנציונלי או לאפשר הפחתה של מינון. חשוב לציין, שבחולי איס"ל מלוא ההשפעה של נטילת CoQ10 ניכרת לאחר מספר חודשי טיפול והפסקה פתאומית של נטילתו כרוכה בהידרדרות בולטת⁴⁴.
 חולים המטופלים ב־Warfarin מחוייבים

האיגוד הקרדיולוגי הישראלי ועמותת עתיד במסמך עמדה מאפריל 2011: המלצות תזונתיות למניעת מחלות קרדיוסקולריות⁴³

רמת הוכחה	חוזק המלצה	המלצות הועדה
C	III	בהיעדר נתונים נוספים על יעילותו של Q10 בחולים עם איספיקת לב ו/או מטופלי סטטינים, לא ניתן להמליץ כיום על טיפול שגרתי בתוספי Q10 בקבוצות טיפול אלו.

*נספח: דירוג ההמלצות במסמך העמדה של האיגוד הקרדיולוגי

המלצות הועדה	הגדרה	המלצה לאופן ניסוח
דרגה I	קיימת הוכחה ו/או הסכמה כללית שהטיפול יעיל ומומלץ	מומלץ
דרגה II	נתונים סותרים ו/או דיעות שונות לגבי יעילות הטיפול	
IIa	רוב הדעות / הוכחות נוטות לתמוך בטיפול	רצוי לשקול
IIb	יעילות הטיפול פחות מבוססת במחקרים ו/או דעת מוחים	ניתן לשקול
דרגה III	קיימת הוכחה ו/או הסכמה כללית שהטיפול אינו יעיל ובמחקרים מסויימים אף מזיק	לא מומלץ

חוזק ההוכחות	
דרגה A	המידע מבוסס על מחקרים התערבותיים מבוקרים מרובים ו/או מטה-אנליזות של מחקרי התערבות
דרגה B	המידע מבוסס על מחקר התערבותי אחד ו/או מחקרי תצפית גדולים
דרגה C	קיימת תמימות דעים של מומחים ו/או מחקרים קטנים, מחקרי תצפית

בחזרה למציאות



ארבע שנים של לימודים אינטנסיביים, התמודדות עם מבחנים לא קלים בכלל, מאבקים במרצים ועוד לא דיברנו על המאבק עם עצמך אם לקום בבוקר להרצאה או לא. כל הדברים הללו הגיעו לסיומם. אבל זאת לא לפני הסמסטר האחרון והמאסבי שבו קורס אחד ומשמעותי הנקרא "סבבים קליניים".

סבבים קליניים, למי שלא מכיר, משמעותם היא שבמהלך סמסטר שלם אנו נמצאים בכל שבוע במחלקה אחרת בבית החולים, ובכל מחלקה אנו רואים את עבודת הרוקח וכיצד הרוקח משתלב בפעילות הצוות הרפואי. עיקר הסבבים נעשים בסורוקה, אך אנחנו זכינו להתארך גם בהלל יפה בחדרה, ובברזילי באשקלון.

סמסטר זה שונה מכל הסמסטרים בלימודים לתואר. מה שהיה בעבר תיאוריה נהפך למעשי: רואים חולים, בודקים תיקי חולים, מחפשים אחר אינטראקציות אפשריות של התרופות הנלקחות, עובדים בדלפקי בית המרקחת ומבצעים את כל המטלות של הרוקחים. למעשה שבועות אלו אמורים לחזק בנו את הפן הקליני של הלימודים ונותנים לנו עוד זריקת עידוד לקראת העתיד לבוא עלינו.

פתאום, כשמסיימים את הלימודים ומסתכלים אחורה, מבינים שארבע השנים עברו חלפו במהירות, ואתה שואל את עצמך: מה הספקתי ללמוד ולעשות והאם אני כשיר עכשיו בכלל להיות רוקח. ואז עולה בך ההבנה, על אף שלעיתים אתה מנסה להתחמק ממנה, שהלימודים הם בעצם עוד צעד קטן לקראת "החיים האמיתיים". אם חשבת שכמות הידע שרכשת בבית הספר היא עצומה, מתברר לך מהר מאוד שטעית, ויש עוד הרבה ללמוד ולצבור ניסיון.

בהתחלה הכי קשה להתרגל לקשיים הטכניים - כשהשעון מצלצל חייבים לפקוח את העיניים ולהתעורר, לסובב את הראש אינו בא בחשבון! השעה 8:00 בבוקר אינה יותר בגדר המלצה, אלא שעת תחילת עבודה. אם תאחר - תחטוף על הראש. המבחנים התיאורטיים שעברנו לאורך השנים הופכים להיות למעשים. משימה נוספת לא פשוטה היא לדעת

לאחרונה אנו עדים למאבק הרופאים על כבוד מקצועם. אני מסתכל עליהם בקנאה רבה. בתור סטודנטים לרוקחות וסטאז'רים בתחילת הדרך מוטלת עלינו חובת השינוי

לדבר בצורה הנכונה עם אנשים שונים - פתאום הבן אדם שעומד מולך כבר אינו המרצה, אלא לקוח ששואל שאלות ומצפה לתשובות מיידיות, ואתה, כגורם המוסמך, חייב לתת את המענה הנכון בזמן קצר. פתאום מישהו צועק עליך "עכשיו תורי". באוניברסיטה היית מחזיר לו צעקה, אבל בסטאז' תענה לו בנימוס ועם חיוך: "אדוני, תמתין בסבלנות". כמובן קיימים הקשיים המקצועיים, כשלפתע אתה מבין שלא מספיק לדעת שביתא 2 הוא רצפטור הגורם להרחבת סימפונות, אלא צריך לדעת שמות של תרופות, מה הן מכילות, עם מה הן מתנגשות ואילו תופעות לוואי הן עלולות לגרום.

ובקיצור - לקבל את ההבנה ש"הזמנים השתנו".

באוגוסט האחרון התחלתי את הסטאז' במפעל תרופות בדרום כדי לחוות את תפקידו האמיתי של רוקח בתעשייה. ככל שאני מכיר, אין הרבה מפעלים שמוכנים לקבל סטאז'רים. לכן, ברגע שנפתחה ההזדמנות, עטתי עליה. רק הזמן יגיד, אם זאת הייתה בחירה נכונה, ובאשר לכל חבריי לכיתה - כל אחד פנה לסניף אחר של פארמים או בתי חולים ברחבי הארץ. חלקם מרוצים יותר וחלקם פחות, מה שיפה בכל החוויה הוא, שאיננו יודעים לאן העתיד לוקח אותנו.

ולסיום: לאחרונה אנו עדים לשינוי שמתחולל במעמדם של הרופאים ובמאבקם על כבוד המקצוע, על היכולת לתת שירות חולים בתנאים מיטביים, על כך שההחלטות שלהם יתקבלו מתוך ידע מקצועי ולא מתוך העייפות. אחרי 7 שנות לימודים, סטאז' והתמחות לא מגיע להם יחס טוב יותר? אם להגיד את האמת אני מסתכל עליהם בקנאה רבה. אנחנו הרוקחים אמנם לומדים 3 וחצי או 4 שנים ולאחר מכן עוברים עוד סטאז' של חצי שנה, אבל אחרי כל זה המקצוע שלנו נתפס בעיני הציבור כ"מוכרים". השאלה הכי נשאלת כל סטודנט לרוקחות בארץ היא: "אתם לומדים כל כך הרבה בשביל להיות מוכרים?". איכשהו עדיין הציבור אינו מפנים, שהמקצוע שלנו הוא הרבה יותר מלהיות מוכרים. בתור סטודנטים לרוקחות וסטאז'רים בתחילת הדרך מוטלת עלינו חובת השינוי. עתיד המקצוע תלוי בנו. עלינו לגרום לשינוי בתפיסה המקצועית של מעמד הרוקח בישראל. בואו נתחיל לפעול לשינוי המצב...

שלכם, ליאור.

רשמו לפניכם...



הרוקח בקדמת הטכנולוגיה

במעמד סגן שר הבריאות, ח"כ הרב יעקב ליצמן
הכנס השנתי ה-12 של ארגון הרוקחות בישראל

מלון הילטון תל-אביב / יום ג' 13.12.2011 / 8:30-17:00

פרוט התוכנית וטופס הרשמה יפורסם באתר ארגון הרוקחות

ארגון הרוקחות
בישראל
The Pharmaceutical
Society of Israel



נקודות עדכון מקצועי / להתקדם, לדעת, להישאר בתמונה

ארגון רוקחות בישראל פועל בכל דרך כדי לקדם את מקצוע הרוקחות ואת הרוקחים בישראל

אנו מעניקים כלים רבים לרוקח להתעדכן ולהתמקצע: עלון מקצועי עשיר, עדכונים שוטפים אלקטרוניים, אתר אינטרנט המתעדכן תדיר, עדכוני מידע תרופתי, כנסים, ערבי פארמה-קלאב מקצועיים ותוכנית לימודי המשך.

התמקצעות ועדכון בידע מקצועי הם חובתו של כל רוקח בחייו המקצועיים, עקב כמות המידע העצומה המתחדשת תדיר בתחומי הרפואה התרופות והרוקחות.

ארגון רוקחות בישראל מנהל מערכת חדישה וראשונה בישראל של צבירת נקודות עדכון מקצועי לרוקחים.

כל פעילות מקצועית וצבירת ידע מקצועי, תזכה את הרוקח בנקודות עדכון הנצברות לזכותו ושיעידו על רמת העדכון שלו בידע מקצועי לאורך זמן. חבר ארגון שיפנה אל מזכירות הארגון, יוכל לקבל מסמך המפרט את סך צבירת הנקודות שלו בשנה האחרונה ובחמש השנים האחרונות.

בגיליון הקודם (עור 06.2011) חלה טעות בשאלה מספר 5. השאלה הנכונה היא "בטיפול בויתמין A מי המשפטים הבאים אינו נכון?". עם הקוראים סליחה.

שאלון קפטולה / גיליון מחלות לב

06 מי מהבאים אינה תרופות להקלה בסטימפוטמים של אי ספיקת לב:

- א. ACE Inhibitors.
- ב. Digoxin.
- ג. Spironolactone.
- ד. Beta Blockers.

01 איזה מהטיפולים הבאים אינו משמש ליתר לחץ דם ריאטי (PH):

- א. Epoprostenol.
- ב. Endothelin Receptor Antagonist.
- ג. Sildenafil.
- ד. Enalapril.

07 המינון המקובל לטיפול Furosemide באי ספיקת לב הינו:

- א. 20-40 מ"ג ביום.
- ב. 40-60 מ"ג ביום.
- ג. 60-80 מ"ג ביום.
- ד. אין מינון מקובל לאי ספיקת לב.

02 Digoxin:

- א. מומלץ לכל הסובלים מאי ספיקת לב.
- ב. מומלץ **כקו שני** לכל הסובלים מאי ספיקת לב.
- ג. מיועד בעיקר להפחתת תמותה של חולים סימפטומטיים.
- ד. הרעלת דיגוקסין נפוצה בעיקר בחולי אי ספיקת כליות, מבוגרים, משקל גוף נמוך והפרעות אלקטרוליטים כגון היפוקלמיה והיפומגנזמיה.

08 על פי סקירת ספרות משנת 2008 מהו אחוז המטופלים שעמיד לאספירין:

- א. כ-10%.
- ב. כ-20%.
- ג. כ-30%.
- ד. כ-40%.

03 כיצד יכולה להשפיע אי ספיקת לב על הפרמקוקינטיקה של תרופות?

- א. קצב זרימת הדם - פרפוזה לאיברי ספיגה ופינוי.
- ב. סירקולציה - הגעת התרופה לאתר הפעולה.
- ג. קוצר נשימה - השפעה מופחתת של תרופות ל-COPD.
- ד. א' + ב' נכונות.

09 מי מהאתילוגיות הנאות הינה הסיבה השכיחה ביותר לאי ספיקת לב:

- א. מחלת לב איסכמית.
- ב. טיפול תרופתי.
- ג. בעייה במסתמי הלב.
- ד. יתר לחץ דם.

04 איזה מהמשפטים הבאים אינו נכון לגבי אי ספיקת לב:

- א. אין צורך לשנות מינון Captopril אם התפקוד הכלייתי שמור.
- ב. Carvedilol דורש טיטור מינון ומעקב צמוד.
- ג. ריכוז השיא של התרופה בדם (Cmax) ככול הנראה יעלה.
- ד. שיעור הספיגה של התרופות העוברות דרך העור צפוי לרדת.

10 מי מהתרופות הנאות אינה נוגדת קרישה:

- א. Heparin.
- ב. Fondaparinux.
- ג. Eptifibatide.
- ד. Rivaroxaban.

05 איזה מהמשפטים הבאים נכון לגבי CoQ10:

- א. נמצא בניסוי קליני כמפחית חומרת תסמיני איס"ל.
- ב. בסקירת קוכרן, מסקנת המחקרים היא שלא ברור אם CoQ10 הוא אופציה טיפולית ארוכת טווח בחולי יתר לחץ דם ראשוני.
- ג. European Food Safety Authority לא מצא קשר בין צריכת CoQ10 לשמירה על לחץ דם נורמלי באוכלוסייה בריאה.
- ד. כל המשפטים נכונים.

פתרון מוצלח של השאלון יעניק לך 20 נקודות עדכון מקצועי. נא להחזיר לפקס: 03-7601111 או לדוא"ל: education@psi.org.il

שם: _____ **משפחה:** _____

מספר רישיון: _____ **ת.ד.** _____

מייל: _____