יתר לחץ דם בישראל
אבחנה, טיפול ואיזון

כולל ההנחיות העדכניות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים ובילדים - 2019

עורכים:
פרופ' עדי לייבה
ד"ר שוקי לשם
ד"ר סוהיר אסדי
פרופ' אהוד גרוסמן

ינואר 2019

המכון לאיכות ברפואה
ISRAELI MEDICAL ASSOCIATION
ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה

המכון לאיכות ברפואה

יתר לחץ דם בישראל
אבחנה, טיפול ואיזון

כולל ההנחיות העדכניות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים ובילדים - 2019

נכתב על ידי (לפי א'-ב'):

ד"ר אלמוג כרמית
ד"ר אלקיים אמיתי
ד"ר אסדי סוהיר
פרופ' אפרתי שי
פרופ' בורשטין מיכאל
פרופ' בן-דב עידו
ד"ר גביש דב
פרופ' גולדבורט אורי
ד"ר גולן אלי
פרופ' גרוסמן אהוד
פרופ' גרוסמן אלון
ד"ר דואניס קרן
ד"ר דיקר דרור
ד"ר וולק טליה
ד"ר זילברמן שני
פרופ' יגיל יורם
פרופ' יודפת יאיר
פרופ' יוספי חיים
ד"ר לוטן דני
ד"ר לוי ורדי רונן
פרופ' לייבה עדי
ד"ר ליבוביץ אבשלום
ד"ר לשם שוקי
ד"ר מילוא גיא
ד"ר מרקוזון ג'רום
ד"ר מרקוס יונית
ד"ר פודחרני אדוארדו
ד"ר פלדמן לאוניד
ד"ר פרחויקי ויקטור
פרופ' צימליכמן ראובן
פרופ' קונסטנטיני נעמה
ד"ר קציר זאב
פרופ' רוזנטל תלמה
פרופ' שטרן נפתלי
פרופ' שכטר מיקי
פרופ' שמש יוסי
ד"ר שני מיכל
פרופ' שרעבי יונתן

בשם:

החברה הישראלית ליתר לחץ דם | האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם |
האיגוד הישראלי לנפרולוגית ילדים | האיגוד הקרדיולוגי בישראל | איגוד רופאי המשפחה בישראל |
האיגוד הישראלי לרפואה פנימית | האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה

ינואר 2019

עורכים:

פרופ' עדי לייבה
מנהל המכון לנפרולוגיה
ויתר לחץ דם,
ביה"ח האוניברסיטאי
אסותא אשדוד

יו"ר, החברה הישראלית ליתר לחץ דם

ד"ר שוקי לשם
יועץ ליתר לחץ דם,
קופ"ח "לאומית"

גזבר, החברה הישראלית ליתר לחץ דם

ד"ר סוהיר אסדי
מנהלת המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם,
הקריה הרפואית רמב"ם

יו"ר, החוג ליתר לחץ דם, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

פרופ' אהוד גרוסמן
מומחה ליתר לחץ דם, מנהל האגף לרפואה פנימית,
מרכז רפואי שיבא

דיקאן, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

Hypertension in Israel

Including the 2019 Israeli guidelines for the diagnosis, treatment and control of hypertension

1st Edition, January 2019

Editors:

Adi Leiba, MD

Shuki Leshem, MD

Suheir Assady, MD, PhD

Ehud Grossman, MD

תוכן העניינים

	רשימת המחברים (לפי א'-ב')	8
	דבר העורך הראשי	10
	הקדמה	11
	רשימת מונחים	12
פרק 1	יתר לחץ דם - הגדרה, אבחנה, וצורות מדידה	13
פרק 2	הנחיות לניהול חולה עם יתר לחץ דם ראשוני ושניוני	21
פרק 3	הנחיות לשינוי אורחות חיים והגבלת מלח בדיאטה	27
פרק 4	מתי להתחיל טיפול תרופתי ומהם יעדי הטיפול	33
פרק 5	טיפול פארמקולוגי לאיזון יתר לחץ-דם	39
פרק 6	יתר לחץ דם עמיד	53
פרק 7	טיפול ביתר לחץ דם עמיד - מפתוגנזה לפרמקולוגיה	55
פרק 8	מעקב אחר חולה עם יתר לחץ דם מטופל	61
פרק 9	אפידמיולוגיה של יתר לחץ דם	65
פרק 10	הנחיות לטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים (≤65) ובמבוגרים מאד (≤80)	73
פרק 11	יתר לחץ דם בילדים ובצעירים	79
פרק 12	הנחיות הטיפול ביתר לחץ דם בנוכחות מחלת כליות	101
פרק 13	יתר לחץ דם בשל מחלה בעורקי הכליות - Renovascular Hypertension	109
פרק 14	יתר לחץ דם אנדוקריני	115
פרק 15	מצבים נוספים של יתר לחץ דם משני: דום נשימה בשינה, תרופות הגורמות ליתר לחץ דם, יתר לחץ דם בהריון	125
פרק 16	הטיפול ביתר לחץ דם בבית החולים ובמצבי חירום של יתר לחץ דם	133
פרק 17	יתר לחץ דם בסוכרת	137
פרק 18	השמנה ויתר לחץ דם	141
פרק 19	יתר לחץ דם, המוח, הלב וכלי הדם	147
פרק 20	השפעות סביבתיות ותעסוקתיות על לחץ הדם	157

רשימת המחברים (ע"פ סדר הא-ב)

ד"ר אלמוג כרמית
מומחית לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכזת תחום יתר לחץ דם, מרכז רפואי רבין

ד"ר אלקיים אמיתי
מרכז היעוץ הווירטואלי ביתר לחץ דם, מכבי שירותי בריאות ואסותא רמת החייל

ד"ר אסדי סוהיר
מנהלת המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, הקריה הרפואית רמב"ם
יו"ר, החוג ליתר לחץ דם, האיגוד לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

פרופ' אפרתי שי
מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי אסף הרופא

פרופ' בורשטין מיכאל
מומחה לרפואה פנימית ויתר לחץ דם, המרכז לטיפול ביתר לחץ-דם, ביה"ח הדסה הר-הצופים

פרופ' בן-דב עידו
המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי הדסה

ד"ר גביש דב
מנהל מחלקה פנימית א', מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון

פרופ' גולדבורט אורי
פרופ' מן המניין (אמריטוס) לאפידמיולוגיה, הפקולטה לרפואה באוניברסיטת תל אביב

ד"ר גולן אליעזר
מנהל היחידה להמודיאליזה, המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי "מאיר"

פרופ' גרוסמן אהוד
מומחה ליתר לחץ דם, מנהל האגף לרפואה פנימית, מרכז רפואי שיבא
דיקאן, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

פרופ' גרוסמן אלון
מנהל מחלקה פנימית ב', בית חולים בילינסון

ד"ר דואניס - ברק קרן
סגנית מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, בית חולים אסף הרופא

ד"ר דיקר דרור
מנהל מחלקה פנימית ד', מרכז רפואי השרון, מומחה להשמנה ויתר לחץ דם

ד"ר וולק טליה
מנהלת המחלקה לרפואה פנימית ד', מרכז רפואי שערי צדק
מזכירת החברה הישראלית ליתר לחץ דם

ד"ר זילברמן-איצקוביץ שני
מומחית לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי אסף הרופא

פרופ' יגיל יורם
מנהל המערך לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי

פרופ' יודפת יאיר
יועץ יתר לחץ דם במרכז לסקר רפואי, המרכז הרפואי "שיבא"

פרופ' יוספי חיים
מנהל המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי ברזילי

ד"ר לוטן דני
יו"ר האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם בילדים

ד"ר לוי ורדי רונן
מומחה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המערך לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי

פרופ' לייבה עדי
מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, ביה"ח האוניברסיטאי אסותא אשדוד
יו"ר, החברה הישראלית ליתר לחץ דם

ד"ר ליבוביץ' אבשלום
מנהל מחלקה פנימית ד, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר

ד"ר לשם שוקי
יועץ ליתר לחץ דם, קופ"ח "לאומית"; גזבר, החברה הישראלית ליתר לחץ דם

ד"ר מילוא גיא
מנהל היחידה להמודיאליזה, המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, הקריה הרפואית רמב"ם

ד"ר מרקוזון ג'רום
מנהל שירות יתר לחץ דם, המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי כרמל, חיפה

ד"ר מרקוס יונית
מנהלת השירות ליתר לחץ דם, המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

ד"ר פודחרני אדוארדו
מנהל מכון אדם ליתר לחץ דם, יועץ נפרולוגיה ויתר לחץ דם, שירותי בריאות כללית

ד"ר פלדמן לאוניד
מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי ע"ש אדית וולפסון

ד"ר פרחויקי ויקטור
מנהל המחלקה לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מרכז רפואי כרמל
יו"ר, האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם

פרופ' צימליכמן ראובן
מנהל מכון ברונר למחקר קרדיווסקולרי, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

פרופ' קונסטנטיני נעמה
מנהלת המרכז לרפואת ספורט, ביה"ח "שערי צדק"

ד"ר קציר זאב
מנהל היחידה להמודיאליזה - מבוגרים ומנהל השירות לנפרולוגית ילדים, ביה"ח האוניברסיטאי אסותא אשדוד

פרופ' רוזנטל תלמה
פרופ' מן המניין (אמריטוס), המחלקה לפיזיולוגיה ופרמקולוגיה, היחידה ליתר לחץ דם, בית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

פרופ' שטרן נפתלי
מנהל המכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת, מטבוליזם ויתר לחץ דם, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

פרופ' שכטר מיקי
מנהל היחידה למחקרים קליניים, מרכז הלב, מרכז רפואי "שיבא", תל השומר

פרופ' שמש יוסי
מנהל מרפאת סיקור הלב והשירות לאיבחון מוקדם של מחלת לב כלילית, מרכז רפואי "שיבא", תל השומר

ד"ר שני מיכל
יו"ר איגוד רופאי המשפחה בישראל

פרופ' שרעבי יונתן
מנהל המכון ליתר לחץ דם, מרכז רפואי "שיבא", תל השומר

דבר העורך הראשי

יתר לחץ דם הינה מחלה המכילה את הכל: פיזיולוגיה מרתקת, פתופיזיולוגיה מסובכת ועושר של טיפולים פרמקולוגיים.

לאחרונה, בצעדים מהוססים, נוספים לעולם זה יותר ויותר מכשירים וטכנולוגיות, אם לטובת מדידה מדוייקת ואם לטובת ניסיון להטיב עם החולה עם יתר לחץ דם עמיד.

אני שמח להגיש לפניכם ספר, המיועד בעיקרו לרופא הראשוני, המתמחה או המומחה לרפואת משפחה או לרופא העוסק ברפואה פנימית על מקצועותיה השונים, ולכל מי שרוצה להעמיק בידע הקשור ליתר לחץ דם, בבחינת "והגית בו יומם וליל".

הספר מנגיש לציבור הרופאים הנחיות רפואיות עדכניות לאבחנה, טיפול ואיזון יתר לחץ דם. בהיותן הנחיות, השתדלנו להיות ברורים וחדים, להימנע מערפול (אותו פגשנו גם בהנחיות הבינלאומיות בכמה מקרים) ולתת מתווה ברור אשר יאפשר לרופא לטפל בחולים באופן שיפחית למינימום את הסיכון הקרדיווסקולרי הכרוך ביתר לחץ דם. הפחתה ראשונית של לחץ הדם מתחת ל-140/90 ממ"כ, וניסיון זהיר ומבוקר, במרבית החולים, להפחית את ערכי לחץ הדם ל-130 ממ"כ סיסטולי ול-80 ממ"כ דיאסטולי במרפאה, ואף מתחת לכך, במדידות ביתיות, הינו צעד חשוב לטובת הקטנת הסיכון השיורי (residual risk).

אך לספר יש נדבכים נוספים. אנו נמצאים בעידן רפואה מותאמת אישית, אין חולה הדומה למישנהו, ובוודאי בתחום יתר לחץ הדם אנו מבינים ש"המספרים" מחביאים מאחוריהם פנוטיפים שונים ומשונים של המחלה. על כן העמקנו בכלל התחומים, ויצרנו ספר מקיף, המאפשר גישה טיפולית ייחודית לכל חולה.

נהנתי מאד מעבודה עם מחברי הספר. יש לנו קהילה מדעית מדהימה, וכל שאנו צריכים זה להזניח מעט את האגו האישי, ולעבוד ביחד, להקשיב ולא רק לדבר...

חשוב לי שספר זה יגיע עד אחרון הרופאים, ושנצליח יחדיו להפחית את התחלואה והתמותה שעדיין קיימת בחולה אשר לא זוכה לאיזון לחץ דם מיטבי.

לרופאים הצעירים ניתנת הזדמנות להיכנס לעולם של קליניקה, מחקר, הוראה וקריירה רפואית שמעטים כמוהו בעולם הרפואה הפנימית, מחלות הכליה, הלב והמטבוליזם.

אשמח לסייע לכל המעוניין להיכנס לעולם מרתק זה,

פרופ' עדי לייבה

יו"ר, החברה הישראלית ליתר לחץ דם

מנהל המכון לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, ביה"ח האוניברסיטאי אסותא אשדוד

הפקולטה למדעי הבריאות, ביה"ס לרפואה ע"ש גולדמן, אוניברסיטת בן גוריון בנגב

adilei@assuta.co.il

הקדמה

יתר לחץ דם - מ"תגובה פיזיולוגית נורמלית" לגורם התחלואה הקרדיווסקולרית הראשון בחשיבותו בעולם

פרופ' תלמה רוזנטל

כיום, כאשר מחלת יתר לחץ דם היא המחלה הכרונית השכיחה ביותר, וכל בר בי רב מודע לה, קשה להאמין עד כמה היתה הבורות בשטח זה קיימת עד לפני זמן לא רב. ההתענינות במחלה החלה לצבור תאוצה רק בשנת 1896 כאשר RIVA ROCCI פיתח את מכשיר מד לחץ הדם הראשון בעזרת הספיגמומנומטר, אשר אפשר לראשונה מדידה מדויקת של לחץ הדם במרפאה. בשנת 1905, NIKOLA KOROTKOFF פיתח את טכניקת הבדיקה, כאשר שרוולית המדידה הצמודה לזרוע, מנופחת עד חסימת העורק, ולאחר מכן הלחץ משוחרר באיטיות תוך האזנה בעזרת הסטטוסקופ לקולות הנשמעים עד העלמותם המוחלטת.

המונח יתר לחץ דם ראשוני, תואר לראשונה ע"י EBERHARD FRANK, אשר תאר עלית לחץ דם ללא סיבה שניתנת לאיבחון. בשנת 1928 תואר המונח יתר לחץ דם ממאיר (מליגני) ע"י רופאים מה-Mayo Clinic; מונח זה תיאר תסמונת הכוללת לחץ דם גבוה מאוד הגורם לקריסת מערכות חיוניות כמו שבץ מוחי, אי ספיקה לבבית וכיליתית. בהקשר זה ראוי לציין את נשיא ארה"ב במלחמת העולם השניה, פרנקלין דלנו רוזוולט, אשר סבל מיתר לחץ דם ממאיר, טופל בתרופות הרגעה ושינה למחלתו, ועקב כושרו הירוד איפשר בועידת יאלטה לרוסים לקבל חלק גדול יותר של גרמניה.

באותה תקופה חומרת המחלה לא הוערכה די הצורך. בשנת 1931 טען JOHN HAY מאוניברסיטת ליברפול כי קיימת הגזמה בגישה למחלה ועוד עלול לבוא איזה שוטה ויציע להוריד את לחץ הדם, דבר שאינו רצוי כמובן... גם WHITE מארה"ב טען באותה תקופה שיתר לחץ דם הוא מנגנון תגובתי חשוב ונורמלי ואל לנו לגעת בו, גם אם נוכל להורידו!

רק בשנות ה-50, בעקבות פרסום מחקר ה-Framingham Heart Study, הצביעו LEVY וחבריו על הקשר הישיר בין גובה לחץ הדם ועליה בנוקשות העורקים, כמו גם על הקשר לעיבוי דופן שריר הלב. מאוחר יותר NISH תיאר את יחסי הגומלין בין מערכת העצבים האוטונומית, והכליות בוויסות לחץ הדם.

השפעת הגורם הסביבתי על לחץ הדם הודגמה לראשונה ע"י SIR PICKERING אשר הדגים קפיצה בלחץ הדם בתגובה לגירוי כואב או שיחה בעלת עקה נפשית.

מאז נעשו מחקרים רבים שהוכיחו את היעילות של הורדת לחץ דם וכיום ברור שיתר לחץ דם הוא הגורם מספר אחד לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

רשימת מונחים

לחץ דם מיטבי - ערכי לחץ דם (ל"ד) במרפאה נמוכים מ-120 מ"מ כספית (ממ"כ) סיסטולי וגם מ-80 ממ"כ דיאסטולי (הוועדה החליטה להשאיר מונח זה ע"פ הגדרות המדידה המרפאתית, מבלי להגדיר ערכים מקבילים בבית או בניטור 24 שעות).

לחץ דם תקין - ערכי ל"ד במרפאה בטווח 120-129 ממ"כ סיסטולי ו/או בטווח 80-84 ממ"כ דיאסטולי (הוועדה החליטה להשאיר מונח זה ע"פ הגדרות המדידה המרפאתית, מבלי להגדיר ערכים מקבילים בבית או בניטור 24 שעות).

לחץ דם גבולי - ערכי ל"ד במרפאה בטווח 130-139 ממ"כ סיסטולי ו/או בטווח 85-89 ממ"כ דיאסטולי. (הוועדה החליטה להשאיר מונח זה ע"פ הגדרות המדידה המרפאתית, מבלי להגדיר ערכים מקבילים בבית או בניטור 24 שעות).

לחץ דם תקין מתמשך - ערכי ל"ד בתחום המיטבי/ תקין / גבולי במרפאה וממוצע ל"ד בבית ובניטור ל-24 שעות תקין. (ממוצע ל"ד בבית נמוך מ-135/85 ממ"כ וממוצע ל"ד בניטור 24 שעות נמוך מ-130/80 ובשעות היום נמוך מ-135/85 ובשעות הלילה נמוך מ-120/70 ממ"כ). הועדה מדגישה שלהגדרת ל"ד תקין מתמשך נדרשים ערכים תקינים גם בבית וגם בניטור ל-24 שעות.

יתר לחץ דם (יל"ד) - האבחנה נקבעת על סמך ממוצע ערכי ל"ד סיסטולי ≥ 140 ממ"כ ו/או דיאסטולי ≥ 90 ממ"כ במדידות חוזרות במרפאה. הוועדה ממליצה לאשר את האבחנה במדידות ביתיות (ממוצע ערכים במדידות חוזרות ≥ 135 ממ"כ סיסטולי ו/או ≥ 85 ממ"כ דיאסטולי) ובניטור ל-24 שעות (ממוצע 24 שעות ≥ 130 ממ"כ סיסטולי, ו/או ≥ 80 ממ"כ דיאסטולי, או ממוצע יום ≥ 135 ממ"כ סיסטולי ו/או ממוצע יום ≥ 85 ממ"כ, או ממוצע לילה ≥ 120 ממ"כ סיסטולי ו/או ממוצע ≥ 70 ממ"כ דיאסטולי).

יתר לחץ דם לילי - האבחנה תיקבע כאשר הערכים בניטור ל"ד ל-24 ש ממוצע ל"ד סיסטולי בלילה ≥ 120 ממ"כ ו/או ממוצע ל"ד דיאסטולי בלילה ≥ 70 ממ"כ.

יתר לחץ דם מתמשך - ערכים בטווח יל"ד בכל שיטות המדידה: גם במרפאה, וגם מחוץ למרפאה.

יתר לחץ דם של חלוק לבן - הממוצע במרפאה או בבית בתחום יל"ד, אך בניטור ל-24 שעות הערכים תקינים ללא טיפול תרופתי להורדת ל"ד.

יתר לחץ דם לא מאוזן של חלוק לבן -הממוצע של ערכי ל"ד במדידות במרפאה מעל ערכי המטרה למרות טיפול תרופתי אך במדידות מחוץ למרפאה ל"ד בערכי המטרה.

יתר לחץ דם ממוסך- ממוצע הערכים במרפאה בתחום המיטבי/ תקין או גבולי, אך מדידות בבית ובניטור ל-24 שעות הינן מעל תחום הנורמה.

יתר לחץ דם לא מאוזן ממוסך ערכי ל"ד במרפאה עם טיפול תרופתי להורדת ל"ד מתחת לערכי המטרה אך הערכים מחוץ למרפאה גבוהים מערכי המטרה.

יתר לחץ דם עמיד - ערכי ל"ד גבוהים מ-140/90 ממ"כ למרות 3-6 חודשים של טיפול ב-3 תרופות הפועלות במנגנון שונה (אחת מהן היא משתן) במינון המרבי שנסבל.

תת לחץ דם תנוחתי - ירידת ל"ד סיסטולי ב-20 ממ"כ לפחות ו/או דיאסטולי ב-10 ממ"כ לפחות, דקה ו-3 דקות לאחר מעבר משכיבה לעמידה.

יתר לחץ דם ראשוני - יל"ד ללא מחלה מוגדרת המסבירה את קיומו.

יתר לחץ דם שניוני - יל"ד הנובע ממחלה מוגדרת המסבירה את קיומו.

ילדים - מינקות עד גיל 17, כולל

בוגרים - גילאי 18-64

מבוגרים - גילאי 65-79

מבוגרים מאד - גיל 80 ומעלה

פרק 1

יתר לחץ דם -
הגדרה, אבחנה, וצורות מדידה

פרופ' בן-דב עידו

ד"ר ליבוביץ אבשלום

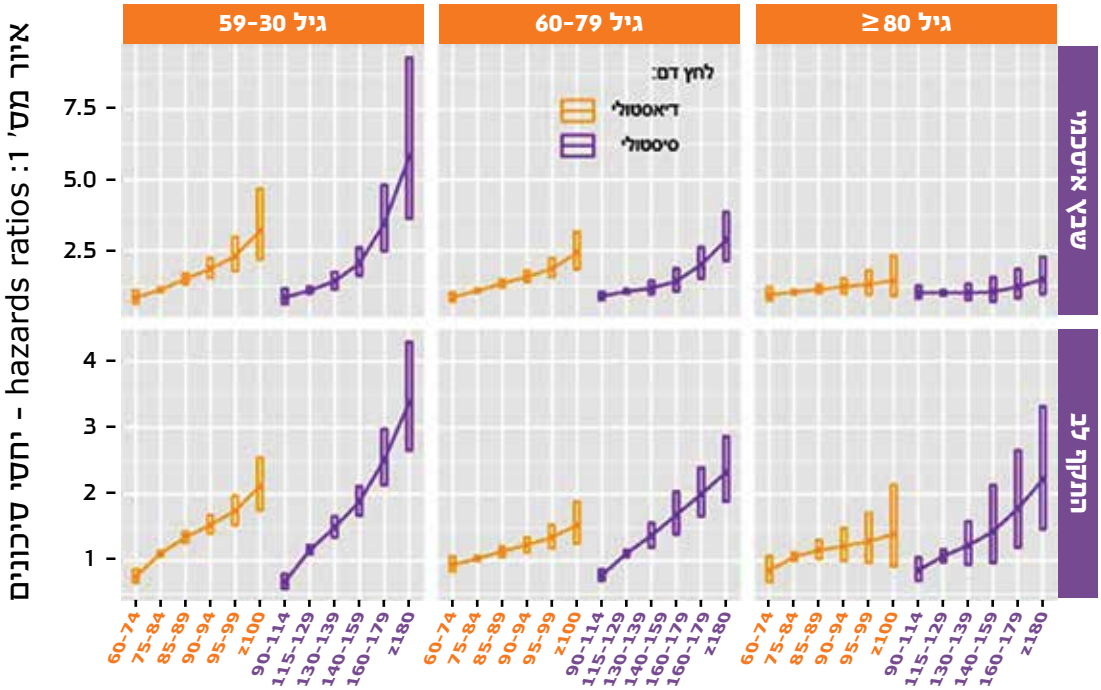
פרופ' גרוסמן אלון

הקדמה

בשנה האחרונה פורסמו הנחיות לאבחנה של יל"ד וטיפול בו, על ידי איגודים אירופאיים (1) ואמריקאים (2). אותן הקדימו אך במעט הנחיות קנדיות (3), בריטיות (4) ועוד. בין ההנחיות הללו קיימים הבדלים מהותיים, למשל בנושא הגדרת יל"ד ודרגות חומרתו.

הגדרת יל"ד

הקשר בין לחץ הדם לבין אירועים קרדיווסקולריים וכלייתיים הוא רציף, בוודאי בערכים מעל 115/70 ממ"כ (5) (איור מס' 1).



איור מס' 1: הקשר בין ל"ד לתחלואה קרדיווסקולרית. חוקרי CALIBER עקבו במהלך 5.2 שנים (משך חציוני) אחר 1.25 מיליון אנשים ללא מחלה קרדיו-וסקולרית בבסיס. יחסי הסיכונים (hazards ratios) מובאים כתלות בלחץ הדם במרפאה בתחילת המעקב. המודל כולל תיקנון לגיל, גיל בריבוע, מין ומרפאה ראשונית (5)

על כן, דיון לגבי ערכי סף להגדרת יל"ד הינו במידה מסויימת מלאכותי ושרירותי. אולם במציאות הקלינית ברפואה המערבית דרושים ערכי סף מסיבות פרגמטיות כדי לפשט את האבחנה ואת ההחלטות הטיפוליות. משום כך, ראוי להגדיר יל"ד כרמת ל"ד שבה היתרונות של טיפול (בעיקר התרופתי) עולים באופן חד משמעי על הסיכונים של הטיפול, כפי שתועדו במחקרים קליניים (6). בניגוד לעמיתיהם האמריקאים, מחברי ההנחיות האירופאיות שפורסמו ב-2018 בדקו את הראיות ממחקרים קליניים ומצאו כי אין מקום לשינוי ההמלצות הקיימות. אנו בחרנו להמשיך ולדבוק בהגדרות האירופאיות, תוך שימוש במונחים ברורים יותר בשפה העברית. ל"ד מיטבי, ל"ד תקין ול"ד גבולי.

טבלה מס' 1: סיווג של לחץ הדם במרפאה והגדרות חומרת יל"ד במרפאה (1)

קטגוריה	סיסטולי (ממ"כ)		דיאסטולי (ממ"כ)
מיטבי	120>	-ו	80>
תקין	120-129	ו/או	80-84
גבולי	130-139	ו/או	85-89
יל"ד דרגה I	140-159	ו/או	90-99
יל"ד דרגה II	160-179	ו/או	100-109
יל"ד דרגה III	180≤	ו/או	110≤

הסיווג המובא בטבלה מס' 1 משמש בבוגרים, מבוגרים ומבוגרים מאוד, אך לא בילדים ונוער מתחת גיל 17. לגבי אבחנה בילדים- ראה בפרק המתאים.

מדידת ל"ד

מדידה במרפאה

- במרפאה יש למדוד ל"ד בשיטה אזינתית או אוסילומטרית (חצי אוטומטית) באמצעות מכשיר מדידה שעבר ולידציה וכיול.
- תחילה יש למדוד בשתי הזרועות, תוך שימוש בשרוול המתאים להיקף הזרוע. בנוכחות הפרש ל"ד סיסטולי עקבי ומשמעותי (10 ממ"כ ומעלה) בין הזרועות, יש להתבסס על הערכים הגבוהים יותר. רצוי לבסס הבדל בין הזרועות באמצעות מדידת ל"ד בו זמנית, היות ולממצא כזה ישנה משמעות פרוגנוסטית שלילית (7).
- בעת מדידת ל"ד יש לתעד גם את קצב הלב, משום שקצב הלב במנוחה מנבא תחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית (8).
- בכל נבדק במפגש הראשון, ובוודאי במבוגרים, חולי סכרת, או חולים עם סיבות אחרות לתת ל"ד אורתוסטטי, יש למדוד ל"ד בשכיבה ולאחר עמידה (כעבור 3-1 דקות). יש לאשר או לשלול תת ל"ד תנוחתי גם בעקבות שינוי תרופתי.
- טבלה מס' 2 מסכמת את האופן המומלץ למדידת ל"ד במרפאה.

טבלה מס' 2: אופן מדידת לחץ הדם במרפאה [מותאם מ-Whelton וחב' (2)]

מאפיין	המלצה
הכנת הנבדק	1. יש למדוד ל"ד בסביבה ממוזגת ושקטה, ולוודא שהנבדק אינו נזקק לשירותים. 2. על הנבדק לשבת רגוע על כיסא, רגליים על הרצפה וגב נשען במשך 5 דק'. 3. על הנבדק להימנע מקפאין, פעילות גופנית ועישון לפחות 30 דקות. 4. הנבדק והמודד צריכים להימנע מדיבור במהלך המדידה. 5. יש להסיר ביגוד עבה המכסה את המיקום של שרוול המדידה. 6. יש להימנע ממדידה בזמן שהנבדק יושב או שוכב על שולחן בדיקה.
הכנת המכשיר	1. יש להשתמש בהתקן שאומת, ויש לוודא כי ההתקן מכויל מעת לעת. 2. יש לדאוג לתמיכה לאמה של המטופל (למשל על השולחן או משענת הכסא או הירך). 3. יש להניח את אמצע השרוול על זרועו של הנבדק בגובה העליה הימנית (מרכז עצם החזה). 4. יש להשתמש בשרוול בגודל נכון, כך שהשלפוחית תקיף 80% מהזרוע, תוך העזרות בסימון index על פני השרוול. יש להתקין שרוול סטנדרטי ברוחב 13-12 ס"מ ובאורך 35 ס"מ. בחולים שמנים או שרירים במיוחד, בעלי זרוע עבה, יש להשתמש בשרוול רחב (large adult cuff) .
טכניקת המדידה	1. בביקור הראשון יש למדוד בשתי הזרועות ובהמשך למדוד בזרוע שבה הערכים היו גבוהים יותר. 2. יש להמתין 2-1 דקות בין מדידות חוזרות. 3. בשיטה אזינתית יש לנפח את השרוול 30-20 ממ"כ מעל הערך שבו נעלם הדופק. 4. יש להפחית את לחץ השרוול בקצב של 3-2 ממ"כ בשנייה, ולהקשיב לקולות Korotkoff.
תיעוד	1. בשיטה האזינתית ל"ד סיסטולי מוגדר בנקודה שבה מופיעים קולות Korotkoff ול"ד הדיאסטולי בנקודה שבה הקולות נעלמים. יש לתעד את הערכים ולציין את הזרוע והתנוחה שבה נמדדו הערכים. 2. יש לספק לנבדק מידע על הערכים שנמדדו. יש לרשום את ערכי לחץ הדם שנמדדו ולציין במפורש את תנוחת הנבדק, את הזרוע הנבדקת ואת סוג השרוול (סטנדרטי/רחב)

מדידה אוטומטית במרפאה ללא נוכחות צוות רפואי (AOBPM)

ההנחיות האמריקאיות החדשות לאבחון וטיפול ביל"ד התבססו בעיקר על מחקר ה-SPRINT שבו ל"ד נמדד בחדר מבודד ושקט, ללא נוכחות צוות רפואי, בעזרת מכשיר אוטומטי המבצע מספר מדידות עוקבות (9). שיטת מדידה זו נקראת **Unattended office blood pressure (BP) measurement** או **Automated office blood pressure measurement**.

הערכים המתקבלים בשיטה זו נמוכים מהערכים הנמדדים במרפאה ולכן לא ברור האם ניתן להשליך מערכי מדידה כזו על הערכים המתקבלים במדידה רגילה במרפאה. לדעתנו, היות שבישראל מכשירים אלו לא זמינים אין המלצה בשלב זה להשתמש בשיטת מדידה זו.

מדידת ל"ד מחוץ למרפאה (Out of office bp measurement)

מדידות ל"ד מחוץ למרפאה נעשות בבית או בניטור אמבולטורי אוטומטי ל 24 שעות. בשיטות אלו ניתן לקבל מספר גדול יותר של ערכים בתנאים שמייצגים טוב יותר את חיי היומיום בהשוואה למדידות במרפאה.

מדידות ביתיות (Home BP Monitoring, HBPM)

יש להשתמש במכשירים המודדים ל"ד בזרוע ולא בשורש כף היד או האצבע. חשוב מאד לוודא שגודל השרוול מתאים להיקף הזרוע. תחילה יש לוודא (ע"י איש צוות רפואי) שאין הבדל משמעותי בלחץ הדם בין הזרועות (מעל 10/5 ממ"כ) ובמידה שזוהה הבדל כזה יש למדוד את לחץ הדם בזרוע בה הוא גבוה יותר.

יש להנחות כל נבדק המתעתד למדוד ל"ד בעצמו כיצד להשתמש במכשיר למדידה עצמית. יש להקפיד על תנאי המדידה בדומה להנחיות שניתנו ביחס למדידה במרפאה, ובכלל זה הימנעות מדיבור ומשיכול רגליים וריקון שלפוחית השתן קודם למדידה.

מומלץ למדוד ל"ד בבית פעמיים בבוקר מיד לאחר ההשכמה ולפני נטילת התרופות (למי שנוטל תרופות) ופעמיים בערב. במידה ויש הפרש משמעותי (מעל 10 ממ"כ) בין המדידות, מומלץ למדוד בשלישית ולתעד.

מומלץ למדוד 7-3 ימים ברציפות.

הסף להגדרת יל"ד על פי ממוצע מדידות ביתיות הוא 135/85 ממ"כ.

בהשוואה למדידות במרפאה, הממוצע הביתי הדיר יותר, ומנבא טוב יותר פגיעה באברי מטרה ופרוגנוזה קרדיווסקולרית. יש גם עדויות שמדידות ביתיות משפרות היענות לטיפול ואיזון ל"ד.

יש לרשום את כל מדידות לחץ הדם והדופק ולהביא את הרשימה לרופא.

ניטור ל"ד אמבולטורי (Ambulatory BP Monitoring, ABPM)

מכשיר ניטור ל"ד אמבולטורי מתוכנת בד"כ למדוד ל"ד במשך 24 שעות במרווחים של 20 דקות בשעות היום ו 30 דקות בשעות הלילה. ממוצעים מחושבים בנפרד עבור כלל היממה, עבור שעות הערות, ועבור שעות השינה, תוך העזרות ביומן פעילות של הנבדק. להגדרת ניטור תקף, לפחות 70% מהמדידות המתוכננות צריכות להיות מוצלחות. הסף להגדרת יל"ד בניטור 24 שעות הוא 130/80 ממ"כ. יל"ד מאובחן גם כאשר הממוצע בשעות הערות ≤ 135/85 ממ"כ ו/או כאשר ממוצע שעות השינה ≥120/70 ממ"כ (טבלה מס' 3). ל"ד בדרך כלל יורד במהלך השינה בלפחות 10% לעומת הערות וירידה זו נקראת dipping. היעדר ירידת ל"ד לילית (non-dipping) כרוך בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר.

בהשוואה למדידות במרפאה, ממוצעי ניטור ל-24 שעות הדירים יותר, ומנבאים טוב יותר פגיעה באברי מטרה ופרוגנוזה קרדיווסקולרית ותמותה כללית.

טבלה מס' 3: אבחנת יל"ד בצורות מדידה שונות (במ"מכ):

קטגוריה	מרפאה	בית	ניטור 24 שעות	ניטור יום	ניטור לילה
סיסטולי	≥140	≥135	≥130	≥135	≥120
	או	או	או	או	או
דיאסטולי	≥90	≥85	≥80	≥85	≥70

יתרונות וחסרונות של מדידות מחוץ למרפאה

מדידות מחוץ למרפאה, מאפשרות לאבחן יל"ד של חלוק לבן ויל"ד ממוסך (ראה/י בהמשך). המדידות הביתיות זמינות יותר מניטור 24 שעות ומאפשרות מעקב ארוך יותר והערכת השונות בל"ד לאורך זמן שהיא בעלת ערך פרגנוסטי בפני עצמה. ההנחיה למדידות הביתיות יכולה ליצור תלות במכשיר ולכן בנבדקים עם מרכיב חרדתי יש לשקול שימוש בניטור ל"ד ל-24 ש'. ניטור ל"ד ל-24 ש' מאפשר קבלת מידע על ערכי ל"ד בנסיבות יומיות שונות, ובפרט במהלך השינה. מדובר לכן בשיטות המשלימות אחת את השנייה. לא ברור האם טיפול המבוסס על מדידות ביתיות או ניטור ל-24 שעות מפחית תחלואה ותמותה בהשוואה לטיפול המבוסס על מדידות במרפאה.

יל"ד של חלוק לבן (WCH) ויל"ד ממוסך (MH)

יל"ד של החלוק הלבן מתייחס למצב שבו לנבדק ל"ד גבוה באופן עקבי על פי מדידות במרפאה, אך תקין במדידות מחוץ למרפאה (10). מצב זה מופיע ב-20-40% מהנבדקים. יל"ד ממוסך מתייחס למצב שבו ל"ד תקין במרפאה אך גבוה מחוצה לה (10). מצב זה כרוך בסיכון גבוה לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. "אפקט החלוק הלבן" ו"אפקט המיסוך" משמשים לתיאור ההבדל בין ערכי ל"ד במרפאה לערכי ל"ד מחוץ למרפאה, בנבדקים מטופלים ושאינם מטופלים.

בהיעדר הלימה בין מדידות במרפאה למדידות בבית, ניתן להגדיר "חשד ליל"ד של חלוק לבן" ו"חשד ליל"ד ממוסך", אך יש צורך לבצע ניטור 24 שעות על מנת לאשש או לדחות אבחנות אלו. ניטור 24 שעות תקין לגמרי (ביום ובלילה) או ניטור שאינו תקין (בטווח יל"ד) הכרחיים על מנת לאבחן "יל"ד של חלוק לבן" ו"יל"ד ממוסך" בהתאמה.

איתור יל"ד (screeing)

יל"ד הוא בדרך כלל נטול תסמינים, אך מהווה גורם סיכון לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. משום כך, יש לאתרו באמצעות סקירה שיטתית של האוכלוסייה או בעת מדידה אופורטוניסטית של לחץ הדם. בסקרי אוכלוסייה שיטתיים התברר כי מעל מחצית מהלוקים ביל"ד אינם מודעים לכך. עבור כל בוגר נחוץ תיעוד של ל"ד בגיליון הרפואי, ובמודעותו של הנבדק. על פי ההנחיות האירופאיות, נדרש לבצע מדידות ל"ד עוקבות במרווחים קצובים, בהתאם לרמה המתועדת. בבריאים עם ל"ד מיטבי במרפאה, יש למדוד לפחות פעם אחת ב-5 שנים; בנבדקים עם ל"ד תקין, יש לבדוק לפחות פעם אחת בשלוש שנים; בנבדקים עם ל"ד גבולי יש למדוד כל שנה.

בישראל, לאור זמינות גבוהה וקירבה גאוגרפית של שירותי מרפאה למרבית אזרחי המדינה, אנו מציעים לבצע בדיקת ל"ד אחת לשנה. מדידה זו יכולה להיעשות ע"י אח/ות, ואינה דורשת תאום ביקור אצל הרופא/ה.

פירוט על בדיקות סקר בילדים מופיע בפרק יל"ד בילדים.

אישור האבחנה של יל"ד

אצל נבדקים רבים ל"ד הינו בעל שונות ניכרת, המקשה על איתור ואבחון יל"ד. משום כך אין לאבחן יל"ד על סמך מדידות בביקור מרפאה בודד, אלא אם כן יש עדות לפגיעה באברי מטרה.

כדי לאשר יל"ד ולקבוע את חומרתו יש לבצע מדידות ל"ד בלפחות 3 מפגשים שונים בהפרש של לפחות שבוע ביניהם. בכל מפגש יש לבצע 3 מדידות בהפרש של 2-1 דקות.

אנו תומכים בביצוע מדידות ל"ד מחוץ למרפאה, כתחליף למדידות חוזרות במרפאה, כדי לאשר את האבחנה של יל"ד. בהקשר זה, יש אתגר בזיהוי של יל"ד ממוסך, שהרי במרפאה המדידה תקינה. אנו ממליצים לכן ליזום מדידות מחוץ למרפאה בנבדקים עם ל"ד בטווח הגבולי במרפאה.

התוויות למדידת ל"ד מחוץ למרפאה

ההתוויות הקליניות לביצוע מדידות ל"ד מחוץ למרפאה מוצגות בטבלה מס' 4.

טבלה מס' 4: התוויות קליניות לניטור ל"ד ביתי (HBPM) או אמבולטורי (ABPM)

מצבים עם שכיחות גבוהה של יל"ד של החלוק הלבן: • יל"ד דרגה 1 על פי מדידות המרפאה • יל"ד ניכר במרפאה ללא עדות לפגיעה באברי מטרה
מצבים בהם יל"ד ממוסך נפוץ יחסית: • ל"ד גבולי במרפאה • ל"ד תקין במרפאה בנוכחות פגיעה באברי מטרה או בנוכחות דרגת סיכון קרדיו-וסקולרית גבוהה
תת-ל"ד תנוחתי
הערכת יל"ד עמיד לטיפול
הערכת עליית ל"ד מוגזמת במאמץ
תנודתיות גבוהה של ל"ד במרפאה
הערכת סימפטומים של תת ל"ד
העדפה ל-ניטור ל"ד ל-24 ש' על פני מדידה ביתית: • הערכת ל"ד וה-dipping בנוכחות - • הפרעת נשימה בשינה • מחלת כליות כרונית • יל"ד הורמונלי • ליקוי בתפקוד אוטונומי

ביבליוגרפיה

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39(33): 3021-3104
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71(6):1269-1324
3. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. Can J Cardiol 2016; 32(5): 569-588
4. Hypertension in Adults: Diagnosis and Management. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline (CG127) 2016.
5. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. Lancet 2014; 383(9932): 1899-1911
6. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, et al. Pharmacotherapy for mild hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2012(8): CD006742
7. Weinberg I, Gona P, O'Donnell CJ, et al. The systolic blood pressure difference between arms and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. Am J Med 2014; 127(3):209-215
8. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. Am J Cardiol 2012; 109(5):685-692
9. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373(22): 2103-2116
10. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, et al. Masked hypertension. Hypertension 2002; 40(6): 795-796

פרק 2

הנחיות לניהול חולה עם יתר לחץ דם ראשוני ושניוני

פרופ' יהונתן שרעבי

ד"ר מיכל שני

ניהול נכון של יל"ד מוביל להפחתה המשמעותית ביותר בסיכון לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. בפרק הקודם הוצגו הגדרות יל"ד על צורותיו השונות, הנחיות למדידה נכונה, לבדיקות סקירה ולאבחנה. אבחנה זו נעשית במדידות מרפאתיות, אך פעמים רבות נתמכת על ידי מדידות מחוץ למרפאה (בבית ו/או בניטור 24 שעות).

בפרק זה נציג הנחיות מעשיות לניהול החולים המאובחנים עם יל"ד, הן במרפאה הראשונית והן במרפאה הייעודית לטיפול ביל"ד: נטילת היסטוריה רפואית (אנמנזה), בדיקה גופנית ובדיקות עזר: בירור ראשוני ובירור מתקדם. בפרק נפרד נציג את המעקב המומלץ לנבדקים עם יל"ד.

הערכה ובירור בסיסיים

בהערכת חולה עם יל"ד יש להתייחס לנקודות הבאות:

- **חומרת לחץ הדם.**
- **גורמי סיכון ומחלות נלוות.**
- **פגיעה באיברי מטרה הנובעת מיל"ד.**
- **רמזים ליל"ד שניוני.**

היסטוריה רפואית:

בהיסטוריה הרפואית של חולה יל"ד חשוב לשים לב לשאלות ולנקודות הבאות:

1. משך יל"ד ואופיו

- מתי לאחרונה נמדד ל"ד תקין?
- השינויים בערכי ל"ד עם הזמן
- מידת התנודתיות בלחץ הדם ותסמינים המלווים שינויים בל"ד

2. האם היה טיפול קודם ביל"ד?

- אילו תרופות ניתנו כטיפול ובאיזה מינון? יעילות?
- האם היו תופעות לוואי?

3. תרופות וחומרים שעלולים לגרום ליל"ד

- טיפול הורמונאלי; במיוחד גלולות למניעת הריון
- סטרואידים
- NSAIDS
- משחות, טיפות אף או טיפות עיניים, המכילות סטרואידים
- תרופות פסיכיאטריות
- אריטרופויאטין
- ציקלוספורין/טקרולימוס
- שימוש בסמים
- תרופות אונקולוגיות ואימונותרפיות (כמו נוגדי VEGF)

4. היסטוריה משפחתית

- האם יש יל"ד במשפחה?
- האם יש במשפחה מחלה קרדיו-וסקולרית מוקדמת?
- האם יש במשפחה פאוכרומוציטומה, מחלות כליה, סכרת, שיגדון?

5. האם יש סימני מחלות הגורמות ליל"ד?

- חולשת שרירים
- התקפי דופק מהיר, הזעה, רעד, חיוורון
- הפיכת העור לדק
- נחירות, כאבי ראש, נטייה להירדמות בשעות היום
- כאב מותניים

6. האם יש גורמי סיכון נוספים?

- עישון
- סכרת
- דיסליפידמיה
- חוסר פעילות גופנית
- עודף משקל
- סיפור משפחתי של תחלואה קרדיווסקולרית בגיל מוקדם

7. סימני נזק או חולי באיברי מטרה?

- חולשה חולפת או עיוורון חולף
- איבוד חדות הראיה
- סימני מחלת לב כלילית (תעוקת חזה)
- סימני אי- ספיקת לב (קוצר נשימה במאמץ, נוקטוריה, אורטופנאה, PND)
- צליעה לסירוגין
- פלפיטציות

8. מהו הפרופיל התזונתי?

- רמת הנתרן באוכל
- צריכת יתר של פחמימות, קלוריות
- צריכת יתר של אלכוהול
- צריכה של שומנים רווים
- שינוי במשקל הגוף

9. מהו הפרופיל הפסיכו-סוציאלי?

- המצב המשפחתי
- הסטטוס של החולה ושביעות רצונו בעבודה
- רמת ההשכלה שלו
- קווי אישיות חרדתיים, תגובתיות למצבי דחק, דיכאון

10. התפקוד המיני

11. תיאבון והרגלי מעיים

12. פרוסטטיזם

בדיקה גופנית

בביקור הראשון מומלץ לבצע מדידת ל"ד בשתי הזרועות וכן בשכיבה ובעמידה. בצעירים יש לבדוק ל"ד גם ברגליים.

יש לציין את גובה החולה ומשקלו וכן מראה כללי וחלוקת השומן בגוף, במידת האפשר - ציון היקף מותניים וירכיים.

יש לבצע בדיקה גופנית מלאה, תוך התמקדות בפגיעה אפשרית באיברי המטרה. להלן יפורטו הממצאים שיש לחפש אצל החולה בבדיקה הגופנית.

עיניים - נוכחות בלט עין, בדיקת פונדוס*.

עור - כתמי Café-au-lait, סטריאה, שיעור יתר.

צוואר - יש למשש את העורקים הקרוטידים ולהאזין להם; למשש את בלוטת המגן; לבדוק אם יש גודש בווריד הצוואר.

לב - יש לבדוק נוכחות הרמה, קצב הלב, קולות הלב (עוצמת הקולות וכן קולות נוספים; קול IV כביטוי להיענות ירודה של החדר השמאלי).

ריאות - יש לאתר סימני אי-ספיקת לב שמאלית.

בטן - יש לחפש מסות כלייתיות, ותין פועם, אוושה על פני הוותין או על פני עורקי הכליות.

גפיים - יש לבדוק דופק פמורלי, דופק פריפרי, נוכחות בצקת וכן את אופי השיעור.

בדיקה נוירולוגית

*בדיקת פונדוס אינה בדיקת שיגרה בעיבוד הראשוני של יל"ד קל. יודגש - רטינופתיה היפרטנסיבית דרגה 2-1 בניגוד לדרגה 4-3, יכולה להיות מצב זמני וחולף ולא מנבא תחלואה עתידית.

בדיקות עזר מחייבות (בכל חולה):

1. מעבדה: תפקודי כליה וכבד כולל חלבוני דם, רמות נתרן, אשלגן, חומצה אורית, סידן, זרחן, גלוקוז בצום, ספירת דם להמטוקריט והמוגלובין, TSH, בדיקת שתן כללית וליחס אלבומין קריאטינין, בדיקת פרופיל שומנים, המוגלובין מסוכרר (HbA1C).

2. תרשים אק"ג. לצורך - הערכת מחלה כלילית, איתור התעבות שריר הלב (LVH) והגדלת העליות. הגדרות וולטאז' ל-LVH אינן תקפות בצעירים, והן מחייבות בדיקת אקו (ראה בפרק יל"ד בילדים ובצעירים).

בדיקות עזר נוספות

בדיקות אלו נדרשות בחולים בהם יש חשד לפגיעה באברי מטרה או ליל"ד שניוני.

- בדיקת אקו לב - לאומדן מסת שריר הלב (מתוקננת לשטח גוף או גובה) ועובי הדפנות, אי-ספיקה, הפרעה מקומית בהתכווצות, תפקוד דיאסטולי
- US של הבטן - להערכת גודל ומבנה הכליות, נוכחות גושי אדרנל ומרקם הכבד והערכה של אבי העורקים
- דופלר עורקי הכליה
- בדיקה במעבדת שינה
- בדיקת רנין ואלדוסטרון
- איסוף שתן לקטכולאמינים (מטהנפרין, נורמטהנפרין ונוראפינפרין), מטנפרינים חופשיים בפלסמה תחת דיאטה מתאימה
- קורטיזול בוקר לאחר מתן 1 מ"ג דקסהמטזון, או איסוף שתן לקורטיזול חופשי
- PTH
- יש לבצע הערכה נוספת של המערכת הקרדיווסקולרית בהתאם להורייה הקלינית. קיימות בדיקות חדישות להערכת תחלואת לב וכלי דם. מדובר בבדיקת Intimal Medial thickness של עורקי התרדמה, Ankle Brachial Index, הערכת הסתיידויות בעורקים הכליליים בעזרת CT, נוקשות עורקים בעזרת מדידת מהירות גל הדופק - pulse wave velocity ובמדידה לא פולשנית של לחץ הדם המרכזי (באבי העורקים); central/aortic BP measurement pulse wave analysis -. אין לבדיקות אלו מקום בהערכה שגרתית של חולה עם יל"ד, אלא רק במקרים בהם יש חשיבות או התלבטות באשר להערכת הסיכון לתחלואה או תמותה קרדיווסקולריים

הערכת סיכון כוללת

בתום הערכת החולה מומלץ לקבוע דרגת סיכון קרדיווסקולרי הנגזרת מחומרת יל"ד, נוכחות גורמי סיכון נוספים, סכרת, פגיעה כלייתית או נזק באברי מטרה. מומלץ להיעזר במדד סיכון פרמינגהם במטופלים ללא נזק באברי מטרה בשל יכולת הניבוי המוכחת של מדד זה (http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp). ניתן להיעזר בטבלה להערכת הסיכון.

גורמי סיכון נוספים נזק לאברי מטרה או מחלה	לחץ הדם (מ"מ כספית)			
	ל"ד גבולי 130-139 סיסטולי או 85-89 דיאסטולי	יל"ד דרגה 1 140-159 סיסטולי או 90-99 דיאסטולי	יל"ד דרגה 2 160-179 סיסטולי או 100-109 דיאסטולי	יל"ד דרגה 3 +180סיסטולי או +110 דיאסטולי
ללא גורמי סיכון נוספים		סיכון נמוך	סיכון בינוני	סיכון גבוה
1-2 גורמי סיכון נוספים	סיכון נמוך	סיכון בינוני	סיכון בינוני עד גבוה	סיכון גבוה
+3 גורמי סיכון נוספים	סיכון נמוך עד בינוני	סיכון בינוני עד גבוה	סיכון גבוה	סיכון גבוה
נזק לאברי מטרה ckd שלב 3 או סכרת	סיכון בינוני עד גבוה	סיכון גבוה	סיכון גבוה	סיכון גבוה עד גבוה מאוד
cvd סימפטומטי, ckd שלב +4 או סכרת עם נזק לאברי מטרה/גורמי סיכון	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד	סיכון גבוה מאוד

סיווג הסיכון הקרדיווסקולארי הכולל על-פי רמת לחץ הדם, גורמי סיכון, פגיעה באברי מטרה ותחלואה נלווית
(הותאם מ-Williams & Mancia et al, Eur Heart J 2018).

יל"ד שניוני

מתי לחשוד ביל"ד שניוני?

- הופעה פתאומית של יל"ד בדרגה 3 (180/110 ממ"כ ומעלה) או החמרה משמעותית של יל"ד שהיה מאוזן היטב
- יל"ד עמיד לטיפול תרופתי
- פגיעה משמעותית באברי מטרה שאינה תואמת את משך וחומרת יל"ד
- יל"ד לילי או העדר ירידה תקינה של ל"ד בשינה
- גיל מתחת 30 שנה בהעדר אנמנזה של יל"ד ראשוני בקרובי משפחה מדרגה ראשונה
- קיום מאפיינים תלויי אטיולוגיה - ראה/י טבלה מס' 6

טבלה מס' 6

סיבות שכיחות ליל"ד משני ומאפיינים מרמזים	
היפראלדוסטרוניזם	היפוקלמיה, סיפור משפחתי של היפראלדוסטרוניזם, ממצא מתאים לאדנומה אדרנלית בהדמיה, היפרטרופיה של שריר הלב כאשר משך יל"ד הינו קצר
הצרות עורק כליה	אוושות וסקולריות בבטן, היצרות בעורקי התרדמה או בעורקים הפמורלים, אירועים חוזרים של בצקת ריאות בנוכחות תפקוד לב סיסטולי שמור, החמרה משמעותית בתפקוד כליות לאחר תחילת טיפול במעכבי ACE או ב-ARB
פגיעה כלייתית פרנכימטית	אנמנזה של זיהומי שתן חוזרים, נוקטוריה, סיפור משפחתי של מחלת כליה, בצקת פריפרית, ירידה בסינון כלייתי; eGFR קטן מ-$60ml/min/1.73m^2$, פרוטאינוריה, משקע שתן פתולוגי (המטוריה, גלילים)
דום נשימה חסימתי	אנמנזה של נחירות, שינה לא מרעננת, ישנוניות בשעות היום, BMI מעל 30, צוואר קצר והיקף צוואר העולה על 42 ס"מ, עדות להפסקת נשימה בזמן שינה
סיבות לא שכיחות ליל"ד שניוני	
פאוכרומוציטומה	טאכיקרדיה, כאב ראש, הזעת יתר, עליה התקפית של ל"ד, סיפור משפחתי של פאוכרומוציטומה או פראגנגליונומה, תסמונת Multiple Endocrine Neoplasia
הפרעה בתפקודי תריס	פעילות יתר מעלה ל"ד סיסטולי ולחץ דופק; תת-פעילות מעלה בעיקר ל"ד דיאסטולי
Cushing's disease	מראה טיפוסי הכולל השמנה מרכזית, פני ירח, סטריאות אדומות, הירסוטיזם ואקנה
coarctation of aorta	יל"ד לפני גיל 20 שנה, מבנה גוף טיפוסי, הפרש של 20 ממ"כ בל"ד סיסטולי בין גפה עליונה לתחתונה, ירידה בדפקים פמורלים או העדרם
גידול תוך גולגולתי	כאב ראש, סימנים נוירולוגים, סיפור משפחתי

בירור ליל"ד שניוני

- יש לבצע בדיקות סקר לפי חשד קליני - ראה/י טבלה (טבלה מס' 7)
- במידה ובדיקת סקר מצביעה על חשד ליל"ד שניוני יש להפנות את המטופל למרפאה ייעודית לשם המשך בירור

טבלה מס' 7

בדיקות סקר לבירור יל"ד שניוני	
היפראלדוסטרוניזם	בדיקת יחס אלדוסטרון/פעילות רנין בפלסמה (או רמת רנין ישירה) לאחר תיקון היפוקלמיה
הצרות עורק כליה	דופלר לעורקי הכליות
פגיעה כלייתית פרנכימטית	רמת קריאטינין ואוראה בדם, בדיקת שתן כללית, סונר כליות
דום נשימה חסימתי	בדיקה במעבדת שינה
פאוכרומוציטומה	איסוף שתן 24 ש' לקטכולאמינים (מטנפרינים ונורמטהנפרין), מטנפרינים חופשיים בפלסמה תחת דיאטה מתאימה
הפרעה בתפקודי התריס	רמת TSH
Cushing's disease	מדידה של קורטיזול חופשי באיסוף שתן 24 שעות, דיכוי דקסהמתזון
coarctation of aorta	אקו קרדיוגרפיה או MRI לב מכוונת לאבי העורקים
גידול תוך גולגולתי	טומוגרפיה ממוחשבת (CT) או תהודה מגנטית (MRI) של המח

פרק 3

הנחיות לשינוי אורחות חיים והגבלת מלח בדיאטה

ד"ר טליה וולק

ד"ר קרן דואניס

פרופ' נעמה קונסטנטיני

עקרונות כלליים

אימוץ אורח חיים בריא חיוני למניעת יל"ד, והוא חלק בלתי נפרד מהטיפול הכוללני במי שפיתח יל"ד, כצעד ראשון לפני התחלת הטיפול התרופתי, אך גם בכל שלב של יל"ד לצד הטיפול התרופתי. ההמלצות העוסקות בשינוי אורחות חיים מתמקדות במספר תחומים עיקריים: תזונה, פעילות גופנית והפחתת צריכת אלכוהול ועישון. מחקרים שבחנו את השפעת השינוי באורחות חיים על יל"ד עסקו בדרך כלל בשינוי בודד, והתועלת משינוי כולל עשויה להיות גדולה מזו המושגת בשינוי בודד. יתרה מכך, אימוץ אורח חיים בריא, יתרום גם לאיזון פרופיל השומנים, להפחתת התחלואה והתמותה הלבבית, לשיפור מסת העצם, מצב הרוח ועוד, אלה ללא קשר לאפקט החשוב על ל"ד. אורח חיים נכון יכול הפחית ל"ד בשיעור של 8-14 ממ"כ (1).

הגבלת צריכת נתרן

יש להפחית את צריכת הנתרן ב-1 גרם ליום לכל הפחות (1). בנבדק עם יל"ד יש להגיע לצריכה של עד 2,000 מ"ג או 88 מילימול נתרן (כ-5,000 מ"ג נתרן כלור ליום) (2). בעיקר במטופלים שהינם רגישים למלח (salt sensitive) הכוללים: מבוגרים, סוכרתיים, מטופלים עם תסמונת מטבולית, משקל יתר ומחלת כליה כרונית (3).

בהינתן היענות טובה, יש לשאוף בנבדק עם יל"ד לצריכת מלח של 1500 מ"ג או 65 מילימול נתרן (כ-4,000 מ"ג נתרן כלור ליום).

לצריכת נתרן יש תפקיד מרכזי בפתוגנזה של יל"ד. אוכלוסיות שצורכות כמויות נמוכות של נתרן לא מפתחות יל"ד תלוי גיל, ואילו באוכלוסיות בהן צריכת הנתרן גבוהה, שיעור הסובלים מיל"ד גבוה. ירידה בצריכת נתרן מפחיתה ל"ד בנורמוטנסיביים (הפחתה של 2.4 ממ"כ ל"ד סיסטולי ו-1 ממ"כ ל"ד דיאסטולי) ובהיפרטנסיביים (הפחתה של 5.4 ממ"כ ל"ד סיסטולי ו-2.8 ממ"כ ל"ד דיאסטולי) (4). בנוסף, הפחתה בצריכת הנתרן משפרת את התגובה לטיפול התרופתי ביל"ד (5).

במחקר על אוכלוסייה בקנה מידה גדול (1.65 מיליון נבדקים) נמצא שצריכת נתרן מעל 2 גרם ליום קשורה באופן מובהק ליל"ד ולעליה בתמותה קרדיווסקולרית (6), ובשבץ מוחי (7).

היות והמקור העיקרי של נתרן במזון הינו ממזון מעובד מומלץ לצרוך מזון בו תווית עם פירוט של תכולת הנתרן. מומלץ להימנע מצריכה של חטיפים, מזון מתועש, ומזון משומר ולהעדיף תזונה המבוססת על ירקות, פירות ובישול ביתי, ללא תוספת מלח, רטבים וחומרים משמרים.

עליה בצריכת אשלגן

במטופלים עם תפקוד כליה תקין מומלץ לצרוך מזון עשיר באשלגן. הצריכה המומלצת הינה 3.5-4.7 גרם אשלגן ליום (8, 9). כאשר מקור האשלגן הוא במזון ולא בכדורי אשלגן כלוריד.

עליה בצריכת אשלגן מורידה ל"ד בנורמוטנסיבים והיפרטנסיבים כאחד. כאשר ל"ד הגבוה ביותר נמצא באנשים עם צריכת נתרן גבוהה וצריכת אשלגן נמוכה (10). כחלק מאנליזה של מחקר ה-PURE נמצא שהפרשה נמוכה של אשלגן, 1.5 ועד 2.49 גרם ליממה בשתן (מדידה המייצגת את צריכת האשלגן) הייתה באסוציאציה מובהקת לעליה בתמותה כללית ותחלואה קרדיווסקולרית (11). הורדת ל"ד הינה בולטת יותר באנשים עם צריכת נתרן גבוהה ובמטופלים שהינם Salt Sensitive. המטרה הינה להוריד את יחס צריכת נתרן/אשלגן (12). בעיקר לנוכח קושי להוריד בצריכת הנתרן בתזונה המודרנית בה עיקר הנתרן מגיע ממזון מעובד. לאור נתונים אלו ההמלצה לתזונה המורידה ל"ד מבוססת על עקרונות דיאטת DASH העשירה בין השאר באשלגן ובנוגדי חימצון (13).

פעילות גופנית

פעילות גופנית אפילו המתונה ביותר קשורה באופן מובהק בירידה בהיארעות של יל"ד (14). וכן פעילות גופנית גורמת לירידת ל"ד (15, 16). במספר מחקרים נמצא שפעילות ארובית (endurance) מביאה לירידה משמעותית של ל"ד על ידי ירידה בתנגודת הפריפרית דרך ירידה בפעילות סימפטטית וירידה בפעילות מערכת רנין-אנגיוטנסין (17). במטא-אנליזה אשר בדקה השפעת פעילות גופנית המערבת התנגדות דינמית והתנגדות סטטית בנורמוטנסיבים והיפרטנסיבים נמצא שפעילות זו מורידה ל"ד דיאסטולי (18). מטא-אנליזה נוספת בנבדקים בריאים אשר השוותה בין סוגי פעילות גופנית והשפעתם על ל"ד מצאה כי ל"ד סיסטולי ירד לאחר פעילות גופנית אירובית ב-3.5 ממ"כ

(9). פעילות גופנית המבוססת על התנגדות דינמית הביאה לירידה של 1.8 ממ"כ ואילו פעילות גופנית המבוססת על התנגדות סטטית הביאה לירידה של 6.2 ממ"כ (19). אולם פעילות משלבת פעילות אירובית ופעילות המבוססת על התנגדות לא הביאה לירידת ל"ד סיסטולי. לעומת זאת כל סוגי הפעילות הגופנית כולל פעילות גופנית משולבת (אירובית יחד עם פעילות מבוססת התנגדות) הביאו לירידת ל"ד דיאסטולי (19). במטא-אנליזה אשר סקרה מחקרים בהם נבדקה השפעת פעילות גופנית המערבת התנגדות סטטית בלבד נמצא שפעילות זו מטיבה עם ל"ד בעיקר בגברים היפרטנסיבים מעל גיל 45 (20).

מרשם לאימון למטופלים עם יל"ד

המרשם מבוסס על ההמלצות של האיגוד האמריקאי לרפואת ספורט [American College of Sports Medicine (21)]

מרשם לאימון אירובי

סוג: פעילויות שבהן מעורבות קבוצות שרירים גדולות באופן רתמי-מחזורי כמו הליכה, ריצה, רכיבה על אופניים ושחייה.

עצימות: בינונית (64-76% מהדופק המרבי האישי - אם ידוע, או הממוצע לגיל המחושב על בסיס הנוסחה 220 - גיל). יש להימנע מביצוע מאמץ בעצימות גבוהה וממאמצים שבהם יש שינויי עצימות פתאומיים. בעת שימוש בתרופות המשפיעות על קצב הלב, כמו חוסמי ביתא, יש לעשות שימוש בתחושת מאמץ סובייקטיבית - "בינוני - קשה במקצת" (12-13 בסולם בורג הישן).

אצל אנשים עם סימפטומים או תסמינים של איסכמיה, הדופק בזמן המאמץ יגיע עד ל-10 פעימות מתחת לסף האיסכמי.

משך: 30 דק' ויותר ביום, של מאמץ אירובי רצוף, או מצטבר בקטעי מאמץ של לא פחות מ-10 ד' ברצף.

תדירות: 5-7 ימים בשבוע.

מרשם לאימון כוח

סוג: 8-10 תרגילים רב-מפרקיים לקבוצות שרירים גדולות. אמצעי ההתנגדות: מכונות, משקולות חופשיות ומשקל גוף.

התנגדות: לאנשים צעירים ולמי שיש לו ניסיון באימון גופני 60-80% מ-One-repetition.

הכוונה ל-60-80% מההתנגדות הגבוהה ביותר שכנגדה ניתן לבצע חזרה אחת בלבד.

באנשים מבוגרים ובמי שרק מתחיל להתאמן אחרי שנים של חוסר פעילות יש להסתפק ב-40-50% מ-1RM.

מס' חזרות: 8-12; אין להגיע לעייפות בעת ביצוע המערכה.

מס' מערכות: 2-4. אנשים מבוגרים ומי שרק מתחיל להתאמן אחרי שנים של חוסר פעילות יתחילו עם מערכה אחת.

תדירות: 2-3 אימונים בשבוע עם פרק זמן של 48 שעות לפחות בין אימון לאימון.

בסובלים מיל"ד לא מאוזן, יש להימנע מעבודה איזומטרית ומביצוע ולסלווה כדי למנוע עלייה חדה בל"ד. אימון מחזורי בהתנגדות נמוכה ומספר גבוה של חזרות הוא השיטה המומלצת לפיתוח כוח וסבולת שרירים.

מומלץ שלא לבצע אימון כוח בלבד, אלא לשלבו בתכנית כוללת המשלבת אימון אירובי ואימונים לשאר מרכיבי הכושר הבריאותיים-תפקודיים.

מרשם לאימון גמישות

סוג: מתיחות סטטיות.

עצימות: מתח את השריר עד תחושת מתח ואי נוחות קלה.

משך: 10-30 שניות מס' חזרות: 2-4 תדירות: 2-3 אימונים בשבוע.

ירידה במשקל (הרחבה ניתן למצוא גם בפרק יל"ד והשמנה)

משקל המומלץ במטופלים עם יל"ד הינו BMI 18-24 (שהינו BMI תקין).

משקל תקין מוגדר כיחס משקל בק"ג, לריבוע הגובה במטרים (BMI) של פחות מ-25 קילוגרם למטר ריבועי. הקשר בין השמנה ובין יל"ד הוא קשר לינארי שתואר בשורת מחקרים אפידמיולוגיים ובמרכזם מחקר האחיות ומחקר פרמינגהם (22, 23). הוא מודגם בכל ערכי ה-BMI, ללא ערך סף ברור, והוא משמעותי במיוחד במטופלים עם השמנה מרכזית (היקף מותניים גדול מ-102 ס"מ בגברים ומ-88 ס"מ בנשים).

המנגנונים הקושרים בין השמנה ובין יל"ד מערבים ככל הנראה תנגודת לאינסולין, והיפראינסולינמיה המביאה לעליה בטונוס הסימפטטטי, לעליה בספיגת סודיום בכליה ולעליה (24) בשפעול ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (25), ותסמונת דום נשימה בשינה קשורה גם היא בעליה בפעילות הסימפטטית (26), אלה תורמים לעליה בתפוקת הלב, ללא הירידה המתבקשת בתנגודת הפריפרית (23, 24).

עודף משקל הוא גורם הסיכון ההפיך המשמעותי ביותר בהתפתחות של יל"ד; והפחתה במשקל תביא לירידה בל"ד ביחס של כמעט 1 ממ"כ לקילוגרם (27). ההשפעה של ירידה במשקל על ל"ד תקפה בנשים, בגברים, בהיפרטנסיבים ובאלה שטרם פיתחו יל"ד, במי שמטופל ובמי שאינו מטופל בטיפול אנטיהיפרטנסיבי.

המלצה להפחתה במשקל צריכה לעמוד בבסיס ההנחיות לשינוי באורחות חיים בבריאים ובסובלים מיל"ד עם עודף משקל או השמנה בטנית. הפחתת משקל משמעותית תוגדר כהפחתה של 5% או יותר, אם כי בחלק מהמטופלים דרושה הפחתה גדולה הרבה יותר כדי להגיע ל-BMI תקין. הירידה תושרה על ידי שינוי תזונתי ופעילות גופנית, ובמקרים בהם קיים קושי להשיג ירידה מספקת במשקל, גם בעזרת תרופות התומכות בירידה במשקל וניתוחים בריאטרים (28).

אלכוהול:

ועדת ההנחיות ממליצה להימנע מצריכה של יותר ממנת אלכוהול יומית בנשים ויותר משתי מנות אלכוהול בגברים (29).

צריכת האלכוהול נמדדת במנות. מנה סטנדרטית ע"פ מרבית המקורות עומדת על כ-14 גר' אלכוהול, והיא מתאימה לכמות האלכוהול שיש בפחית בירה (330 מ"ל) או בכוס יין (150 מ"ל). מחקרים מדגימים קשר לינארי בין צריכה מוגברת של אלכוהול ובין עליה בשכיחות של יל"ד (30). הקשר מודגם במי שצורך מעל לשתי מנות אלכוהול ביום, ומתגבר בצריכה של מעל ל-5 מנות יומיות. לצד העליה בל"ד תביא צריכה מוגברת של אלכוהול גם לפגיעה לבבית, כבדית, ונוירולוגית ולעליה בשכיחות של סרטן, דיכאון ועוד.

הפחתה של 50% בצריכת האלכוהול קשורה בירידה של עד כ-5 ממ"כ סיסטולי ו-4 ממ"כ דיאסטולי, ע"פ מטה אנליזה שפורסמה לאחרונה (30), אך האפקט לא הודגם במי שצרך עד שתי מנות אלכוהול ביממה. יתרה מכך, צריכה מתונה של אלכוהול קשורה דווקא בירידה בתחלואה ובתמותה הקורונרית ובתמותה הכוללת, ירידה בשכיחות של כלי דם פריפריים, עליה ב-HDL כולסטרול ואפקט אנטיטרומבוטי ואנטיאוקסידנטי. סגולות אלה יוחסו בעבר בעיקר ליין אדום, אך כיום מרבית המחקרים אינם תומכים בקשר בין סוג המשקה והאפקטים המיטיבים ומדגימים את האפקט המיטיב של אלכוהול בכל סוגיו (31).

ביבליוגרפיה

1. Whelton, P.K. and R.M. Carey, The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. JAMA, 2017. 318(21): p. 2073-2074.
2. McGuire, S., Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. Adv Nutr, 2016. 7(1): p. 202-4.
3. Weinberger, M.H., Salt sensitivity of blood pressure in humans. Hypertension, 1996. 27(3 Pt 2): p. 481-90.
4. He, F.J., J. Li, and G.A. Macgregor, Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ, 2013. 346: p. f1325.
5. Whelton, P.K., et al., Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA, 1998. 279(11): p. 839-46.
6. Mozaffarian, D., et al., Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med, 2014. 371(7): p. 624-34.
7. Strazzullo, P., et al., Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ, 2009. 339: p. b4567.
8. Dietary Guidelines Advisory Committee. Dietary Guidelines for Americans, 2015-2020. 2015, Washington, DC:

   Department of Health and Human Services (U.S.), Department of Agriculture (U.S)
9. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. 2005, Washington,

   DC: The National Academies Press.
10. Mente, A., et al., Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med, 2014. 371(7): p. 601-11.
11. O'Donnell, M., et al., Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med, 2014. 371(7): p. 612-23.
12. Cook, N.R., et al., Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. Arch Intern Med, 2009. 169(1): p. 32-40.
13. Appel, L.J., et al., A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med, 1997. 336(16): p. 1117-24.
14. Kokkinos, P., et al., Exercise capacity and 24-h blood pressure in prehypertensive men and women. Am J Hypertens, 2006. 19(3): p. 251-8.
15. Lesniak, K.T. and P.M. Dubbert, Exercise and hypertension. Curr Opin Cardiol, 2001. 16(6): p. 356-9.
16. Hayashi, T., et al., Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. Ann Intern Med, 1999. 131(1): p. 21-6.
17. Fagard, R.H., Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006. 33(9): p. 853-6.
18. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens, 2005. 23(2): p. 251-9.
19. Cornelissen, V.A. and N.A. Smart, Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc, 2013. 2(1): p. e004473.

20. Inder, J.D., et al., Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. Hypertens Res, 2016. 39(2): p. 88-94.

21. Constantini N, N.S., ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription 10 ed. 2018, Baltimore: Williams and Wilkins.

22. Huang, Z., et al., Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. Ann Intern Med, 1998. 128(2): p. 81-8.

23. Schmieder, R.E. and F.H. Messerli, Does obesity influence early target organ damage in hypertensive patients? Circulation, 1993. 87(5): p. 1482-8.

24. Hall, J.E., Louis K. Dahl Memorial Lecture. Renal and cardiovascular mechanisms of hypertension in obesity. Hypertension, 1994. 23(3): p. 381-94.

25. Ahmed, S.B., et al., Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. Hypertension, 2005. 46(6): p. 1316-20.

26. Pedrosa, R.P., et al., Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension, 2011. 58(5): p. 811-7.

27. Neter, J.E., et al., Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension, 2003. 42(5): p. 878-84.

28. Jensen, M.D., et al., 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation, 2014. 129(25 Suppl 2): p. S102-38.

29. Goldstein, L.B., et al., Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011. 42(2): p. 517-84.

30. Roerecke, M., et al., The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health, 2017. 2(2): p. e108-e120.

31. Rimm, E.B., et al., Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. BMJ, 1996. 312(7033): p. 731-6.

פרק 4

מתי להתחיל טיפול תרופתי ומהם יעדי הטיפול

ד"ר שוקי לשם

ד"ר אמיתי אלקיים

א. מבוא:

קיים קשר ישיר ומתמשך בין ערכי לחץ הדם, הן הסיסטולי והן הדיאסטולי, לבין הסיכון לפתח תחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית (כולל: אירוע מוחי, אירוע לבבי מכל סוג, אי ספיקה כיליתית, מחלה טרשתית בכלי הדם ותמותה פתאומית). סיכון זה מתחיל כבר בערכי ל"ד סיסטולי של 115 ממ"כ ודיאסטולי של 75 ממ"כ, והוא מכפיל את עצמו עם כל עליה של 20/10 ממ"כ. כך, יחס הסיכון (hazard ratio) למאורע מוחי או לבבי, הוא פי 2 בערכי ל"ד שבין 130-139 ממ"כ סיסטולי, 85-89 ממ"כ דיאסטולי, לעומת לחצי דם פחות מ-120 ממ"כ סיסטולי ופחות מ-80 ממ"כ דיאסטולי (1). קשר מתמשך זה הוכח בכל קבוצות הגיל (2). יתרה מזאת, יל"ד היא מחלה המתחילה כבר בעשור השני לחיים, באה לידי ביטוי קליני בעשור הרביעי עד החמישי לחיים, ומתקדמת בהדרגה לכל אורך חיי המטופל, בממוצע 5 עשורים של מחלה קיימת (3).

ניתוח מספר רב של מחקרים אקראיים, מבוקרים, כפולי סמיות, שכללו מאות אלפי חולים, הוכיח כי ירידה של 10 ממ"כ בלחץ הסיסטולי, או ירידה של 5 ממ"כ בלחץ הדיאסטולי, מפחיתה ב-20% את מספר המאורעות הקרדיו-וסקולרים, ב-10%-15% את התמותה הכללית, ב-35% את מספר המאורעות המוחיים, ב-20% את מספר המאורעות הלבבים וב-40% את מספר מקרי אי הספיקה הלבבית. קשר זה אינו תלוי בגיל, מגדר, ערכי ל"ד בתחילת הטיפול, ובמידת הסיכון בו נמצא החולה (1, 4, 5).

חשוב להדגיש שרוב רובם של מחקרים אילו, המבוססים על נקודות קצה קליניות, כללו בעיקר חולים קשישים ו/או בסיכון גבוה, על מנת לעלות את הכח הסטטיסטי שלהם, ולהגיע לתוצאות תוך פרק זמן קצר יחסית של עד 5 שנים. כך, שכל ההמלצות לטווח ארוך (אורך חיי המטופל), מבוססות על חיוץ (אקסטרפולציה) בלבד. יחד עם זאת מספר מחקרים שפורסמו לאחרונה, מחזקים את ההנחה, שהתועלת בטיפול תרופתי ממושך, נשמרת לאורך מספר עשורים (6).

ב. מתי יש להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם?

1. השיקול מתי להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם, תלוי בשילוב בין דרגת לחץ הדם ומידת הסיכון הקרדיווסקולרי של אותו חולה. תוצאות מחקרים רבים מוכיחות כי בקרב חולי יל"ד דרגה 2 ומעלה (160 ממ"כ סיסטולי ו/או 100 ממ"כ דיאסטולי ומעלה), עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה ו/או קיום נזק תת קליני או קליני מוכח באיברי המטרה, יש להתחיל טיפול תרופתי מידי, במקביל לשינוי אורח החיים, ללא תלות בגיל החולה, כולל גילאי 80 שנה ומעלה, בהתאם למצבו היחודי של החולה המבוגר מאד (4, 7, 8).

2. בחולי יל"ד דרגה 1 (140-159 ממ"כ סיסטולי ו/או 90-99 ממ"כ דיאסטולי), עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה ו/או קיום נזק לאיברי מטרה, יש להתחיל טיפול תרופתי מידי,במקביל לשינויי באורח החיים (10).

3. בחולי יל"ד דרגה 1 (140-159 ממ"כ סיסטולי ו/או 90-99 ממ"כ דיאסטולי), עם סיכון קרדיווסקולרי נמוך עד בינוני, יש להתחיל טיפול תרופתי, במידה ואין שינוי בערכי לחץ הדם לאחר 3 חודשים של שינוי באורחות החיים (10). יחד עם זאת מטאאנליזה של מחקרים אקראיים, מבוקרים, כפולי סמיות שפורסמה לאחרונה, ואשר כללה 5 מחקרים ובהם 8,974 חולים עם יל"ד דרגה 1, בסיכון קרדיווסקולרי קל עד בינוני, הדגימה כי ירידה של 7 ממ"כ בלחץ הסיסטולי, מביאה לירידה של 34% במספר המאורעות הלבבים והמוחיים המשולבים, וירידה של 19% בתמותה הכללית (4). **בעקבות כך, ניתן להמליץ על התחלת טיפול תרופתי מידי, במקביל לשינוי באורח החיים, גם באילו עם סיכון קל עד בינוני, לפי החלטה משותפת בין המטופל לרופא המטפל.**

4. בחולי יל"ד דרגה 1 (140-159 ממ"כ סיסטולי ו/או 90-99 ממ"כ דיאסטולי) מבוגרים, בגילאי 65-79 שנים, הנמצאים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה,יש מקום להתחיל טיפול תרופתי במקביל לשינוי אורחות החיים. הנחיה זו מבוססת על תוצאות מחקר ה-HOPE-3 (5, 10).

   ההחלטה על התחלת הטיפול התרופתי בגילאי 80 שנה ומעלה, תלויה בשיקול דעתו של הרופא המטפל, ועליו להתייחס למידת השברירות של המטופל, נוכחות מחלות רקע נוספות, מידת העצמאות שלו ומצבו הקוגניטיבי (10). ועדת ההנחיות ממליצה, בהינתן היעדר שברירות והיעדר תת ל"ד תנוחתי, על ערכי סף דומים לתחילת טיפול תרופתי גם במבוגרים מאד (>80) - לחצי דם מעל 140/90 (ראה טבלה מס' 1).

5. באילו המצויים בתחום לחצי הדם המוגדרים: ל"ד גבולי (130-139 ממ"כ סיסטולי ו/או 85-89 ממ"כ דיאסטולי), ובנוסף בסיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד, במיוחד עם מחלת לב כלילית, ניתן לשקול התחלת טיפול תרופתי בתרופה אחת בודדת, לאחר 3-6 חודשי ניסיון לשינוי באורחות החיים. הנחייה זו מבוססת על ניתוח שכלל 10 מחקרים

אקראיים, מבוקרים וכפולי סמיות, עם 26,863 נבדקים, בהם טיפול תרופתי הביא לירידה ממוצעת של 4 ממ"כ בלחצים הסיסטולים, והדגים ירידה משמעותית במספר המאורעות המוחיים וניתוח מחקרים נוסף שהדגים ירידה משמעותית במספר המאורעות הן הלבבים והן המוחיים (5).

6. באילו המצויים בתחום לחצי הדם המוגדרים ל"ד גבולי (130-139 ממ"כ סיסטולי, ו/או 85-89 ממ"כ דיאסטולי), ובנוסף בסיכון קרדיווסקולרי נמוך, אין הוכחה לתועלת בטיפול תרופתי, פרט להמלצה לשינוי אורח החיים. המלצה זו מבוססת על תוצאות מחקר ה-HOPE3, בו טיפול תרופתי בקבוצת נבדקים זו לא הוכיח הפחתה במספר המאורעות הקרדיווסקולרים (5), וניתוח מחקרים נוסף שכלל 13 מחקרים, ו-21,128 נבדקים, אשר לא הדגים כל השפעה על נקודות הקצה הקרדיווסקולריות בעקבות טיפול תרופתי.

טבלה מס' 1:

מתי להתחיל טיפול תרופתי ומה יעדי הטיפול	התחלת טיפול תרופתי (בממ"כ) Medical Treatment Threshold *	יעד הטיפול (בממ"כ) BP Target **	
	מדידה במרפאה Clinic Blood Pressure	מדידה במרפאה Clinic Blood Pressure #	מדידה בבית Home Blood Pressure #
בוגרים (18 עד 64 כולל) Adult	שווה או מעל 140/90	130/80	מתחת ל- 130/80
מבוגרים (65 עד 79) Elderly	שווה או מעל 140/90	130/80	מתחת ל- 130/80
מבוגרים מאד (גיל 80 ומעלה) Very Elderly ##	מעל 140/90	מתחת ל- 140/90	מתחת ל- 135/85

*התחלה מיידית או לאחר 3-6 חודשי ניסיון שינוי אורחות חיים (בתלות בסיכון הקרדיווסקולרי הכולל)

** המטרה הראשונית הינה הורדה של לחץ הדם בכלל החולים מתחת ל-140/90 במרפאה, פחות מ-135/85 בבית, ופחות מ-130/80 בניטור אמבולטורי למשך 24 שעות. יש לשאוף להגיע ליעד ראשוני זה תוך 3 חודשים מאישוש האבחנה.

במידת האפשר ותוך שימת לב לתופעות לוואי ולתת ל"ד תנוחתי.

תשומת לב לתת ל"ד תנוחתי ולשברירות (Frailty)

ג. מהם יעדי לחץ הדם המומלצים?

1. קיים, נכון להיום, מידע מוצק על הצורך בהפחתת לחץ הדם הסיסטולי לפחות מ-140 ממ"כ, ודיאסטולי פחות מ-90 ממ"כ (4).

2. השלב הראשון והמטרה הראשונית הינם הפחתה של לחץ הדם מתחת ל-140/90 באופן מתמשך במרפאה; ומחוץ למרפאה - הפחתה מתחת ל-135/85 בבית ובניטור בשעות היום.

3. יש להפחית את לחץ הדם ליעד זה תוך פרק זמן סביר של 3-6 חודשים. הטיפול הינו הדרגתי, בזהירות המתחייבת, אך אין לפרוס את נסיונות ההגעה ליעד על פני שנים.

4. **במרבית החולים מתחת לגיל 80 ועדת ההנחיות ממליצה, מעבר ליעד הראשוני שצויין, להפחית את לחץ הדם ל-130/80 ממ"כ במרפאה, ואף מתחת ל 130/80 ממ"כ במדידות ביתיות, ובאופן זה להקטין עוד יותר את התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית (טבלה מס' 1).**

5. אין הוכחה לתועלת בהורדת לחץ הדם הסיסטולי מתחת ל-120 ממ"כ, ובחלק מהמחקרים אף נמצא, בעיקר בקרב גילאי 65 ומעלה ובאילו עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה, כי הנזק עולה על התועלת, בעיקר תופעות לוואי בלתי נסבלות (4).

הנחיה זו מבוססת על העובדות הבאות:

א. ניתוח מאוחר של המחקרים: ONTARGET, TRANSCEND, VALUE, הראה שהורדת ערכי לחץ הדם הסיסטולי לערכים בין 120-129 ממ"כ, אך לא פחות מ-120 ממ"כ, מפחית את הסיכון למאורעות מוחיים בהשוואה לערכים סיסטולים של 130 ממ"כ ומעלה.

ב. במחקר ה-SPRINT, אשר השווה בין 2 יעדי ל"ד שונים: פחות מ-140 ממ"כ לעומת פחות מ-120 ממ"כ, ביותר מ-9000 נבדקים, בסיכון קרדיווסקולרי גבוה, אך לא כולל סוכרתיים או נבדקים לאחר אירוע מוחי בעבר, הפחתת לחץ הדם לערכים סיסטולים של פחות מ-120 ממ"כ, הובילה לירידה של 25% במספר המאורעות הקרדיווסקולרים, ושל 27% במקרי התמותה הכללית, בהשוואה לערכי ל"ד פחות מ-140 ממ"כ. מאחר ובמחקר זה שיטת מדידת לחץ הדם (מכשיר אוטומטי, ללא נוכחות נוספת בחדר הבדיקה) היתה שונה ממחקרים אחרים, ונטרלה עקב כך את תופעת "החלוק הלבן", הערכים שהתקבלו בה נמוכים מאילו הנמדדים במדידות מרפאתיות רגילות. לכן, הוצע שערכים של לחצי דם סיסטולי פחות מ-120 ממ"כ במחקר זה, מקבילים לערכים שבין 130-135 ממ"כ במדידות הרגילות.

ג. ניתוח מחקרים, בהם יעדי לחץ הדם חולקו ל-3 קבוצות שונות: 140-149 ממ"כ, 130-139 ממ"כ, פחות מ-130 ממ"כ, הראה כי בקבוצה בה ערכי לחץ הדם היו פחות מ-130 ממ"כ, הסיכון היחסי למאורעות קרדיווסקולרים היה נמוך יותר בהשוואה ל-2 הקבוצות האחרות.

ד. במחקר זה נמצא כי שיעור הירידה במספר המאורעות הקרדיווסקולרים, היה משמעותי יותר באילו שלחץ הדם שלהם במהלך המעקב היה פחות מ-80 ממ"כ דיאסטולי, לעומת ערכים דיאסטולים שנעו בין 80-89 ממ"כ.

ה. בניתוח מחקרים אקראיים, מבוקרים וכפולי סמיות נוספים, נמצא כי כל ירידה של 10 ממ"כ בלחץ הסיסטולי, החל מערך של 160 ממ"כ, ועד מתחת ל-130 ממ"כ, מפחית את שיעור המאורעות והתמותה הקרדיווסקולרית. התועלת בהפחתת הלחץ הסיסטולי לפחות מ-130 ממ"כ, נמצאה בכל רמות הסיכון הקרדיווסקולריות כולל חולי סוכרת סוג 2, אירוע מוחי או לבבי בעבר, ואי ספיקה כיליתית.

6. **בחולי יל"ד עם סוכרת סוג 2, יש לשאוף ליעד ל"ד סיסטולי פחות מ-130 ממ"כ, ודיאסטולי פחות מ-80 ממ"כ.** הנחייה זו מבוססת על העובדות הבאות:

א. בתת ניתוח תוצאות מחקר ה-ADVANCE בקרב חולי יל"ד וסוכרת סוג 2, יעד ל"ד פחות מ-135 ממ"כ, היה קשור לירידה משמעותית יותר בשיעורי התמותה והתחלואה הקרדיווסקולרית בהשוואה ליעד ל"ד פחות מ-140 ממ"כ.

ב. ניתוח מאוחר של חולי סוכרת סוג 2 במחקרי ה-ONTARGET, ACCORD, הראה של"ד פחות מ-130 ממ"כ סיסטולי קשור לירידה משמעותית בעיקר במספר המאורעות המוחיים, וירידה (שאינה משמעותית סטטיסטית) במאורעות הלבבים, בהשוואה לל"ד פחות מ-140 ממ"כ. לא נמצאה תועלת בהורדת לחץ הדם לפחות מ-120 ממ"כ.

ג. במחקר ה-ADVANCE הפחתת לחץ הדם הדיאסטולי לפחות מ-80 ממ"כ הובילה לירידה משמעותית יותר במספר המאורעות הקרדיווסקולרים, בהשוואה לל"ד פחות מ-85 ממ"כ. ממצאים זהים נמצאו גם בתוצאות מחקרי ה-UKPDS, HOT .

7. **ועדת ההנחיות ממליצה בנבדקים מבוגרים (65-79 שנים) על הפחתת ל"ד לערכים 130/80 במרפאה, ועל ערכים נמוכים מ-130/80 ממ"כ בבית. הנחיה זו זהה להנחיה באנשים בוגרים (18-64 שנים).**

במבוגרים מאד (מעל גיל 80) ממליצה וועדת ההנחיות על הורדה זהירה של לחץ הדם לפחות מ-140/90 ממ"כ. בהתחשב בשברירויות הנבדק המבוגר מאד ובסיכון לתופעות לוואי כולל תת ל"ד תנוחתי, נראה שהטווח הנכון להפחתת לחץ הדם במבוגרים מאד הינו 130-139/ 80-89 ממ"כ. במדידות בבית עבור נבדקים בגיל 80 ומעלה - יעד הטיפול הינו פחות מ-135/85 ממ"כ.

8. הנחיה זו מבוססת על העובדות הבאות:

א. במחקר ה-SPRINT נכללו 2,636 נבדקים מעל גיל 65 שנים (בממוצע 75 שנים). הפחתת לחץ הדם בקרב קבוצה זו לערכים סיסטולים של 124 ממ"כ בממוצע, הפחיתה משמעותית ב-30% את מספר המאורעות הקרדיווסקולרים, כולל תמותה כללית, בהשוואה לערכים סיסטולים של 135 ממ"כ בממוצע. ערך של 124 ממ"כ במחקר זה, מקביל לערכים סיסטולים של 130-139 ממ"כ במדידה מרפאתית רגילה.

ב. חשוב להדגיש כי בקרב חולי יל"ד בגיל המבוגר ובעיקר בגיל המבוגר מאד, יעד לחץ הדם יקבע מחד, בהתאם למצבו הכללי של החולה: מידת היציבות שלו, עצמאותו, יכולת התנועתיות, נוכחות מחלות רקע נוספות, מצבו הקוגניטיבי והנפשי, ומאידך, לפי שיקול דעתו והכרותו של הרופא המטפל את החולה, משפחתו וסביבתו.

9. יעדי לחץ הדם לפי שיטות המדידה השונות:

א. **מרפאתי:** 130/80 ממ"כ

ב. **ביתי:** פחות מ-130/80 ממ"כ

ג. **במבוגרים מאד - מרפאתי:** פחות 140/90 ממ"כ

ד. **במבוגרים מאד - ביתי:** פחות מ 135/85 ממ"כ

ביבליוגרפיה

1. LEWINGTON S et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality :a meta analysis of individual data for 1 million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002, 360: 1903-1913.
2. Vishram JK et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressure for stroke risk: the MORGAM project. Hypertension 2012,60: 1117-1123.
3. 2003 European society of hypertension and cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003,21: 1011-1053.
4. Thomopoulos C et al. Effect of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. J Hypertens 2014,32: 2285-2295.
5. Brunstrom M et al. Association of blood pressure lowering with mortality cad cardiovascular disease across blood pressure levels: a systemic review and meta –analysis. JAMA 2018, 178: 28-36.
6. Sytkowski PA et al. Secular trends in long term sustained hypertension, long term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950-1990.Circulation,1996,93: 697-703.
7. Kjeldsen S et al. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. Drugs 2014, 74: 2033-2051.
8. Zanchetti A et al. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. J Hypertens 2009,27: 923-934.
9. Benetos A et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old ,frail subjects. Hypertension 2016,67: 820-825.
10. Lonn EM et al. Blood pressure lowering in intermediate risk patients without cardiovascular disease. N Engl J Med 2016,374: 2009-2020.

פרק 5

טיפול פארמקולוגי לאיזון יתר לחץ-דם

ד"ר אדוארדו פודחרני

ד"ר דוב גביש

פרופ' תלמה רוזנטל

ברוב חולי יל"ד יהיה צורך בטיפול תרופתי לאיזון ל"ד, בנוסף לשינוי אורחות חיים.

1. ארבע הקבוצות המובילות לאיזון לחץ-דם הן:

א. חוסמי הציר רנין אנגיוטנסין (מעכבי האנזים המהפך - ACE inhibitors, חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין - ARB, ומעכב רנין - אליסקירן, שכמעט אינו בשימוש)

ב. Calcium channel blockers (חוסמי תעלות סידן)

ג. משתנים מסוג תיאזידים, או דמויי תיאזידים, דוגמת אינדפאמיד

ד. Beta blockers (חסמי קולטני ביתא)

מחקרים אקראיים כפולי סמיות (RCT) ומטה-אנליזות הוכיחו את יעילותם באיזון ל"ד ובהורדת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית (1, 2, 3, 4).

יש תרופות נוספות להורדת ל"ד הניתנות במקרים שלא ניתן להגיע ליעד הטיפולי בעזרת התרופות המובילות.

חוסם מערכת רנין-אנגיוטנסין

ACEi ו-ARBs חוסמות את הציר רנין אנגיוטנסין ביעילות דומה, הן באיזון ל"ד, הן בהורדת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, (2, 4). מומלץ לא לשלב אותן ביחד בגלל סיכון מוגבר לפגיעה כלייתית ו/או היפרקלמיה (5-6). מאותה סיבה מומלץ לא לשלב אותן עם אליסקירן (7).

ACEi ו ARBs מפחיתות הפרשת אלבומין בשתן (אלבומינוריה) ומעכבות התקדמות של אי-ספיקת כליות כרונית בחולי סוכרת. לכן מומלץ בחולי סוכרת עם מיקרואלבומינוריה להשתמש באחת מהן על מנת להגן על הכליות (3).

הן יעילות גם בהקטנת מסת שריר הלב בחולים עם היפרטרופיה של שריר הלב (LVH), במניעת פגיעה בעורקים הקטנים (small artery remodeling) ובהפחתת קשיות עורקים (4) (arterial stiffness).

חוסם תעלות הסידן (CCB)

בקבוצה זו יש שתי תת קבוצות עיקריות, הדיהידרופירידינים (DHP) והנון-דיהידרופירידינים NDHP. ה-DHP פעילות בעיקר על השריר החלק בכלי הדם ולכן מפחיתות את התנגודת הפריפרית ובכך מורידות ל"ד. ה-NDHP פחות מרחיבות את כלי הדם ופועלות בעיקר על שריר הלב ועל מערכת ההולכה בלב. פרופיל תופעות הלוואי שונה, בעוד שה-DHP גורמות בעיקר לבצקת קרסוליים, ה-NDHP גורמות בעיקר לעצירות.

הן יעילות באיזון ל"ד ומניעת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. הן יעילות במיוחד במניעת שבץ מוחי, אך הן פחות יעילות במניעת התפתחות אי-ספיקת לב (2).

משתנים מסוג תיאזידים, או דמויי תיאזידים, דוגמת אינדפאמיד

אלו תרופות יעילות לאיזון ל"ד, למניעת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית וגם להפחתת תסמיני אי-ספיקת לב (8).

אינדפאמיד יותר יעילה מהידרוכלורתיאזיד בהורדת ל"ד וגם זמן מחצית חיים שלה ארוך יותר. תופעות הלוואי דומות וכוללות בעיקר היפונתרמיה, היפראוריצמיה, היפרקלצמיה, היפוקלמיה ועלייה בתנגודת לאינסולין עם הופעת סוכרת. תוספת אשלגן ו/או משתן שומר אשלגן יכולים להקטין שכיחות של היפוקלמיה והופעת סוכרת (9).

יעילות של תיאזידים ודמוי תיאזידים יורדת בחולים עם eGFR קטן מ-30 מ"ל לדקה. במצב זה עדיף להשתמש בפורוסמיד (loop diuretic).

חסמי קולטני ביתא

מטא אנליזות ומחקרים אקראיים כפולי סמיות הוכיחו את יעילותם של חסמי ביתא בהפחתת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית ביחוד בחולים עם אי ספיקת לב ופעילות סימפתטית מוגברת (8). תרופות אלו פחות יעילות ממשתנים למניעת שבץ מוחי או הקטנת מסת שריר הלב, ושיפור קשיות עורקים (arterial stiffness ו-small artery remodeling). כמו המשתנים, הן מעלות סיכון להופעת סוכרת, בעיקר בחולים עם תסמונת מטבולית (10, 11).

חוסמי ביתא יעילים במצבים מיוחדים, כגון תסמונת תעוקתית, אי-ספיקת לב עם ירידה בתפקוד הסיסטולי (Ejection Fraction = EF <45%), ובצעירים עם יל"ד מלווה בטכיקרדיה (8).

חוסמי ביתא אינם קבוצה אחידה. לחוסמי הביתא החדשים (לבטלול, קרבדילול), יש פעילות חוסמת אלפה+ביתא. הם אינם מעלים סיכון לסוכרת ויש להם השפעה טובה יותר על קשיות עורקים, לחץ-דם מרכזי ותפקוד אנדותליאלי ופחות הפרעה בתפקוד מיני, בהשוואה לחוסמי ביתא ישנים (12, 13).

מחקרים אקראיים כפולי סמיות בחולים עם אי-ספיקת לב הראו שמטופרולול, קרבדילול וביסופרולול משפרים שרידות באי ספיקת לב, אך חסרים מחקרים אקראיים בחולים עם יל"ד.

תרופות נוספות

חוסם קולטן אלדוסטרון: תרופות אלו נמצאות בקו רביעי לטיפול ביל"ד. הן יעילות במקרים של יל"ד עמיד ובחולים עם יל"ד משני להיפראלדוסטרוניזם. מומלץ לא לתת לחולים עם רמת אשלגן מעל 4.5 מא"ק/ל.

חסמי קולטני אלפא

תרופות אלו (דוקסזוסין) משמשות כ-קו רביעי לטיפול ביל"ד, כאשר התרופות העיקריות אינן יעילות ו/או אינן נסבלות.

השפעתן היא פחותה בהשוואה לספירונולוקטון.

הן עלולות לגרום לתת ל"ד תנוחתי (אורטוסטטיזם) קשה. לכן, הן פחות מומלצות באוכלוסייה קשישה ו/או שברירית (FRAIL).

מומלץ לא לטפל בחסמי קולטני אלפא כתרופה יחידה לאיזון ל"ד בגלל יעילותן הנמוכה במניעת תחלואה קרדיווסקולרית.

תרופות אחרות

קלונידין, ואלפה מתיל-דופה (מעוררים קולטנים אלפה אדרנרגיים מרכזים) ומינוקסידיל והידרלזין (מרחיבי כלי דם ישירים) הינן תרופות בשימוש מועט עם אחוז תופעות לוואי גבוה בהשוואה לתרופות בקבוצות העיקריות (ראה טבלה מס' 1). לעיתים יש להן התויות יחודיות (הריון, יל"ד עמיד בחולי אי ספיקת כליות).

2. תוכנית פעולה לטיפול ביתר לחץ-דם

למרות ריבוי הנחיות לטיפול ביתר לחץ-דם, ברמה העולמית רק 40-50% מחולי יל"ד מקבלים טיפול ורק כ 40% מהם מאוזנים.

לכן דרושה תוכנית פעולה שתכלול המרכיבים הבאים:

1. מתן תרופות עם יעילות מוכחת.
2. מניעת אינרציה רפואית על ידי תוכנית מעקב רציף ושינוי ו/או תוספת תרופות תוך פרק זמן קצר (14).
3. הרחבת שימוש בשילוב תרופות שיעיל יותר משימוש במונותרפיה (15).
4. בניית תכנית טיפולית פשוטה על ידי שימוש בתרופות משולבות ונטילת תרופות בין פעם עד פעמיים ביום בלבד.
5. התמדה בטיפול על ידי הגברת שיתוף המטופל באיזון ל"ד, ע"י מתן הסבר על משמעות הטיפול למניעת מחלות קרדיווסקולריות, מעקב ל"ד עצמי בבית ומעקב על ניפוק תרופות.

3. התחלת טיפול להורדת לחץ-דם

בכל החולים יש להתחיל או לשלב שינוי באורחות חיים כחלק מהטיפול.

3.1 - בבחירת הטיפול יש להתחשב בדרגת ל"ד, נתונים דמוגרפיים, ממצאים בבדיקה גופנית, בדיקות מעבדה, נוכחות גורמי סיכון נוספים, ופרופיל תופעות לוואי (טבלה מס' 2), נוכחות מצבים נלווים ופגיעה באברי מטרה (טבלה מס' 3).

1. **ל"ד גבולי (ערכי לחץ-דם 89-139/85-130 ממ"כ)**

   א - שינוי אורחות חיים

   ב - שקילת טיפול תרופתי בחולים עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה, במיוחד חולים עם מחלת לב כלילית

2. **יתר לחץ-דם דרגה 1 (ערכי לחץ-דם בין 99-159/90-140 ממ"כ)**

   א - שינוי אורחות חיים

   ב - בחולים עם דרגת סיכון קרדיווסקולרי נמוכה או בינונית, מומלץ להתחיל טיפול תרופתי לאחר 3-6 חודשים של שינוי אורחות חיים (במידה ול"ד לא מאוזן למרות שינוי אורחות חיים)

   ג - בחולים עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה ו/או אי-ספיקת כליות ו/או פגיעה באברי המטרה, מומלץ להתחיל מיד טיפול תרופתי. ניתן להתחיל בטיפול משולב

   ד - בחולים מבוגרים (גיל >80), יש לטפל במתינות תוך שימת דגש על מצב כללי (שברירות), תופעות לוואי, ותת ל"ד תנוחתי

3. **יתר לחץ-דם דרגה 2 (109-179/100-160 ממ"כ)**

   א - שינוי אורחות חיים

   ב - להתחיל מיד טיפול תרופתי בכל החולים

   ג - מטרה: איזון ל"ד תוך שלושה חודשים. מומלץ להתחיל בטיפול משולב

4. **יתר לחץ-דם דרגה 3 (מעל 180/100 ממ"כ)**

   א - שינוי אורחות חיים

   ב - להתחיל מיד טיפול תרופתי בכל החולים

   ג - מטרה: איזון ל"ד תוך שלושה חודשים. מומלץ להתחיל בטיפול משולב

3.2 - שילובי תרופות (תמונה מס' 1)

שימוש במשלבים מתאימים של תרופות להורדת ל"ד עשוי לשפר את התגובה לטיפול, להפחית תופעות לוואי ובכך לשפר גם את היענות החולה לטיפול. כאשר משתמשים בשילוב שתי תרופות יש לקחת בחשבון את השפעות הגומלין בין התרופות.

שילובי התרופות המומלצים הינם (17):
חוסמים תעלות סידן + ACEi ו/או ARB
תיאזיד + ACEi ו/או ARB
שילובי תרופות אפשריים:
חוסם בטא+ חוסם סידן dihydropiridine
תיאזיד+K sparing diuretics
שילובי תרופות לא מומלצים:
ACEi + ARB
ACEi או ARB + מעכבי רנין
חוסם בטא + חוסם תעלת סידן non-dihydropiridine
שילוב של יותר מ-2 תרופות:
בשילוב המכיל יותר משתי תרופות יש לכלול משתן מסוג תיאזיד או דמוי תיאזיד
שילוב של יותר מ-3 תרופות:
לשקול תוספת חסם אלדוסטרון או חסם קולטני אלפא

4. תוכנית טיפולית לאיזון יתר לחץ-דם (תמונות מס' 2-3)

מתן תרופות משלבות (fixed combination drugs-FCD) מאזן ל"ד מהר יותר וטוב יותר מאשר מונותרפיה. טיפול משלב במינון נמוך יעיל יותר מאשר מונותרפיה במינון מקסימלי (18). שכיחות תופעות לוואי נמוכה ואחוז מטופלים שממשיכים בטיפול לאחר שנה גבוה יותר עם FCD מאשר עם שילוב 2 תרופות (19, 20).

עבודות תצפיתיות הוכיחו את החשיבות של איזון ל"ד תוך פרק זמן קצר למניעת תחלואה קרדיווסקולרית עתידית (18). איזון מוקדם גם עוזר למנוע אינרציה רפואית. ועדת ההנחיות ממליצה להתחיל טיפול משלב בחולים עם יל"ד דרגה 1 עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה וגם כאשר ל"ד סיסטולי מעל 150 ממ"כ. אם ל"ד סיסטולי נע בין 150-140 ממ"כ ודרגת הסיכון נמוכה, ו/או מטופל מעל גיל 80 ו/או החולה שברירי מומלץ להתחיל במונותרפיה.

מתן טיפול בשלוש תרופות:

רב המחקרים הוכיחו שמתן טיפול משולב מאזן לחץ-דם ב 2/3 מהחולים (18) ומתן 3 תרופות מעלה דרגת איזון ל-80% (21). הטיפול המקובל הוא שילוב של חוסמי סידן+חוסמי מערכת הרנין אנגיוטנסין+משתנים. טיפול משולש אינו מומלץ כהתחלת טיפול.

מתן טיפול ב 4 תרופות או יותר

כאשר ל"ד אינו מאוזן בטיפול ב-3 תרופות (יל"ד עמיד) יש להוסיף תרופה רביעית. התרופות המומלצות בקו רביעי הן חוסם אלדוסטרון (בתנאי שרמת אשלגן בנסיוב פחות מ-4.5 מאק/ל) במינון נמוך, 12.5 עד 25 מ"ג (ולעיתים עד 50 מ"ג). הגברת מינון של משתנים ו/או מתן פוסיד (כאשר GFR פחות מ 30 מ"ל לדקה), חוסמי ביתא, חסמי קולטני אלפה, קלונידין ולעיתים נדירות מינוקסידיל או הידרלזין.

5. הערכת תגובה לטיפול

הערכת תגובה לטיפול או שינוי תרופתי תיעשה 2 עד 3 שבועות לאחר מתן/שינוי הטיפול. בהמשך מומלץ מעקב חודשי עד השגת איזון ל"ד.

התחלת טיפול ב-ACEi או ARB ו/או במשתנים דורשת בדיקת קריאטינין ואלקטרוליטים 2-3 שבועות לאחר מכן.

התחלת טיפול בתיאזידים מחייב מעקב אחר רמות נתרן מספר ימים לאחר תחילת הטיפול, בייחוד בנשים מעל גיל 65 (היפונתרמיה בד"כ מופיעה סמוך להתחלת טיפול, אם כי לעיתים ישנה הופעה מאוחרת).

במידה ול"ד לא מאוזן עם הטיפול הראשוני שנבחר מומלץ:

א - במידה והחולה קיבל מונותרפיה כטיפול התחלתי: מעבר מהיר לטיפול בשילוב שתי תרופות הכולל את התרופה הראשונה ותרופה מקבוצת טיפול אחרת לפי השילובים המומלצים שפורטו. בהמשך יש להגביר מינון לפי הצורך

ב -במידה והחולה קיבל טיפול משלב התחלתי: תוספת תרופה כפי שפורט בתמונה מס' 2

טבלה מס' 1. תרופות הקיימות בארץ לטיפול ביתר לחץ-דם

א - תרופה בודדת			
סוג תרופה	שם פרמקולוגי	שם מסחרי	הערות
משתנים	הידרוכלורו-תיאזיד אינדפמיד	דיזותיאזיד טבליות 25 מ"ג פמיד, טבליות 2.5 מ"ג	מעקב Na-K-Ca-U.A. וקריאטינין בדם לא לתת לחולי שגדון שלא מקבלים אלופורינול או פבוקסוסטט (פבוריק)
	פורוסמיד	פוסיד טבליות 40 מ"ג	מועדף בחולים עם GFR<30 מ"ל/דקה ו/או אי-ספיקת הלב ובחולים עם היפרקלצמיה והיפונתרמיה
חוסמי קולטן אלדוסטרון	ספירונולקטון אפלרנון	ספירונולקטון, אלדקטון, אלדוספירון, טבליות 25 ו-100 מ"ג אינספרא, טבליות 25 ו-50 מ"ג	מועדפות בטיפול ביל"ד עמיד ו/או היפראלדוסטרוניזם. מעקב רמת אשלגן וקריאטינין. ספירונולקטון עלול לגרום לגינקומסטיה כואבת
חוסם תעלות סידן			
DHP	אמלודיפין	אמלו, אמלוו, אמלודיפין, נורבסק, טבליות 5 מ"ג, 10 מ"ג	בצקות ברגליים במיוחד בנשים התעבות חניכיים
	ניפדפין	פרסולט, טבליות 10 מ"ג, אוסמואדלט, ניפדילונג, טבליות 20, 30, 60 מ"ג	ניפדיפין מועדפת לטיפול ביל"ד בהריון
	לרקנידפין	וזודיפ, לרקפרס, לרקנידיפן, טבליות 10, 20 מ"ג	
NDHP	ורפמיל	ורפרס, טבליות 240 מ"ג	לא לתת ביחד עם חסמי ביתא
	דילטיאזם	דילטם, אדיזם, דילטיאזם, טבליות 30, 60, 120 ו-240 מ"ג	
ACEi	קפטופריל	אסריל, טבליות 12.5, 25 ו-50 מ"ג	לא לתת ביחד עם ARBS אסור בהריון, שיעול (10-15%) אנגיוניאדמה, היפרקלמיה בחולי CKD אי-ספיקת כליות חדה בחולים עם הצרות דו"צ של עורקי כליות
	אנלפריל	אנלפריל, אנלדקס, טבליות 5, 10, 20 מ"ג	
	סילזפריל	סילריל, וסקייז, טבליות 1, 2.5 ו-5 מ"ג	
	רמיפריל	רמיפריל, טריטייס, רמיטנס, טבליות 1.25, 2.5, 5 מ"ג	
	ליסינופריל	טנסופריל, טבליות 5, 10, 20 מ"ג.	
	מואקסיפריל	פרדיקס, טבליות 7.5, 15 מ"ג	

א - תרופה בודדת			
סוג תרופה	שם פרמקולוגי	שם מסחרי	הערות
ARBs	לוסרטן	אוקסר, לוסרטן, לוסרדקס, לוטן טבליות 12.5, 25, 50 מ"ג	לא לתת ביחד עם ACEi. אסור בהריון, אנגיואדמה (נדיר), היפרקלמיה בחולי CKD אי-ספיקת כליות חדה בחולים עם הצרות דו"צ של עורקי כליות
	קנדסרטן	אטקנד, קנדור, קנדסרטן טבליות 8, 16 מ"ג	
	ולסרטן	דיובן, וקטור, ולסרטן טבליות 80, 160 מ"ג	
חוסם ביתא	פרופרנולול	פרולול: טבליות 10, 40 מ"ג סלו דרלין טבליות 160 מ"ג	אינן מועדפות בקו ראשון אלא אם יש מחלת לב איסכמיה ו/או אריטמיה. להימנע מהפסקה פתאומית של התרופה. להימנע בחולים עם אסטמה.
	אטנולול	נורמלול, נורמיטן, טבליות 25, 50, 100 מ"ג	
	מטופרולול	לופרסור דיביטב, טבליות 200 מ"ג, ניובלוק, טבליות 100	
	ביסופרולול	קונקור, קרדילוק, ביסופרולול טבליות 2.5, 5, 10 מ"ג	מועדף בחולה אסתמה שזקוק לחוסם ביתא
חוסם ביתא + אלפא			
	לבטלול	טרנדייט, טבליות 50, 100 מ"ג	מועדף בהריון
חוסם אלפה	דוקסזוסין	קדקס, טבליות 1, 2, 4 מ"ג	אורטוסטטיזם, בעיקר באוכלוסייה מבוגרת. יעיל גם בחולה עם BPH
אגוניסט אלפה מרכזי	קלונידין	נורמופרסן, טבליות 0.150 מ"ג	לתת 3 פעמים ביום- הפסקה פתאומית אסורה בגלל סיכון של התקף היפרטנסיבי קשה. מתן לבטלול ו/או הפסקה הדרגתית עשוי למנוע סיבוך זה. יובש בפה.
מרחיבי כלי דם	מינוקסידיל	מינוקסידיל, טבליות 2.5 מ"ג	טכיקרדיה ואגירת מים קשה. בשימוש רק במקרים בודדים של יל"ד עמיד לא מאוזן לתת ביחד עם חוסם ביתא ופוסיד. הירסוטיזם (שיעור יתר). נוזל פריקרדיאלי.
	הידרלזין	הידרלזין, אלפאפרס, אפרזולין - טבליות 10 ו 50 מ"ג	lupus like syndrome במינון גבוה
השפעה מרכזית	אלפה מטיל דופה	אלדומין, מטיל-דופה, טבליות 250 מ"ג	מועדף בהריון הפרעה בתפקוד כבד

ב - תרופות פומיות משולבות		
סוג שילוב	שם פרמקולוגי	שם מסחרי
משתן+משתן שומר אשלגן	תיאזיד 50 מ"ג +אמילוריד 5 מ"ג	קלוריל
ACEi+משתנים	רמיפריל+תיאזיד מינונים שונים סילזפריל+תיאזיד	רמיפריל פלוס 2.5/12.5 טריטיס קומפ 2.5/12.5 רמיפריל פלוס 5/25 טריטייס קומפ 5/25 סילריל פלוס 5/12.5 וסקייז פלוס 5/12.5
ARB's+משתן	לוסרטן 50 מ"ג+תיאזיד 12.5 מ"ג	אוקסר פלוס, לוסרטן פלוס, לוסרדקס פלוס
	קנדסרטן 16 מ"ג+תיאזיד 12.5 מ"ג	אטקנד פלוס, קנדור פלוס
	ולסרטן+תיאזיד, מינונים שונים	קו-דיובן 80/12.5, וקטור פלוס 80/12.5 קו-דיובן 160/12.5 וקטור פלוס 160/12.5 קו-דיובן 160/25 וקטור פלוס 160/25
CCB+ACEi	אנלרפיל+לרקנידפין מינונים שונים	וזודיפ קומבו 10/10 וזודיפ קומבו 10/20
	אמלודיפין+ולסרטן מינונים שונים	אקספורג 80/5 דופלקס 80/5 אקספורג 160/5 דופלקס 160/5 אקספורג 160/10 דופלקס 160/10

ג - תרופת במתן תוך ורידי לטיפול במצבי חירום		
סוג תרופה	שם פרמקולוגי	שם מסחרי
מרחיב כלי דם	ניטרופרוסיד	ניפרוס
חוסם בטא+אלפא	לבטלול	טרנדייט

פרק 5

טבלה מס' 2. תופעות לוואי שכיחות בקבוצות עיקריות הניתנות למניעה ותיקון

קבוצת תרופות	תופעות לוואי	מאפיינים	המלצה	הערות
משתנים	היפונתרמיה	תיאזידים ודמוי תיאזידים	צמצום שתייה, הפסקת התרופה	מעקב Na-K, להימנע בשילוב עם SSRI תחליף: פוסיד
	היפוקלמיה		שילוב עם אמילוריד	תוספת ACEI או ARB או ספירונולקטון
	היפרקלצמיה	תיאזידים	לבדוק האם יש היפרפרהתירואידיזם ראשוני סמוי	מתן פוסיד
	היפראוריצמיה	בעיקר תיאזידים	הקטנת מינון התרופה	
חוסמי סידן	בצקת ברגליים		הפחתת מינון. שילוב חוסמי רנין אנגיוטנסין	מעבר לחוסם סידן אחר
	התעבות חניכיים		שקילת הפסקת טיפול	
ACEI	שיעול	גירוי בלוע	הפסקת טיפול	מעבר ל-ARB
	היפרקלמיה		תוספת משתנים, דיאטה דלת K	לשקול הפסקת טיפול
	אנגיואגדמה		הפסקת טיפול	מעבר ל-ARB (אנגיואדמה נדירה אך קיימת גם ב ARB)
	עליית קריאטינין מעל 30%		הפסקת טיפול	לשלול RAS דו"צ
	עליית קריאטינין פחות מ-30%		מעקב, אין צורך בהפסקת טיפול	
ARB	עליית קריאטינין מעל 30%		הפסקת טיפול	לשלול RAS דו"צ
	עליית קריאטינין פחות מ-30%		מעקב, אין צורך בהפסקת טיפול	
	היפרקלמיה		תוספת משתנים, דיאטה דלת K	לשקול הפסקת טיפול
חוסם ביתא	דופק איטי - עייפות		התאמת מינון	לשקול הפסקת טיפול
	החמרת אסטמה		הפסקת טיפול	

טבלה מס' 3. מצבים מכוונים לבחירת תרופות להורדת לחץ-דם

מצב	תרופה מומלצת	תרופה נוספת	לא רצויה	אסורה	הערות
אסתמה	CCB, משתנים	ACEi, ARBs		חוסם ביתא	
דופק מהיר	חוסם בטא				
אי-ספיקת לב	ACEi, ARBs משתנים חוסמי ביתא, AA	DHP, CCB	NDHP, CCB		מעקב צמוד של K וקראטינין בשילוב AA+ACEi/ARBs
תסמונת תעוקתית	חוסם ביתא	ACEi, ARB's, CCB משתנים			
אוטם שריר הלב קודם	חוסם ביתא ACEi, ARBs	משתנים AA	CCB		מעקב צמוד של K וקראטינין בשילוב AA+ACEi/ARBs
סכרת	ACEi, ARBs, CCB	משתנים			
תסמונת מטבולית	ACEi, ARBs	CCB, משתנים	חוסם ביתא		
אי-ספיקת כליות	ACEi, ARBs (מומלץ מעקב רמת אשלגן)	משתנים, CCB, (NDHP בנוכחות פרוטאינוריה)			GFR<30 מ"ל/דקה לתת פוסיד במקום תיאזידים
פרוטאינוריה אלבומינוריה	ACEi, ARB's	משתנים, CCB, (NDHP בנוכחות פרוטאינוריה)		DHP CCB - בלי מדכאי RAS	דיאטה דלת מלח
אירוע מוחי קודם	ACEi, ARBs, CCB	משתנים, חוסם ביתא			
הריון	אלדומין, לבטלול	DHP CCB		ACEi, ARBs	CCB מועדף: ניפדיפין
פרפור פרוזדורים	חוסם ביתא	NDHP CCB			
מחלת כלי דם הקפית	CCB		חוסם ביתא		

ACEi - Angiotensin Converting Enzyme inhibitors

ARBs - angiotensin receptor blockers

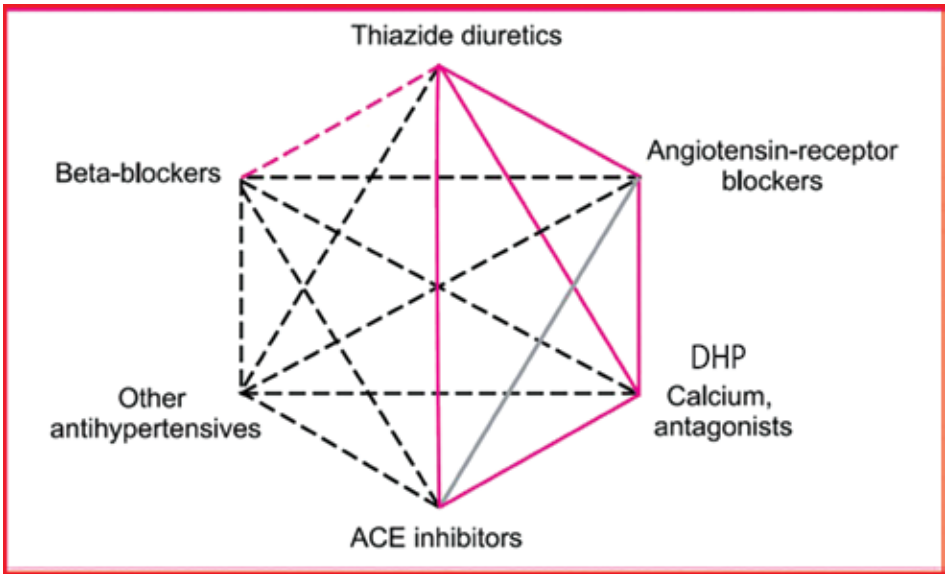
CCB - calcium channel blockers

NDHP - non dyhydropiridine CCB

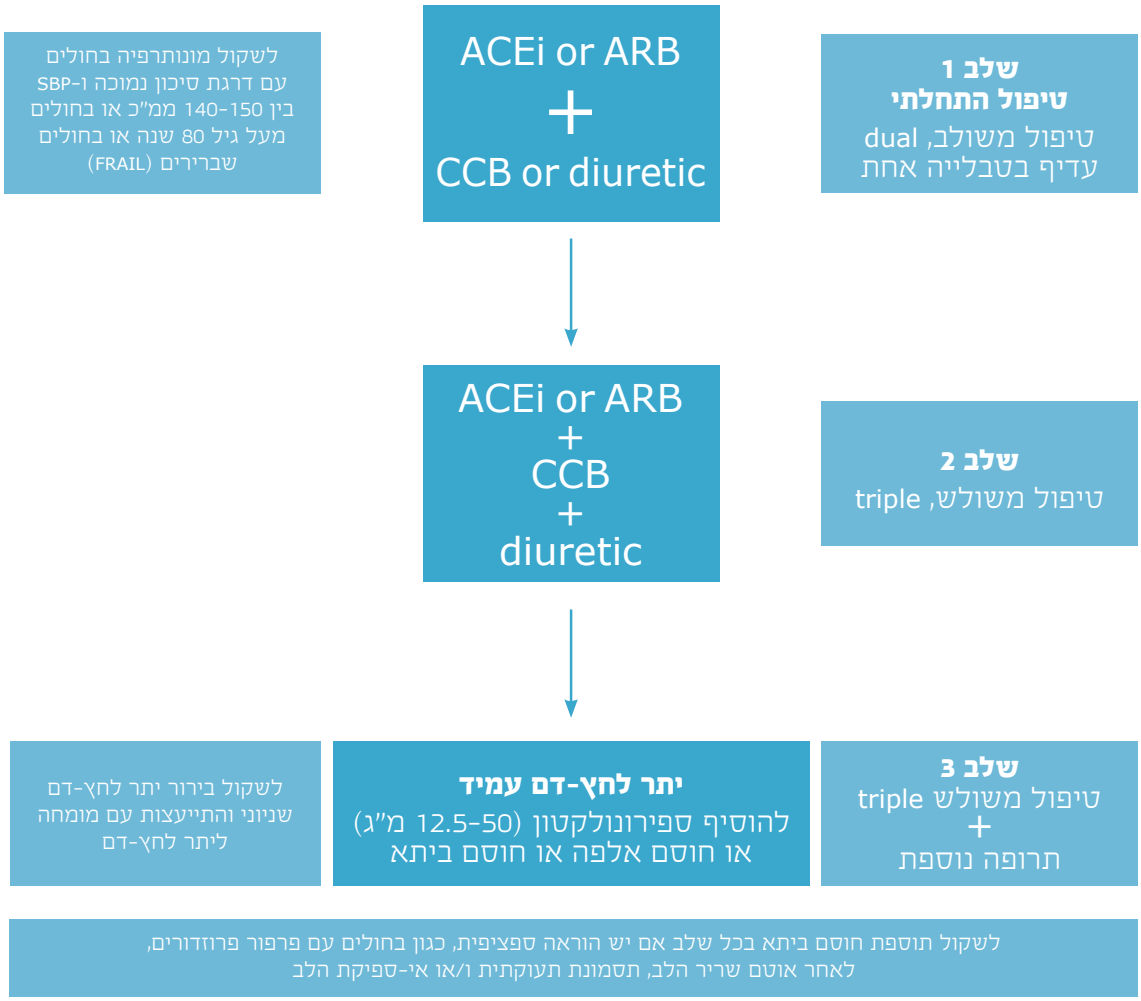
DHP - dyhydropiridine CCB

AA - aldosterone antagonist

תמונה מס' 1: שילובי תרופות מומלצים (קווים אדומים רציפים); מקובלים עם בעיות אפשריות (אדום מקווקו - שילוב משתנים תיאזידים וחוסמי ביתא עלול לגרום לסכרת); אפשריים אך לא נבדקו דיים (שחור מקווקוו); לא מומלצים (אפור); התמונה לקוחה מההנחיות אירופאיות לטיפול ביל"ד, 2013



תמונה מס' 2: אלגוריתם טיפולי לחולה עם יתר לחץ-דם דרגה 1, בלי פגיעה קרדיווסקולרית (מבוסס על הנחיות החברה אירופאית ליתר לחץ-דם, 2018)



טבלה מס' 4. גישה טיפולית לחולה עם יתר לחץ-דם בלי פגיעה קרדיווסקולרית/רנלית (מבוסס על הנחיות החברה אירופאית ליתר לחץ-דם, 2018)

המלצות עיקריות
ACEi, ARB, CCBs, משתנים (תיאזיד ודמוי תיאזיד) הוכיחו שיפור בל"ד ובתחלואה קרדיווסקולרית. לכן הן התרופות התחלתיות לאיזון יל"ד
בחולים ברמת סיכון נמוכה ול"ד סיסטולי נמוך מ-150 ממ"כ ובחולה מבוגר מאוד, שברירי מומלץ להתחיל טיפול במונותרפיה
ביתר החולים, מומלץ להתחיל בטיפול משלב. שילובים של חוסם CCB+RAS או משתן+חוסם RAS הם השילובים המועדפים
אם ל"ד לא מאוזן מומלץ תוך חודש להוסיף תרופה, לרוב שילוב של חוסם RAS + משתן + CCB
מומלץ לשלב ספירונולקטון כתרופה רביעית במידה ורמת אשלגן בדם שווה או פחות מ 4.5 מא"ק/ל. אפשרות אחרת היא חוסם ביתא כאשר הדופק מהיר או חוסם אלפה, או תרופה אחרת
מומלץ לשלב חוסם ביתא לטיפול, כאשר יש הנחיה ספציפית (כגון מחלת לב איסכמית, אי-ספיקת הלב, פרפור פרוזדורים)
לא מומלץ שילוב של ACEi+ARB. סיכון מוגבר להיפרקלמיה ו/או אי-ספיקת כליות חדה

ביבליוגרפיה

1. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:603–615.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–967.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017;35:2150–2160.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:1321–1341.
5. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013;369:1892–1903.
6. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547–1559
7. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;367:2204–2213.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs–overview and meta-analyses. J Hypertens 2015;33:195–211.
9. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:136–147.
10. Mancia G, et al.. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–2219
11. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):e116-e135.
12. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al, GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:2227–2236.
13. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. Hypertension 2012;59:893–898.

14. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, et al, PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA 2013;310:959–968.

15. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. Cardiol Clin 2010;28:609–622.

16. Bryan Williams et al 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal (2018) 00, 1–98.

17. הנחיות לאבחון וטיפול ביתר לחץ-דם במבוגרים. החברה ליתר לחץ-דם בישראל, נובמבר 2013

18. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. BMJ 2015;350:h158.

19. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290–300.

20. Conn VS, Ruppar TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep 2015;17:94.

פרק 6

יתר לחץ דם עמיד

פרופ' אהוד גרוסמן
פרופ' יוסף שמש
פרופ' אלון גרוסמן

יל"ד מוגדר כעמיד כאשר ערכי ל"ד לא יורדים מתחת ל-140/90 ממ"כ למרות 3-6 חודשים של טיפול ב-3 תרופות הפועלות במנגנון שונה (אחת מהן היא משתן) במינון מרבי הנסבל על ידי החולה.

השכיחות של יל"ד עמיד היא 5-30%, אם כי במחקר שנעשה בארץ והשתמש בקריטריונים יותר נוקשים, שכיחותו עמדה על 2% (1).

מצב זה שכיח יותר בגיל מבוגר, בחולי סוכרת, בחולים עם השמנת יתר ובחולי אי ספיקת כליות והפרוגנוזה של חולים אלו גרועה יותר בהשוואה לחולים שלחץ דמם מאוזן באמצעות 3 תרופות או פחות.

לפני קביעת האבחנה של יל"ד עמיד יש לוודא שמדידות ל"ד נעשו בטכניקה נכונה ולאשר את האבחנה על ידי ניטור ל"ד ל 24 שעות. במידה ואכן מדובר ביל"ד עמיד (ממוצע ל"ד בניטור ל-24 ש' גבוה מ-130/80 ממ"כ) יש לשלול אפשרות של עמידות מדומה.

הסיבה השכיחה ביותר לעמידות מדומה היא אי היענות לטיפול התרופתי, ו/או שימוש בתרופות במינונים לא מקסימליים. בסקר שנעשה בארץ נמצא שכ-70% מהחולים עם יל"ד עמיד לא רכשו את התרופות או רכשו רק חלק מהן ועוד כ-20% טופלו במינונים לא מקסימליים (2).

סיבות ליל"ד עמיד

צריכת מלח (נתרן) מוגברת ניתן להעריך את צריכת המלח על ידי מדידת כמות הנתרן בשתן ב-24 שעות.

שימוש בתרופות המעלות ל"ד. חשוב לשלול שימוש בתרופות מקבוצת ה-NSAIDs הנמכרות בשמות שונים.

דום נשימה בשינה. אנמנזה של נחירות ועייפות במהלך היום יכולה לרמז על קיום דום נשימה בשינה.

יל"ד שניוני בעיקר renal artery stenosis, היפראלדוסטרוניזם, מחלת כליות, פאוכרומוציטומה, קואַרקטציה של אאורטה, הפרעות הורמונליות כמו מחלת Cushing, אקרומגליה, הפרעה בתפקוד בלוטת המגן, היפרפרהתירואידיזם, ויל"ד מוחי (ראה פרק בנושא יל"ד שניוני).

במידה ולא אותרה סיבה ליתר ל"ד עמיד הניתנת לטיפול יש להגביר ולפשט את הטיפול התרופתי על ידי שימוש בתרופות המשלבות מספר תכשירים בכדור אחד. אין עבודות המצביעות על הגישה הטיפולית במקרים אלו ולכן יש להתבסס על הנחיות האיגודים המובילים וניסיון אישי.

הגישה המקובלת היא לעודד שינוי בהרגלי חיים (ירידה במשקל, צמצום המלח, צמצום האלכוהול) ולהגביר את הטיפול המשתן.

כתכשיר משתן יש עדיפות לפמיד (עד 2.5 מ"ג) על פני הידרוכלורותיאזיד (דיזותיאזיד). בחולים עם סינון גלומרולרי נמוך מ-30 מ"ל/דקה יש להשתמש בפוסיד במקום טיאזידים.

בחולים עם רמת אשלגן נמוכה מ-4.5 ממול/ל יש להוסיף ספירונולקטון במינון עד 50 מ"ג ליום, תוך מעקב אחר תפקודי הכליות והאלקטרוליטים. יש להיזהר במתן ספירנולקטון בחולים עם סינון גלומרולרי נמוך מ-45 מ"ל/דקה. בחולים שלא סובלים ספירונולקטון ניתן לשקול להשתמש באפלרנון (50-100 מ"ג ליום) או אמילוריד במינון של 10-20 מ"ג ליום. גם בתוספת תרופות אלו יש לבצע מעקב צמוד אחר תפקודי הכליות והאלקטרוליטים.

בחולים עם דופק מהיר יש להוסיף חוסמי ביתא או להעלות את מינונם.

בחולים עם אשלגן גבוה כאשר הדופק אינו מהיר ניתן להוסיף חוסמי אלפה.

מרחיבי כלי דם ישירים, כמו hydralazine ו-minoxidil הם פחות יעילים כי הם גורמים לצבירת נוזלים.

ניתן לשקול מתן חלק מהתרופות לפני השינה.

השיטות החדשות של הפחתת הפעילות הסימפטטית כמו renal denervation או carotid baroreceptor pacing עדיין לא מוכחות ולכן איננו ממליצים עליהן.

חולים שלחץ דמם אינו מאוזן למרות 6 חודשי ניסיון טיפולי, יש להפנות למומחה ליל"ד.

ביבליוגרפיה

1. Sheppard JP, Martin U, McManus RJ. Diagnosis and management of resistant hypertension. Heart. 2017;103:1295-1302.
2. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014;64:501-7.

פרק 7

טיפול ביתר לחץ דם עמיד - מפתוגנזה לפרמקולוגיה

פרופ' עדי לייבה

ד"ר כרמית אלמוג

לחץ הדם נקבע ע"י מערכת יחסי גומלין בין שחקנים רבים: הכליה, הלב, כלי הדם, והמערכת הנוירוהורמונלית ואלו מושפעים מגורמים גנטיים וסביבתיים. להשמנה, אורח חיים יושבני, ואכילה מופרזת של מלח, תפקיד מכריע ביצירת התהליכים המורכבים המביאים ליל"ד. **לכן שינוי אורחות חיים הוא קריטי בכל שלב, גם בשלבים מוקדמים, בהם לחץ הדם הינו מעט מעל הנורמה.** התרומה של עודף משקל, השמנה, תנגודת לאינסולין ותסמונת מטבולית להיווצרות יל"ד והחמרתו יתוארו בפרק אחר.

בחלק ניכר מחולי יל"ד יש הפרעה כליתית ראשונית המתבטאת בספיגת מלח מוגברת (sodium retention), או בכיווץ כלי דם בכליה וירידה בסינון הגלומרולרי. בהמשך, עם התפתחות יל"ד כרוני, מנגנוני פיצוי מורכבים מביאים את הליקויים הכליתיים חזרה לנורמה, וממסכים על הפתולוגיה הכליתית הראשונית, אשר הביאה ליל"ד (1).

יל"ד ראשוני הקשור לגיל מבוגר, הפרעה כליתית נסתרת, קשיות עורקים, השמנה, טרשת עורקים, צריכת מלח נתרן גבוהה, צריכה נמוכה של מלח אשלגן, ושתיית אלכוהול מופרזת, עשוי להתפתח עם הזמן ליל"ד שניוני, ביחוד עם התפתחות נזק כליתי בולט או הופעת היפראלדוסטרוניזם.

בקרת ל"ד בטווח הקצר:

המרכיבים הקובעים את לחץ הדם כפי שמבוטאים בחוק אוהם הינם: mean AP= CO X TPR (CO=תפוקת הלב, TPR=תנגודת פריפרית כללית, MAP=ל"ד עורקי ממוצע). תפוקת הלב נקבעת ע"י: CO=SV X HR (נפח פעימת לב * קצב הלב). נפח הפעימה נקבע לפי הקונטרקטיליות של שריר הלב וההחזר הורידי. בד"כ ההחזר הורידי ותפוקת הלב הם זהים, ונקבעים ע"י הפעילות המטבולית של הרקמות. לדוגמא כאשר, בזמן פעילות גופנית או פעילות יתר של בלוטת התריס, עולה הפעילות המטבולית של רקמת השריר, יותר דם חוזר ללב, ובהתאמה תפוקת הלב עולה.

למערכת העצבים הסימפטטית (SNS) ולברורצפטורים, תפקיד עיקרי בבקרה לטווח קצר על ל"ד. עצבוב כלי הדם והלב מאפשר שינוי ל"ד תוך שניות ע"י השפעה מכווצת או מרחיבה על כלי הדם או הלב וכן השפעה על קצב הלב.

קיימת גם אוטורגולציה מקומית של זרימת הדם לרקמה בטווח רחב של לחצי דם בהתאם לצרכיה. למשל, ל"ד גבוה ומתיחת דופן כלי הדם מפעילה וזוקונטריקציה מיוגנית. גם זרימת דם מוגברת מעל צורכי הרקמה גורמת למנגנונים וזוקונסטריקטוריים רקמתיים להשתפעל (2).

מסיבה זו אפילו במצבים שבהם נפח הדם והמלח בגוף עולים, כמו היפראלדוסטרוניזם או העמסת מלח לנבדקים עם הפרעה בתפקוד כלייתי, לאחר שינוי זמני שנמשך מספר ימים, נמצא שתפוקת הלב נותרה די קבועה. וזאת תודות לאוטורגולציה של זרימת הדם ע"י הרקמות (3, 4).

בקרת ל"ד בטווח הארוך:

הפעלה חוזרת של הוזוקונסטריקציה הרקמתית המקומית שתוארה לעיל (בעקבות עודף נפח ומלח בגוף) מביאה לשינויים מבניים בכלי הדם, כמו עיבוי דפנות כלי הדם וירידה במספר הקפילרות - rarefaction. כך מתאפשרת זרימת דם תקינה לרקמות למרות עלייה בלחץ הפרפוזיה.

בעוד שוויסות ל"ד בטווח הקצר פועל בייחוד ע"י שינוי תפקוד הלב וטונוס כלי הדם, הוויסות לטווח רחוק קשור קשר הדוק בשיווי המשקל הפנימי של מלח ומים ומכאן של נפח הדם, ולכליה תפקיד ראשי בכך.

רגישות למלח ועמידות למלח

Renal pressure natriuresis - הינו תהליך בו עלית נפח דם משנית להגדלה בצריכת מלח, גורמת לעלית ל"ד ועליה זו מאפשרת הפרשת עודף המלח והמים. תהליך זה הכרחי לשמירת מאזן הנתרן והמים בנוכחות שינויים בצריכת המלח.

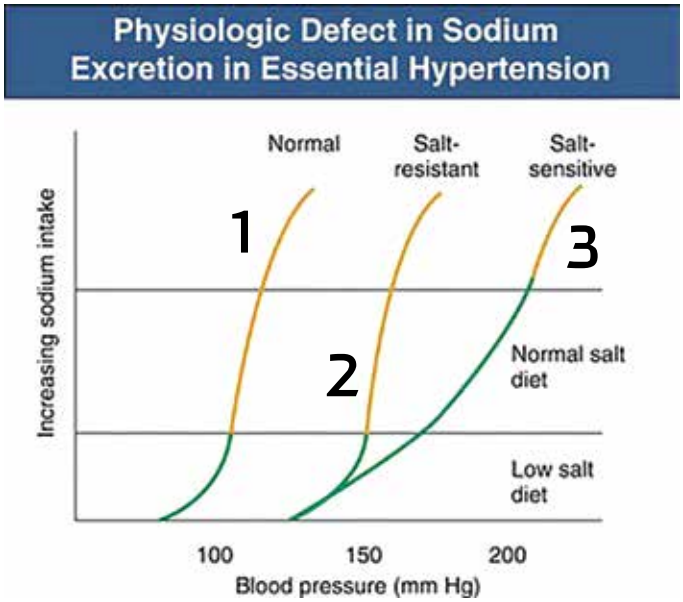
למען הדיוק, אנו יודעים כיום על מאגרי מלח בעור וברקמות נוספות, שאינם שותפים במשוואה "מלח= נפח" (5), ונכון גם שלעיתים באופן זמני ישנן סטיות מהמשוואה "צריכת מלח= הפרשת מלח", אבל בסופו של דבר הכלל נכון, והוא מונע מאיתנו צבירת נוזלים מופרזת ובצקות או שוק היפוולמי–בעיקרון המלח שאנו צורכים בממוצע שווה למלח שאנו מפרישים בממוצע.

בנבדקים בריאים, כלומר אנשים שהכליה והמערכות הנוירוהורמונליות מתפקדות היטב, עלייה בצריכת המלח גוררת שינוי מינמלי בל"ד עם עקומה תלולה אופיינית: כלומר שינוי גדול בצריכת מלח גורר שינוי מינמלי בלחץ הדם (תרשים 1, עקומה 1). הם לא נזקקים לעליית לחץ הדם ול-pressure natriuresis מופרז כדי להפריש את המלח. גם הם יכולים

כמובן לפתח יל"ד (כזכור עלייה כרונית בצריכת מלח מביאה לשינוים מבניים בכלי הדם), ואזי לחץ הדם קרוי Salt Resistant Hypertension. קיומו של יל"ד כרוני מסוג זה מחייב הזזה של עקומת הpressure natriuresis ימינה, ללא שינוי בצורת העקומה, שכן, אם לא כך, בנוכחות ל"ד גבוה מהרגיל היינו רואים הפרשת יותר מלח ומים שהיו מביאים לירידה בתפוקת הלב ובלחץ הדם (תרשים 1 - עקומה 2).

באנשים שהם "salt sensitive" שבהם יש פגיעה כלשהיא בתפקוד כליתי או או בבקרה נוירוהורמונלית (אקטיבציה פתולוגית של מערכות אנטינטריורטיות כמו RAAS (מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון) או SNS, מערכת העצבים הסימפטטית), יש צורך להעלות את לחץ הדם כדי להשיג את המטרה הנשגבת של הפרשת כלל המלח - מצב שמצריך לחצי דם גבוהים יותר בכדי לשמור על מאזן הנתרן. שיפוע העקומה של הפרשת מלח לפי לחץ הדם יהיה מתון יותר, בנוסף להסטה ימינה (תרשים מס' 1 - עקומה מס' 3).

תרשים מס' 1:



מצבים המאופיינים בעליה ברגישות למלח: פגיעה כליתית משנית לסכרת, יל"ד ומגוון מחלות כליה אחרות, מוטציות הגורמות לספיגת מלח טובולרית מוגברת, הזדקנות, גזע שחור. הפגיעות הכלייתיות מתחלקות למספר סוגים: 1. אובדן מסת נפרונים מתפקדים. 2. פגיעה לא הומוגנית בתנגודת פרהגלומרולרית. 3. חוסר יכולת לווסת את מערכת ה-RAAS 4. מוטציות שגורמות באופן ישיר להגברת ספיגת מלח בייחוד בנפרון הדיסטלי (3).

במילים אחרות כל מי שעבר כריתה של חלק מהכליה, אוטם של חלק מהכליה, דלקת טובולואינטרסטיציאלית, הסננת הכליה בתאי דלקת, IgA nephropathy, הידרונפרוזיס, כל אי ספיקת כליות כרונית - קשורות ל-salt sensitivity, והרגישות למלח מחמירה ככל שהסינון הגלומרולרי יורד.

למרות הגיוון במצבים המביאים ל"רגישות למלח", כולם מאופיינים ב"ויתור" על לחץ הדם התקין (כלומר עליית לחץ הדם) תמורת היכולת להפריש את כלל המלח שאכלנו. מכיון שכלל המנגנונים שאמורים להיפטר ממלח לא עובדים, לא נותר אלא להשתמש במנגנון הבסיסי של עליית הלחץ הסיסטמי, עליית הלחץ בעורקי הכליה–ומשנית לה הגברה בהפרשת מים ומלח.

הבנת מנגנונים אילו חיונית להבנת הצורך בטיפול מושכל במשתנים, במינונים מתאימים, ובפיזור מתאים על פני היממה, כדי להסיט את הנטייה לאצירת נתרן לכיוון השני- טיפול במשתנים הינו הכרחי במצבי יל"ד עמיד.

מערכת הרנין אנגיוטנסין אלדוסטרון - הפעילות החשובה ביותר של מערכת קריטית זו על הפרשת מלח וויסות של יל"ד כרוני היא ע"י אנגיוטנסין II ואלדוסטרון המגבירים ספיגה של מלח.

כאשר מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון עובדת ללא דופי, ניתן לשמור על מאזן נתרן בטווחים מאד גדולים של נתרן בדיאטה, ללא שינויים גדולים בלחץ הדם.

הבעיה מתעוררת כאשר יש פעילות מוגברת של ה-RAAS, ואז נטייה מוגברת לאצור נתרן, נטייה שלא מצליחים לדכא גם כשהמלח/נפח גבוהים (6).

באופן פרדוקסלי גם דיכוי מלא קבוע של הרנין (Liddle syndrome, apparent mineralocorticoid excess, Gordon Syndrome, GRA, congenital adrenal hyperplasia, activating MR mutation exacerbated by pregnancy, familial hyperaldosteronism) קשור עם salt sensitive HTN. יש כאן אצירת מלח, דיכוי של הרנין, וחוסר יכולת לדכא אותו עוד יותר במידה וצריכת המלח עולה (6, 7).

מתן מעכבי ARB, ACE או מעכבי אלדוסטרון, מנטרלים את מערכת ה-RAAS - רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון, ואף שתרופות אילו מורידות ל"ד, לחץ הדם הנותר הינו "רגיש למלח". על כן הטיפול יהיה יעיל יותר בנוכחות דיאטה דלת מלח.

אנגיוטנסין II - בנוסף לפעילות מכווצת כלי הדם החזקה, ביחוד כשנפח כלי הדם האפקטיבי נמוך, פעולה אשר עוזרת לשמירת לחץ הדם, יש לו תפקיד עיקרי בוויסות כרוני של ל"ד על ידי האפקט של אצירת מלח ומים ע"י הכליה. שפעול RAAS בזמן צריכת מלח נמוכה ודיכויה בזמן צריכה מוגברת, מאפשר שינויים מינמליים בלבד בלחץ הדם למרות טווח רחב של צריכת נתרן.

הוא פועל במספר דרכים לספיגת המלח:

1. הגברת ספיגת המלח בכליה באופן ישיר. אנגיוטנסין וו גורם ישירות לספיגה מחדש של נתרן על ידי פעולתו על הממברנה הלומינלית והבזולתרלית. בטובולי הפרוקוסימלי הוא מגביר ספיגה מחדש של נתרן על ידי הגברת פעילות הexchanger Na+/H+ וה Na/K+ ATPase. בloop of henle הוא מגביר פעילות הNa+/K+/Cl-transporter. ישנה השפעה דומה גם על הטובולי הדיסטלי והצינורית המאספת.
2. הגברת הפרשת אלדוסטרון מהאדרנל.
3. כווץ הארתריולה האיפרנטית - efferent - מביאה להקטנת הלחץ ההידרוסטטי הפריטובולרי ומאידך- להגברת הfiltration fraction והלחץ הקולואידי-אוסמוטי הפריטובולרי. כך מוגברת הספיגה מהטובולי לתוך הקפילרה הפריטובולרית של מלח ומים.

פעולות אלו מתווכות ע"י הרצפטור AT1. פעולותיו של AT2 הן הפוכות- נתריורזיס, וזודילטציה וגם עיכוב פרוליפרצית תאים. קיימים תימוכין לכך שאקטיבציה של הרצפטור AT1 בכליה ע"י אנגיוטנסין II היא ההכרחית לשימור יל"ד כרוני וגרימת היפרטרופיה ולא ההשפעות אנגיוטנסין החוץ-כליתיות (דרך רצפטורים בכלי הדם ואתרים אחרים) (8).

לאנגיוטנסין II מיוחסת פגיעה באיברי מטרה, שהינה דרך פעולה ישירה על הרקמה, בנוסף לפגיעה ההמודינמית הידועה. אולם, מניסויים IN VIVO עולה שפגיעה ישירה זו אינה מתרחשת בהיעדר יל"ד.

אלדוסטרון - מופרש מקורטקס האדרנל בתגובה לעלית ריכוז אנגיוטנסין II ואשלגן. קישורו לרצפטורים המינרלוקורטיקואידיים (MR) ב-principal cells בטובלי הדיסטלי, מביא לייצור והכנסה של משאבות Na+/K+-ATPase בממברנה הבזולתרלית ושל תעלות נתרן רגישות לאמילוריד בממברנה הלומינלית ומביא לספיגת נתרן והפרשת אשלגן מוגברת. בנוסף לפעולות גנומיות אלו קיימים גם מנגנונים לא גנומיים שקורים תוך דקות, אשר עדיין לא ברורים (9).

אלדוסטרון עודף כאמור קשור עם אצירת מלח, ו"צורך" בעליית ל"ד כדי לאפשר pressure natriuresis, כלומר היוצרות יל"ד רגיש למלח. גם בנוכחות רמות גבוהות מאוד של אלדוסטרון, לחץ הדם יכול להיות תקין, אם נשמרת צריכת מלח נמוכה. כנראה שגם הפגיעה באיברי המטרה המזוהה עם רמות אלדוסטרון גבוהות דורשת צריכת מלח "נורמלית" או גבוהה.

חוסר היכולת לדכא הפרשת אלדוסטרון בעת שצריכת המלח גבוהה - או היפראלדוסטרוניזם- כנראה שכיח יותר משחשבנו, ועל כן טיפול בחוסמי אלדוסטרון הינו טיפול הבחירה ביל"ד עמיד אמיתי, בחולה המטופל כבר ב-3-4 תרופות, כולל משתנים, במינונים מרביים.

חולים רבים המגיבים לחסימת Mineralocorticoid Receptor או לאמילוריד הם בעלי עודף משקל או השמנה. השמנה מפעילה את הרצפטור למינרלוקורטיקואידים ואת ה-ENaC ללא קשר לאלדוסטרון.

מערכת העצבים הסימפטטית - SNS

ל-SNS תפקיד חשוב בוויסות ל"ד: לטווח קרוב, דרך השפעה על כיווץ כלי דם והשפעה כרונוטרופית ויונוטרופית על הלב. לטווח רחוק, דרך המערכת הסימפטטית הכליתית, לה תפקיד חשוב בוויסות של ל"ד ובפתוגנזה של יל"ד. אקטיבציה עודפת של ה-SNS הכלייתי גורמת להפרשת רנין מוגברת, ספיגת מלח ו-pressure natriuresis לקוי.

מערכת העצבים הסימפטטית של הכליה היא החוליה המקשרת בין "המערכת האוטונומית" והשפעתה על לחץ הדם ובין "בקרה על המלח והנפח" בגוף.

ידוע שאקטיבציה סימפטטית כליתית קיימת במצבים רבים ביניהם:

- **ביל"ד באנשים שמנים** בייחוד עם השמנה ויסצרלית.

- baroreceptors dysfunction - תפקידם של ברורצפטורים בוויסות ל"ד לטווח ארוך, או ביל"ד כרוני לא ברור, בשונה מתפקידם המוכח בוויסות לטווח קצר. ייתכן שביל"ד כרוני יש resetting שלהם לערכי ל"ד גבוהים יותר, מה שמוריד מחשיבותם. מאידך יש תימוכין רבים שליקוי בברורצפטורים גורם לשונות גדולה יותר בלחצי הדם. שונות זו, כשלעצמה גורמת לפגיעה באיברי מטרה (כליה, לב, כלי דם).

Baroreflex Activation Therapy וכן הפחתת לחץ הדם ע"י דנרבציה של עורקי הכליה הינן אפשרויות טיפול פולשניות ביל"ד עמיד והן בעלות היגיון פיזיולוגי. נכון לעת הזו לא הוכחה עליונות שלהם על פני טיפול תרופתי מיטבי. גם הצירוף שלהם לטיפול תרופתי מיטבי, אף שמוריד את ערכי לחץ הדם, בעיקר במרפאה - יעילותו לטווח הארוך טרם הוכחה.

ביבליוגרפיה

1. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease, by Drs. George L. Bakris and Matthew Sorrentino. third adition.2018. section II, chapter V.
2. Carlstrom M., Wilcox C.S., and Arendshorst W.J.: Renal autoregulation in health and disease. Physiol Rev 2015; 95: pp. 405-511
3. Hall J.E.: Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. Circulation 2016; 133: pp. 894-906
4. Cowley A.W.: The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. Am J Med 1980; 68: pp. 906-916
5. Linz P., Santoro D., Renz W., et al: Skin sodium measured with. NMR Biomed 2015; 28: pp. 54-62
6. Hall J.E., Guyton A.C., Smith M.J., et al: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am J Physiol 1980; 239: pp. F271-F280
7. Rossier B.C., Staub O., and Hummler E.: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 2013; 587: pp. 1929-1941
8. Crowley S.D., Gurley S.B., Herrera M.J., et al: Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: pp. 17985-17990
9. Funder J.W.: The nongenomic actions of aldosterone. Endocr Rev 2005; 26: pp. 313-321

פרק 8

מעקב אחר חולה עם יתר לחץ דם מטופל

פרופ' יהונתן שרעבי

ד"ר מיכל שני

- יש לראות במפגש רפואי חלון הזדמנויות להשפיע על אורח חייו של המטופל, כולל הפסקת עישון, תזונה נכונה, צריכת אלכוהול וקפאין מבוקרת ופעילות גופנית אירובית סדירה ורציפה.
- יש לנצל את המפגש הרפואי על מנת לעקוב אחר נטילה מלאה ורציפה של הטיפול התרופתי, כפי שהומלץ, ולהבין את הסיבות המונעות מהמטופל היענות מלאה לתכנית הטיפול.
- בכל מפגש רפואי יש למדוד את לחץ דמו של המטופל. מומלץ שבדיקה זו תבוצע ע"י אחות או גורם רפואי מוסמך אחר. יש למדוד פעמיים ולהתיחס למדידה השנייה. כמו כן יש לעקוב אחר משקלו של המטופל.
- יש לעודד את המטופל לבצע מדידות ל"ד ביתיות מאחר והערכים המתקבלים במדידה ביתית מהימנים יותר בניבוי תחלואה קרדיווסקולארית. בנוסף, פעולה זו גורמת למטופל תחושת אחריות לבריאותו ושותפות בתכנית הטיפול בו, המגבירות את היענות המטופל לתכנית הטיפול המוצעת לו. מומלץ לבנות תכנית מדידה עצמית מותאמת אישית לצורך מעקב, כאשר מדידות עיתיות בין פעם בשבוע עד פעם בחודש מאפשרות הערכת מידת האיזון לאורך זמן. יש להדגיש בפני המטופל שמידת האיזון נקבעת על פי מגמה לאורך זמן וממוצע של מספר מדידות ולא על סמך תוצאה של מדידה בודדת.

מעקב לאחר התחלת/שינוי תכנית הטיפול (טווח קצר)

סמוך לשינוי תרופתי, יש לזמן את המטופל בחלוף כ-4 שבועות, על מנת להעריך את המדדים הבאים:

- השפעת הטיפול התרופתי על תחושתו והרגשתו הכללית
- מידת הירידה בערכי לחץ הדם
- ניטור תופעות לוואי
- מדידת ל"ד בשכיבה ובעמידה (לאיתור אורתוסטטיזם)
- ביצוע בדיקות מעבדה ממוקדות בהתאם לשינוי בטיפול התרופתי, ולפי קבוצות התרופות שהומלץ עליהן

מעקב לאחר השגת יעד ל"ד (טווח בינוני-ארוך)

לאחר קביעת האבחנה של יל"ד וקביעת טיפול מומלץ לזמן את המטופל למעקב לאחר כ-3 חודשים. תכני הביקור זהים לאילו שפורטו.

יש להתאים אישית לכל מטופל את המעקב הנדרש ממנו על פי מידת איזון הל"ד, מידת ההיענות לטיפול, מחלות רקע נוספות.

- מומלץ לבצע אחת ל-6 חודשים הערכה של גורמי הסיכון הקרדיווסקולאריים, בעיקר בחולי סכרת וחולים עם עודף שומני הדם, ולפי הצורך לשאוף להגיע לאיזון מיטבי של גורמי סיכון אלו.
- בחולים עם תחלואה נלווית הכוללת סכרת, מחלת לב איסכמית פעילה, אירוע מוחי שאירע לאחרונה ואי-ספיקת כליות מתקדמת יש לבצע מעקב חודשי. תכיפות ביקורי המעקב בשלב הראשון של האיזון תלויה בגורמי הסיכון, במחלות הנלוות, בפגיעה באברי מטרה ובערכי ל"ד. כמו כן יש להתחשב בסיכונים אפשריים העלולים לנבוע מהטיפול התרופתי שנקבע (לדוגמא, עליה ברמת האשלגן ו/או הקריאטינין לאחר הנחיה לטיפול בחסמי ACE).
- לאחר השגת איזון טוב של ל"ד יש לבצע מעקב אחת ל-3-6 חודשים.
- יש לבצע בדיקות שיגרה פעם בשנה הכוללות ספירת דם, אוראה, קריאטינין, חומצה אורית, גלוקוז, נתרן, אשלגן, סידן, פרופיל שומנים, שתן לכללית, שתן למיקרואלבומין, TSH, המוגלובין מסוכרר ואק"ג.
- מעקב ע"י מדידות ביתיות בתדירות שלא תעלה על האמור לעיל (!) מומלץ לכל החולים. בדיקה עצמית פעם בחודש רצויה למי של"ד שלו מאוזן.
- מעקב באמצעות ניטור ל"ד 24 שעות מומלץ בחשד ליל"ד ממוסך (masked hypertension), בחולים המתארים תופעות היפוטנסיביות תחת טיפול תרופתי ובחולים העמידים לטיפול תרופתי.

תכנית מעקב שנתית לחולה עם יל"ד מאוזן												
בדיקה / חודש	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
מדידת ל"ד ביתית או ע"י אחות מרפאה	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ביקור אצל רופא	X					X						X
בדיקות דם: ספירת דם, סוכר, פרופיל שומנים, אוראה, קריאטינין, חומצה אורית, אלקטרוליטים, סידן, זרחן, TSH											X	
דגימת שתן ליחס אלבומין: קריאטינין											X	

היענות לטיפול

היענות חלקית עד חוסר היענות מלא לשינוי אורח חיים ולטיפול תרופתי, בקרב חולי יל"ד, היא אחת הסיבות השכיחות והמורכבות לקושי באיזון ל"ד. יש לנסות ולזהות קשיים אצל המטופל בהיענות לטיפול, כגון מצב קוגניטיבי, הבנה לא מלאה של תכנית הטיפול, קושי כלכלי ברכישת התרופות, צורך בתמיכה משפחתית או סביבתית או תופעות לוואי לא מדווחות. במקביל יש לחפש כשל בהדרכת המטופל מצד הרופא כמו מפגשים קצרים, תכנית טיפול מורכבת. יש לחפש רמזים להיענות נמוכה כמו מעקב אחר ניפוק התרופות, ממצאים בבדיקות המחשידים לאי נטילת התרופה (כמו דופק מהיר במטופל הנוטל חוסמי בטא) ולעיתים מומלץ לבדוק רמות תרופות בשתן.

ההתמודדות עם חוסר היענות צריכה להיות מותאמת למטופל, לפרופיל הסוציו-אקונומי שלו, ולסיבות הפרטניות שהביאו את המטופל לבחור שלא ליטול את התרופות או לא להתמיד באורח חיים בריא.

פרק 9

אפידמיולוגיה של יתר לחץ דם

פרופ' אורי גולדבורט

ד"ר אליעזר גולן

מעידן "טרום אפידמיולוגי" ועד למחקרים הראשונים

לפני מאה שנה, כאשר תוחלת החיים במדינות המפותחות הייתה נמוכה בהרבה מאלו של המתפתחות היום, היה "ברור" לכאורה, לאנשי רפואה בכירים, כי ל"ד אמור לעלות עם הגיל כעין הגנה המלווה את ההזדקנות. היו שהרחיקו לכת ותיארו את שינויי ל"ד כהכרח מיכני בהתאמה ל"מצב הצנרת" ובראשם מגדולי הרפואה, ווליאם אוסלר, כבר ב-1912. עם זאת כבר באותה תקופה הביא עניינן של חברות ביטוח ושל "החברה האקטוארית של אמריקה" למספר עדויות לקיום קשר בין ל"ד ותחלואה (2). בכל זאת, כאשר נשקל טיפול בל"ד ההולך ועולה של נשיא ארצות הברית פרנקלין ד.רוזוולט, נראה, כי הושם דגש על "ייצוב לחץ הדם" וגישה זו אף גובתה באמירה, על פיה ממילא לא ברור של"ד המעפיל לרמות גבוהות אינו תולדה אוטומטית של הגיל וכי אין, למעשה, אמצעי לשנות זאת. רוזוולט, תחת תעוקת חזה ואי ספיקה, נפטר משבץ המוח בגיל 62 ערב הניצחון של בעלות הברית באירופה.

רק בחלוף מלחמת העולם השנייה יצא לדרך המחקר הראשון שאסף בצורה מלאה מדידות ל"ד וגם את שיעורי התחלואה השונים בעקבותיהם - מחקר פריימינגהם הנודע בארצות הברית (3) בהשתתפות גברים ונשים בני 45 עד 62 שנים. בהסתמך על מה שהוגדר אז כל"ד גבוה - מעל 160 מ"מ סיסטולי או 95 דיאסטולי, כחמישית הנבדקים בפריימינגהם הוגדרו כלוקים ביל"ד. כעבור עשור ומעלה בוצע בישראל מחקר בקרב 10,059 גברים, עובדי עיריות או מדינה, בני 40 ומעלה. הנבדקים עברו שלוש מדידות חוזרות בשנים 68-1963, ו-61% הראו לפחות באחת הבדיקות ל"ד גבוה מ-160 ממ"כ סיסטולי או 90 דיאסטולי. בבדיקה האחרונה בשנת 1968, רק 381 איש (4%), דיווחו על טיפול להורדת ל"ד. מצד שני, שיעור התחלואה במחלת לב כלילית (מל"כ) מתוקנן לגיל במהלך אותן שנים עלה בצורה משמעותית ככל שערכי ל"ד היו יותר גבוהים (1).

במעקב ארוך יותר של 23 שנים באותה קבוצה נמצא כי ל"ד גבוה קשור לעלייה בתמותה ורק סוכרת בפתח המחקר קשורה בסיכון יותר גבוה מיל"ד לתמותה (4). המחקר הישראלי שימש אחד ממרכיבי האנליזה המקיפה, שביצעה קבוצת (prospective Studies Collaboration PSC) באוקספורד על סמך תוצאות שנאספו בקרב מיליון נבדקים ב-61 קוהורטים בין השנים 1950 ו-1990 (5). מספרם הגדול של הנבדקים ופרק הזמן הארוך אפשרו אומדן סיכונים עד קבוצת הגיל 89-80 שנים ועד בכלל. האנליזה כללה תיקנון עבור "מיהול רגרסיה" והראתה סיכון בסדר גודל דומה הכרוך עם הפרש של 20 מ"מ בלחץ הדם הסיסטולי. איחוד זה של תוצאות מחקרי מעקב רבים ביסס את התצפית, על פיה הסיכון היחסי הקשור עם ל"ד גבוה פוחת בהדרגה עם הגיל. לעומת זאת, הסיכון האבסולוטי ממשיך לעלות, שכן שיעורי התמותה, מכל הסיבות וממל"כ בפרט, עולים בגילאי 60 ומעלה באופן אקספוננציאלי. החוקרים בדקו גם את הקשר עם תמותה משבץ המוח והראו קשר חזק לפחות באותה מידה. ממצאים דומים הודגמו גם לגבי שני תוצאים נוספים: אי ספיקת לב ומפרצת אבי העורקים. כל אלו תוצאות איחוד מקיף של מעקבים פרוספקטיביים, אך לא היה די בהן לבסס עד אלו ערכי מטרה תתבטא הורדת לחץ הדם בסיכון מופחת.

לאורך עשרות שנים נחשב כמובן מאליו, של"ד דיאסטולי קובע את הסיכון יותר מאשר הסיסטולי ואם יש הצדקה לנקוט צעדי מניעה באמצעות שינוי ל"ד הרי יש להתרכז בהפחתת ל"ד דיאסטולי ואכן כך תוכנן הניסוי הקליני המבוקר הראשון בנושא, ה-Veteran Administration Study (VA). במחקר ה-VA כלל השלב הראשון הקצאה מקרית של אנשים עם ל"ד דיאסטולי של 105 עד 114 ממ"כ להורדת ל"ד. בשלב שני צרפו גם אנשים עם ל"ד דיאסטולי 90 ממ"כ ומעלה כמשתתפי מטרה. הערכים מאותם הימים משקפים את העולם, הנראה היום מוזר לרובנו, של נושא יל"ד ברפואה דאז. בשנת 1970 פרסמו חוקרי ה-VA, כי הורדת ל"ד דיאסטולי הקטינה משמעותית היארעות שבץ, אי ספיקת לב ותמותה כללית.

בעקבות מחקר ה-VA הוקם ה-National High Blood Pressure Education Program

כאשר התבררו תוצאות מחקר ה-VA, החליט משרד הבריאות והרווחה בשנת 1972 להקים תוכנית לאומית לחינוך אנשי המקצוע וההמונים בנושא זה. כתוצאה מדיווח של ארבע "קבוצות משימה" הוקמה תוכנית בעלת 9 סעיפים עיקריים (האחרון שבהם: הערכה הנשענת על סקרים לאומים, רישום סטטיסטיקה ארצי, רישום ביקורי נבדקים ו"שימוש במדדים זמינים אחרים)". ב-1 בספטמבר 1973 יצא לאור דו"ח בשם Executive study of the task force reports to the hypertension information and education advisory committee, כמסמך של משרד הבריאות והרווחה בארה"ב, בראשות תיאודור קופר מנהל ה-NIH. הדו"ח קבע כי 23 מיליון אמריקאים המהווים 15 אחוז מהאוכלוסייה הבוגרת סובלים מיל"ד, מתוכם מחצית אינם ערים לעובדה זאת, מבין הערים לכך מחצית

אינם מקבלים טיפול ומבין המטופלים מחצית אינם מגיעים לערכים נדרשים. אומדן זה הפך לאורך שנים לסיסמת המערכה נגד יל"ד, גם כאשר המציאות החלה להשתפר. כך הוקמה הוועדה שנודעה לאורך ימים בשם Joint National Committee on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC). הדו"ח הראשון של קבוצה זו בשנת 1977 (6), כמוהו כשניים שפורסמו אחריו ב-1980 ו-1984 נשענו בהגדרת מטרה טיפולית של ל"ד על ל"ד דיאסטולי בלבד. מכאן עברה התוכנית גלגולים שונים. צעד מכריע ננקט בדו"ח השביעי (7), אשר הציב ל"ד דיאסטולי/סיסטולי של 140/90 ממ"כ כגבול ל"ד תקין (לחולי סוכרת ולחולים במחלת כליות כרונית אף 130/80). הדו"ח העניק לראשונה את התואר "קדם-ל"ד" לערכים של 80-89 דיאסטולי ו-120-139 סיסטולי. השנים הרבות עד לעדכון "דו"ח 7" לגרסה 8 עברו תוך דיונים רבים, מחלוקות קיצוניות, הסרת האחריות של הנושא מ-NIH תוך העברתן לאגודת המקצועיות AHA ו-ACC (התאגדות הלב האמריקאית והקולג' האמריקאי לקרדיולוגיה). אבל גם גרסה זו, JNC8, שהמתנו לה זמן כה רב, התחלפה לא מכבר בדו"ח, המסיט כלפי מטה את הגדרת "יל"ד רמה 1" אל תוך מה שקודם כונה כקדם-יל"ד (130-139/80-89), תוך התנגדות של מספר גופים אף בארה"ב גופא. במקביל, בחרה השנה ה-ESC (החברה האירופאית לקרדיולוגיה) בדו"ח שלה להמשיך ולכנות אותה קבוצה של נבדקים בין 130-139 סיסטולי ו-80-89 ממ"כ דיאסטולי בשם "ל"ד נורמלי גבוה".

ארבעה מדדי ל"ד ומשמעותם בניבוי תמותה

המושג "ל"ד ממוצע" - Mean Arterial Pressure (MAP) המבטא ממוצע משוקלל של לחצי הדם לאורך מחזור קרדיאלי אחד, ניתן לקביעה מדוייקת רק במדידה. קירוב של ל"ד ממוצע נקבע על ידי הממוצע המשקלל שני שליש ל"ד דיאסטולי ושליש סיסטולי. בעבודתם של ויצמן וגולדבורט (8) השוו המחברים ערכי ל"ד סיסטולי, דיאסטולי, לחץ הפעימה ול"ד ממוצע בניבוי תמותה במהלך 23 שנות מעקב, עם דגש על פטירות משבץ. תמותה מכל הסיבות במהלך 23 שנים הייתה כמעט כפולה, בחמישון העליון של הנבדקים יחסית לחמישון התחתון, בכל אחד מ-4 המדדים האמורים.

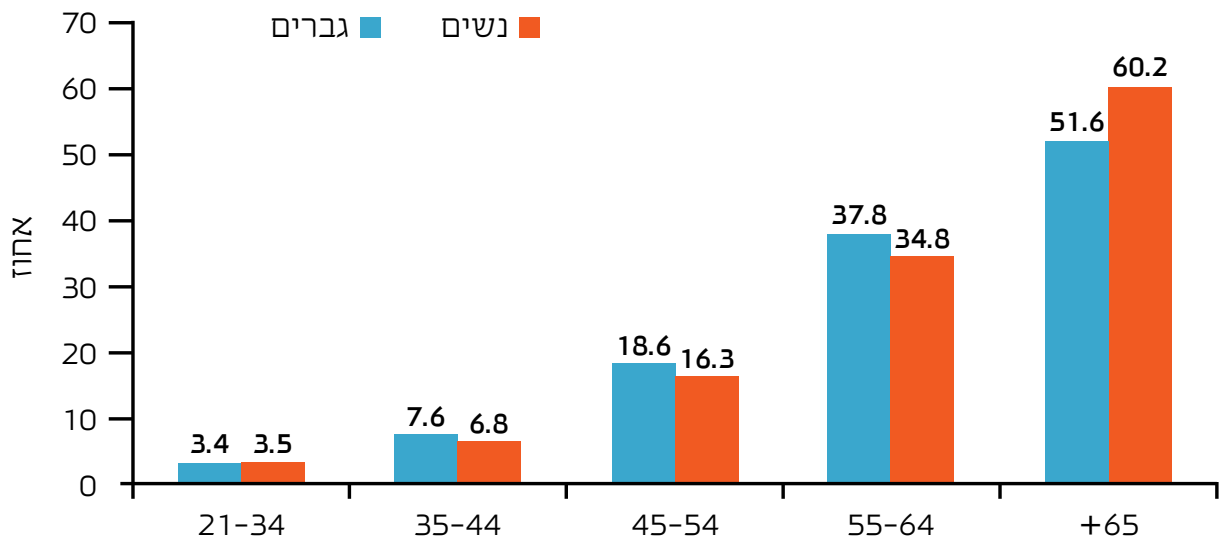
כל 4 המדדים הנזכרים נבאו פטירות משבץ כאשר אומדני יחס הסיכון (HR-Hazard ratio) הקשורים עם פער בן סטיית תקן אחת של המשתנה המנבא, נעים בין 1.59 ל-2.51.

יל"ד בישראל על-ידי דיווח בשאלונים- תוצאות סקרי בריאות תקופתיים

נתונים מקיפים ראשוניים על ל"ד בישראל מצויים בעיקר עבור שנות ה-60 ושנות ה-80.

נתונים של תקופתנו מסתכמים במענה על שאלות, העוסקות בעצם הכרת הנשאל בהימצאות יל"ד, בין אם נאמר לו על ידי רופא או בדרך אחרת. מן הסתם קשה לייחס דיוק או אחידות לתוצאות שנאספו בדרך זו, אך בכל זאת מן הראוי להביא נתונים כאלו ובמיוחד לשם השוואה בין גילאים, בין זכרים ונקבות ובין קבוצות אוכלוסייה. מחקר שנערך בארץ בשנים 2007-2010 (10) מספק את עיקר התוצאות הללו. איור 1 מביא השוואת שיעורים מדווחים על פי אבחנת רופא, של יל"ד בנשים ובגברים, בקבוצות הגיל 21-34, 35-44, 45-54, 55-64 ו-65 ומעלה.

איור מס' 1: INHIS-2 2007-2010 הימצאות יתר לחץ דם באוכלוסייה, לפי מין וגיל (באחוזים)

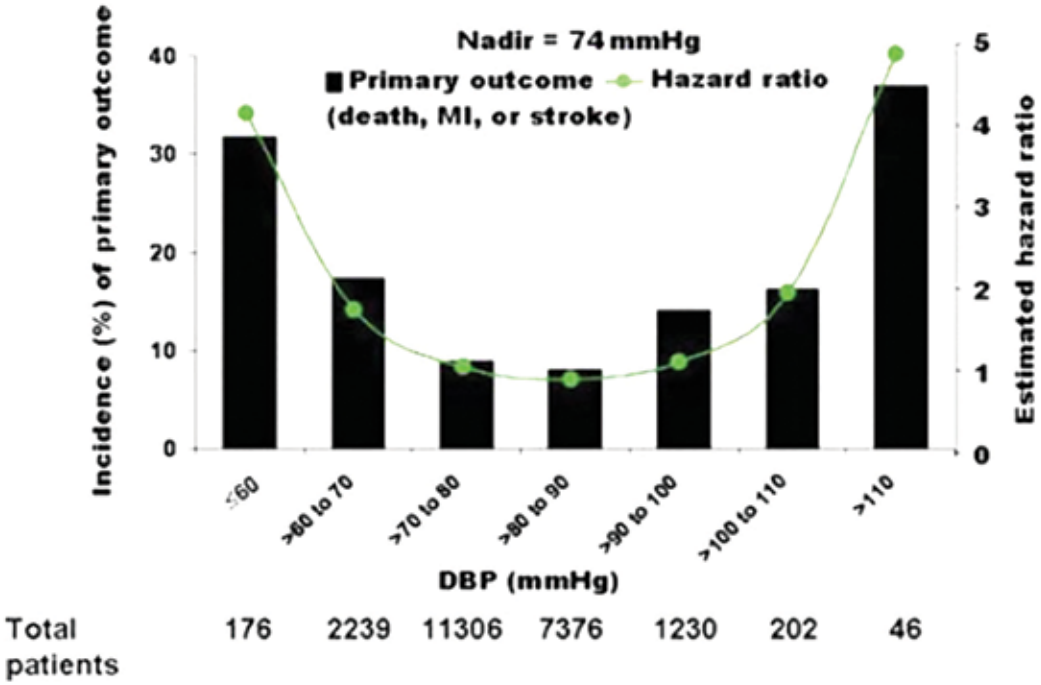


עקומת J - כן או לא?

ההתנגדות לטיפול ביל"ד צצה לפני שנים, כאשר החלו להצטבר דיווחים על עליית הסיכון למחלות לב ותמותה בעקבות הורדה אגרסיבית של ל"ד. הדיווח הראשון היה ע"י סטיוארט ב-1979 שמצא עליה פי 5 באירועי אוטם שריר הלב אצל חולים עם יל"ד חמור אשר אצלם ל"ד דיאסטולי הורד לפחות מ 90 ממ"כ. אך עד אשר קרוקשנאק וחב' העלו מחדש את הנושא ב-1987 הנושא נותר רדום (11). היחס בין הורדת ל"ד ותחלואה נקרא תאוריית העקומה בצורת J, שכן בציור סיכויי התמותה כנגד ערכי ל"ד העקומה נראית בצורת האות J.

כבר ב-2006 מצאו מסרלי וחב' בניתוח פוסט-הוק של מחקר ה-International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST), עליה פרוגרסיבית בסיכון לתמותה מכל סיבה שהיא ואירועי אוטם שריר הלב אך לא לאירועים מוחיים בהורדה מופרזת של ערכי ל"ד דיאסטולי (איור מס' 2). העליה בשיעור אוטם שריר הלב הוסברה על ידי תלות הזילוח לעורקים הכליליים בל"ד דיאסטולי (12).

איור מס' 2. תרשים הלקוח מעבודתו של מסרלי וחב' המראה את העלייה בתוצאים הקרדיווסקולריים בערכי ל"ד דיאסטולי גבוהים מ-90 ממ"כ, אך גם בערכים נמוכים מ-70 ממ"כ



ב-2010 פורסם ניתוח פוסט-הוק של מחקר ה-(TNT) The Treating to New Targets. הממצאים היו דומים: בחולים עם מחלת לב כלילית, ל"ד נמוך מ-120-110 ממ"כ סיסטולי ומ-70-60 ממ"כ דיאסטולי היה קשור לסיכון מוגבר לאירועים קרדיווסקולריים, למעט אירועים מוחיים. במסגרת ההסברים לתופעה הועלתה האפשרות שעקומת J היא ביטוי למחלת רקע, ול"ד נמוך אינו אלא סמן לכך (13). חשוב להדגיש שלניתוחים פוסט-הוק של מחקרים אקראיים מבוקרים מגבלות ברורות, כפי שמציין זנקטי בסקירת הספרות הרלבנטית לנושא (14).

ב-2014 פרסמו מנצ'ה וגרסי סקירה המאששת את התאוריה, בהתבסס על מספר פרסומים שהיו זמינים באותה תקופה (15). מנגד, סקירתם של ורדיצ'ה וחב' מבוססת על מספר פרסומים זמינים אז, שללה את קיום התופעה, למעט אצל חולים הסובלים ממל"כ שאצלם נצפו אוטם בשריר הלב ואירועים קרדיו-וסקולריים בכלל, כאשר מטרת הטיפול בהם הייתה ערכים דיאסטוליים נמוכים מ-70 ואף 80 ממ"כ (16).

ב-2016 הסיקו חוקרי CLARIFY שהתבססו על נתוני רשם של מעל 20,000 חולים עם מחלה כלילית יציבה המטופלים ביל"ד, של"ד סיסטולי נמוך מ-120 ממ"כ ול"ד דיאסטולי נמוך מ-70 ממ"כ קשורים כ"א בתוצאות קרדיווסקולריות בלתי רצויות, כולל תמותה. להערכתם ממצאיהם מעידים על קיום התופעה של עקומת ה-J. פרסום זה הותקף בטענה שהחולים הנכללים במחקר יתכן שסבלו גם מאי ספיקת לב, היכולה להביא בעקבותיה ירידה בל"ד ותמותה מוגברת, מצב המוכר כסיבתיות הפוכה (reverse causality) (17-18).

אוכלוסיית המבוגרים מאוד (מעל גיל 80) ראויה להתייחסות ספציפית בהקשר לתופעה של עקומת J. בתת-מחקר של INVEST נמצאה עקומת J בהקשר של תוצאות שליליות הן עם ל"ד סיסטולי והן עם ל"ד דיאסטולי (19). קבוצת חוקרים מצרפת וצ'כיה בחנה את הקשר בין ל"ד דיאסטולי ותמותה בקשישים עם מחלה קרדיווסקולרית ומצאה של"ד דיאסטולי נמוך או שווה ל-60 ממ"כ הוא מנבא תמותה אצל חולים אלו (20).

נותרה השאלה האם תופעת עקומת ה-J רלבנטית לטיפול היום-יומי ביל"ד: האם טיפול כרוני אינטנסיבי בתרופות פומיות ביל"ד עלול לעורר אירועים איסכמיים בחולים המטופלים במסגרת מרפאתית; לכך עדויות סוגסטיביות, אך אין הוכחה חד משמעית.

לסיכום:

1. לאורך עשרות שנים של עיסוק רפואי ביל"ד שלטה מחלוקת בין הגרסה, הרואה ביל"ד תופעה גרידא, לעומת אסכולה ש"דרשה" נזק אורגני כדי לטעון להימצאות מחלה.
2. לא הייתה הכרה בעצם התלות החריפה של תחלואה ותמותה בגובה ל"ד.
3. ל"ד דיאסטולי ו"ל"ד ממוצע" שלטו בכיפה עד 1970-1985. בפיגור גדול ולאחר התנגדות נחרצת, הוסכם כי ל"ד סיסטולי הוא המנבא העיקרי של תוצאים קליניים חמורים.
4. גבולות ההגדרה של יל"ד ומהם ערכי מטרה לטיפול לסוגיו -ויכוח שעדיין ניטש.
5. איתור כל החולים אינו מושלם. הנהגת טיפול מעשי - פחותה בהרבה מהדרוש ותלויה באופן קיצוני במצב סוציו-אקונומי אישי ולאומי.
6. גם כאשר יל"ד מצוי תחת טיפול - יש שונות גדולה בציות לטיפול וכתוצאה מכך בתחזית הבריאותית.
7. לאורך שנים, חסרו בישראל נתונים מדודים על ל"ד. תוצאות, המתקבלות כעת מסקר "מב"ת כללי", עשויות לשפר מצב זה.

ביבליוגרפיה

1. Goldbourt U, Medalie JH, Neufeld HN. Clinical myocardial infarction over a five-year period-III.A multivariate analysis of incidence, the Israel ischemic heart disease study. J Chronic Did. 1975;28:217-37.
2. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. Hypertension 2011;58:522-38.
3. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J Chronic Dis;1967:20:511-24.
4. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heat disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. Cardiology 1993;82:100-21.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360(9349):1903-13.
6. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: a cooperative study. JAMA 1977; 237:255–261.
7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure Education Program NIH Publication No. 04-5230 August 2004.
8. Weitzman D, Goldbourt U. The significance of various blood pressure indices for long-term stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in men: the Israeli Ischemic Heart Disease study. Stroke. 2006;37:358-63
9. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, Abbott R, Neaton J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335: 765-74
10. ICDC (Israel center for disease control). Israel National Health Interview Survey (INHIS-2), 2007-2010. Selected Findings, Publication 331, 2012.
11. KAPLAN NM, Clinical Hypertension, eds. Kaplan nm, Victor RG, Wolters Kluwer, 11th Ed. pp.172-74
12. Messerli FH, Mancia G et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med. 2006;144:884-93
13. Bangalore S, Messerli FH et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. Eur Heart J. 2010 ;31:2897-908
14. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J. 2010 ;31:2837-40.
15. Mancia G, Grassi G. Aggressive Blood Pressure Lowering Is Dangerous: The J-Curve. Pro Side of the Argument. Hypertension. 2014;63:29-36
16. Verdecchia P. et al. Aggressive Blood Pressure Lowering Is Dangerous: The J-Curve. Con Side of the Argument Hypertension. 2014;63:37-40
17. Vidal-Petiot E. et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016;388(10056):2142-2152

18. Doumas, M et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes: a closer look. Lancet 2017; 389:1295-6.

19. Denardo SJ, Gong Y, et al. Blood Pressure and Outcomes in Very Old Hypertensive Coronary Artery Disease Patients: An INVEST Substudy. Am J Med. 2010;123:719-26

20. Protogerou AD, Safar ME, et al. Diastolic Blood Pressure and Mortality in the Elderly With Cardiovascular Disease. Hypertension. 2007;50:172-180

21. Woodward M, Huxley R, Ueshima H, Fang X, Kim HC, Lam TH. The Asia pacific cohort studies collaboration: a decade of achievements. Glob Heart. 2012;7:343-51

22. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M,Sha AD et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. May 31, 2004 (open)

23. Rahimi K, Emdin C, MacMahonS. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. Circulation Research 2015:116:925-9

24. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, Li Wei, Mony P, Mohan V, Gupt Ra, Kumar R, ijayakumar K et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income middle-income, and low-income countries: an analysis analysis of the PURE study data. online October 21, 2015 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00469-9

פרק 10

הנחיות לטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים (≥65) ובמבוגרים מאד (≥80)

פרופ' יאיר יודפת

הקדמה

תוצאות של מחקרים קליניים הראו בצורה ברורה שטיפול תרופתי ביל"ד מוריד את התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית גם בחולי יל"ד בגיל 65 ומעלה. הנתונים היחידים הקיימים שמבוססים על מחקרים אקראיים ומבוקרים על חולים בגיל 80 ומעלה הם מחקרי HYVET ותת מחקר של SPRINT במבוגרים מאוד (1, 2). עם התקדמות הגיל יורד לחץ הדם הדיאסטולי בעוד שהסיסטולי עולה. במרביתם של חולי יל"ד בגילאים אלו קיים יל"ד סיסטולי בדיד ולכן אין עדיין כל הסכמה לגבי שלושת הנושאים המהותיים: 1. מהו סף לחץ הדם שבו יש להתחיל את הטיפול במבוגרים מאוד. 2. מהם יעדי הורדת לחץ הדם. 3. מהי הגישה לטיפול בחולי יל"ד שברירים.

בשתי ההנחיות שהתפרסמו לאחרונה הן האמריקאיות והן האירופיות נוסף ההדגש שיש לטפל בחולה המבוגר מאד (ועדת ההנחיות מעדיפה מונחים אילו על פני "קשיש", "ישיש" או "קשיש מאוד") על פי הגיל הביולוגי ולא פי הגיל הכרונולוגי. דגש זה מראה שהטיפול ביל"ד באוכלוסיה המבוגרת מאד מהווה אתגר לא פשוט, היות וקיימת בהם הטרוגניות גדולה שכוללת שברירים, מחלות נלוות, שימוש בתרופות רבות, הפרעה קוגניטיבית ושוני גדול בתוחלת החיים. שיעור לא קטן סובל מתת ל"ד תנוחתי (אורתוסטזיס) כתופעה בפני עצמה או כקשורה בהפרעה או במחלה נוירוגנית כמו פרקינסוניזם. תת ל"ד הנגרם מטיפול תרופתי נמרץ יכול להיות קשור בעילפון, בנפילות, בהפרעות באלקטרוליטים ובפגיעה בתפקודי כליות. מחקרים אקראיים ומבוקרים (3, 4) עם מעקב ממוצע של שנתיים או יותר כללו שיעור ניכר של חולי יל"ד מגיל 65 ומבוגרים מאד שסבלו משברירים קלה עד בינונית שהיו ניידים ויכלו להגיע למרפאה. בחולים אלו נמצא שהורדת לחץ הדם הורידה את התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית ולא העלתה את הסיכון לאורתוסטזיס או לנפילות.

במחקר HYVET ותת-המחקר בקשישים של SPRINT נכללו חולי יל"ד ניידים עם שברירים קלה. לעומת זאת חולי יל"ד שברירים שנמצאים במוסדות סיעודיים סובלים מנפילות לעתים קרובות, מהפרעה מתקדמת בקוגניציה ומחלות רבות ונמצאים בסיכון גדול לתופעות לוואי קשות מטיפול נמרץ יותר להורדת לחץ הדם. אין עדיין כל מחקר אקראי ומבוקר שעוסק בטיפול ביל"ד בחולים שברירים אלו. במחקר הפרוספקטיבי Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized very aged population (PARTAGE) שבו נכללו חולי יל"ד מגיל 80 ומעלה שחיים במוסדות סיעודיים נמצא של"ד גבוה לא היה קשור בצורה ברורה בסיכון גדול יותר לאירועים קרדיווסקולריים אבל שחלק מהחולים לא רק שסבלו תת ל"ד תנוחתי אלא גם מתת ל"ד כגורם לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית ללא כל תלות ברמת לחץ הדם בישיבה ומחלות נלוות (5). יתרה כך, במחקר פרוספקטיבי בעוקבה של חולי יל"ד עם דמנציה או הפרעה קלה בקוגניציה נמצא של"ד סיסטולי נמוך הן במדידה רגילה והן ב-ABPM היה קשור בהתקדמות של ההפרעה בקוגניציה באלו שטופלו תרופתית לעומת אלו שלא טופלו (6).

לצורך אבחנה של שברירים יש למצוא לפחות שלושה מתוך חמשת הביטויים הבאים:

- ירידה במשקל של מעל 5 ק"ג במשקל בשנה האחרונה. הכוונה לירידה לא מתוכננת.
- תשישות - התחושה שכל דבר שנעשה, הופך להיות מאמץ קשה. תחושת ה"אין כוח".
- איטיות - הכוונה לאיטיות בהליכה (הליכה של 5 מטר במשך של 6 או 7 שניות או יותר תלוית - גובה החולה).
- רמת פעילות נמוכה. חוסר יכולת לבצע מאמצים בדרגת קושי בינוני ומעלה - כדוגמת - ריצה, הליכה מהירה, שחייה, גינון, עבודות בית וכו'.
- חולשה - נמדדת בחוזק לחיצת היד שמחושבת בק"ג בהתאם ל-BMI.

ספי האבחנה ויעד הטיפול בהנחיות האמריקאיות והאירופיות האחרונות:

בשתי ההנחיות החדשות של החברות האמריקאיות והאירופיות יש לבסס את האבחנה של יל"ד גם במדידות מחוץ למרפאה בעיקר לאיבחון של יל"ד של החלוק הלבן ויל"ד ממוסך שהסיכון הקרדיווסקולרי שלו דומה או אף גבוה מיל"ד כרוני.

לפי הנחיות החברות הקרדיולוגיות, לחץ הדם ואח' האמריקאיות ממאי 2018 - סף אבחנה במרפאה שווה או מעל 130/80 ממ"כ ויעד הורדה מערך זה בקשישים מגיל 65 ומעלה שחיים בקהילה ואינם נמצאים במוסדות סיעודיים (7). בחולים מגיל 65 ומעלה עם מחלות נלוות ותוחלת חיים מוגבלת יש להפעיל שיקול קליני, העדפת המטופל וגישה מבוססת-צוות כדי להעריך את הסיכון/תועלת להחלטות בהקשר לנמרצות הורדת לחץ הדם ובחירת התרופה המתאימה.

הסף ויעד הורדת לחץ הדם במדידות בבית גם הוא 130/80 ממ"כ.

הסף ויעד הורדת לחץ הדם ב-ABPM שמותאם לל"ד במרפאה ובבית של 130/80 ממ"כ הוא 125/75 ממ"כ במשך 24 שעות, 130/80 ממ"כ ביום ו-110/65 בשינה.

יש לציין שאין כל מחקרים אקראיים ומבוקרים שניתן לבסס עליהן את ההנחיות לערכי ל"ד הן בבית והן ב-ABPM גם לכלל האוכלוסייה לא כל שכן לקשישים.

לפי ההנחיות האירופיות מיוני 2018 - סף האבחנה והיעד במרפאה בגיל 65 ומעלה הוא 140/90 ממ"כ ואלו בגיל 80 ומעלה 160/90 ממ"כ. לכל הקשישים יעד ההורדה הראשוני הוא מתחת ל-140/90 ממ"כ אבל ניתן להוריד באופן הדרגתי עד מתחת לל"ד סיסטולי של 130 ממ"כ (8). הסף והורדת לחץ הדם במדידות ביתיות הוא 135/85 ממ"כ.

ההנחיות הישראליות לטיפול ביל"ד במבוגרים (65-80) ובמבוגרים מאד (מעל 80)

עקרונות:

- מדידת ל"ד בשכיבה ובעמידה כדי לשלול את הסכנה לנפילות ושברים ולשקול את התועלת בטיפול להורדת ל"ד אל מול הסכנה בנפילות משניות לאורתוסטזיס (ירידה סיסטולית לפחות של 20 ממ"כ ודיאסטולית של לפחות של 10 ממ"כ אחרי 3-1 דקות במעבר משכיבה לעמידה).
- אישור אבחנת יל"ד לפי מדידות במרפאה ע"י מדידות מחוץ למרפאה (בית ו-ABPM) לאבחנת יל"ד של החלוק הלבן ויל"ד ממוסך.
- ספי ל"ד ויעדי הטיפול בקשישים - עם הדגשה על שקילת הגיל הביולוגי ולא על הגיל הכרונולוגי (כמו החשיבות של שבריריות, עצמאות, מחלות נלוות, שימוש בתרופות רבות, סבילות לתרופות, הפרעה קוגניטיבית ושוני גדול בתוחלת החיים).
- יש להפעיל שיקול קליני, העדפת המטופל וגישה מבוססת-צוות כדי להעריך את הסיכון/תועלת להחלטות בהקשר למידת הורדת לחץ הדם ובחירת התרופה המתאימה.
- אינטנסיביות הטיפול להורדת לחץ הדם תיקבע לפי מדד הסיכון הקרדיו-וסקולרי - קל, בינוני, גבוה (ASCVD או SCORE).
- יש לעודד מדידות ל"ד ביתיות במכשירים שעברו תיקוף עם הדרכה לשימוש בהם לאישור קיום יל"ד ולמעקב אחרי איזון לחץ הדם.
- אין למנוע או להפסיק טיפול על בסיס הגיל כל עוד הטיפול נסבל.

מהי הגדרת יל"ד ומתי להתחיל טיפול במבוגרים ובמבוגרים מאד?

- הגדרת יל"ד במרפאה והתחלת הטיפול בחולים בגיל 65 ועד 80 ובאלו מעל גיל 80 היא שווה או מעל 140/90 ממ"כ.
- הגדרת יל"ד והתחלת הטיפול במדידות בבית בגיל 65 ועד 80 ובאלו מעל גיל 80 הוא שווה או מעל 135/95 ממ"כ.
- הגדרת יל"ד, וכן הסף להתחלת הטיפול בניטור אמבולטורי בשני הגילאים- המבוגרים והמבוגר מאד - הוא שווה או מעל 130/80 ממ"כ במשך 24 שעות, שווה או מעל 135/85 ממ"כ בשעות היום ושווה או מעל 120/70 ממ"כ בשעות הלילה.

מהם יעדי הטיפול?

- יעד הורדת לחץ הדם במבוגרים (65-79) במרפאה הוא 130/80 ממ"כ (בדומה לצעירים ובוגרים מתחת לגיל 65). היעד במדידות בבית הוא מתחת ל-130/80 ממ"כ (טבלה מס' 1).
- יעד הורדת לחץ הדם במבוגרים מאד (גיל 80 ומעלה) במרפאה הוא מתחת ל-140/90 ממ"כ. היעד במדידות בבית הוא מתחת ל-135/85 ממ"כ. המלצה זו הינה בהלימה עם ההמלצות האירופאיות, בהן הוגדר טווח יעד עבור גיל זה - 130-139 ממ"כ (טבלה מס' 1).

טבלה מס' 1:

מתי להתחיל טיפול תרופתי ומה יעדי הטיפול	התחלת טיפול תרופתי (בממ"כ) Medical Treatment Threshold *	יעד הטיפול (בממ"כ) BP Target **	
	מדידה במרפאה Clinic Blood Pressure	מדידה במרפאה Clinic Blood Pressure #	מדידה בבית Home Blood Pressure #
בוגרים (18 עד 64 כולל) Adult	שווה או מעל 140/90	130/80	מתחת ל- 130/80
מבוגרים (65 עד 79) Elderly	שווה או מעל 140/90	130/80	מתחת ל- 130/80
מבוגרים מאד (גיל 80 ומעלה) Very Elderly ##	מעל 140/90	מתחת ל- 140/90	מתחת ל- 135/85

*התחלה מיידית או לאחר 3-6 חודשי ניסיון שינוי אורחות חיים (בתלות בסיכון הקרדיווסקולרי הכולל)

** המטרה הראשונית הינה הורדה של לחץ הדם בכלל החולים מתחת ל-140/90 במרפאה, פחות מ-135/85 בבית, ופחות מ-130/80 בניטור אמבולטורי למשך 24 שעות. יש לשאוף להגיע ליעד ראשוני זה תוך 3 חודשים מאישוש האבחנה.

במידת האפשר ותוך שימת לב לתופעות לוואי ולתת ל"ד תנוחתי.

תשומת לב לתת ל"ד תנוחתי ולשברירות (Frailty)

- תשומת לב מיוחדת בשני הגילאים לל"ד תנוחתי ולשברירות.
- יעדים אלו מיועדים לחולי סוכרת, מחלת כליות כרונית, CVD ושבץ מוחי/TIA.
- לא מומלץ להפסיק טיפול להורדת לחץ הדם על בסיס של גיל גם בגיל 80 ומעלה כל עוד הטיפול נסבל.
- הטיפול ביל"ד של החלוק הלבן ויל"ד ממוסך בהתאם להנחיות הכלליות באבחנות אלו.
- יש לזכור שכל הורדה בלחץ הדם מורידה את הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים (בעיקר שבץ מוחי ואי ספיקת לב) ואת התמותה, גם אם לחץ הדם שיושג בחלק מהחולים המבוגרים מאד יהיה גבוה מערך היעד.

ביבליוגרפיה

1. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358: 1887-98.
2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315: 2673-82.
3. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315: 2673-82.
4. Margolis KL, Palermo L, Vittinghoff E, et al. Intensive blood pressure control, falls, and fractures in patients with type 2 diabetes: the ACCORD trial. J Gen Intern Med. 2014;29: 1599-606.
5. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: the PARTAGE Study. JAMA Intern Med. 2015;175: 989–95.
6. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. JAMA Intern Med. 2015;175:578–85.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018; 71:2199-2269.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39:3021-3104.

פרק 11

יתר לחץ דם בילדים ובצעירים

ד"ר זאב קציר

ד"ר דני לוטן

מבוא

התחלואה המקושרת ליל"ד במבוגרים (אוטם שריר הלב, שבץ, אי ספיקת לב, מחלת כלי דם היקפיים, רטינופתיה, ומחלת כליות כרונית), הוכחה כמושפעת מהופעת יל"ד בגיל הילדות והנערות. תחלואה זו ניתנת להפחתה בעזרת טיפול תואם (1). יתרה מזאת, קיימת עקיבה (Tracking) של יל"ד מגיל ילדות לגיל המבוגר - ילד היפרטנסיבי יהיה מבוגר היפרטנסיבי (2, 3). בדומה למבוגרים, נמצאה השפעה מיטיבה למספר גורמים ברי-שינוי: אורח חיים בריא ומשקל גוף תואם (2, 4). מכאן החשיבות לאבחון מוקדם של יל"ד וטיפול כוללני.

שכיחות יל"ד בילדים ובמתבגרים:

בארה"ב, אצל כ-3.5% מהילדים והמתבגרים נמצא "יל"ד קליני", ערך מעל אחוזון 95 (הגדרה שהחליפה את המונח True hypertension) ול-2.2-3.5% נמדד "ל"ד גבוה מתמיד" (Persistent high blood pressure, הגדרה שהחליפה את Pre hypertension, כלומר ל"ד בין אחוזון 90 ל-95 (5).

באירופה, נעים המספרים בין 2.2-13% בעבודות משוויץ (6) הונגריה (7) פולין (8) טורקיה (9) ופורטוגל (10). בעבודה נוספת, מגרמניה ושוויץ, נבדקו 58,000 ילדים ומתבגרים עם משקל יתר ואצלם נמצאה שכיחות יל"ד ב-22% (11).

בישראל, מרבית העבודות שפורסמו עוסקות במשקל יתר, השמנה וטרום יל"ד. במחקר מהמרכז הרפואי "שניידר", מצאו נוסינוביץ' וחבריו יל"ד ב-0.8 אחוז מהנבדקים בגילאי 13-17 שנה, עם זיקה ברורה למשקל יתר ולהשמנה (12, 13).

חלק מהנתונים שסוכמו, מראים על שכיחות פי 1.5-2.0 של יל"ד בבנים בהשוואה לבנות, בכל טווחי הגילים.

בכל העבודות המיוצגות לעיל בולט פיזור גדול בתוצאות, הנובע מאי אחידות בשיטות המדידה, בטווח הגילים, במספר המדידות ובמספר הביקורים בהם בוצעו המדידות.

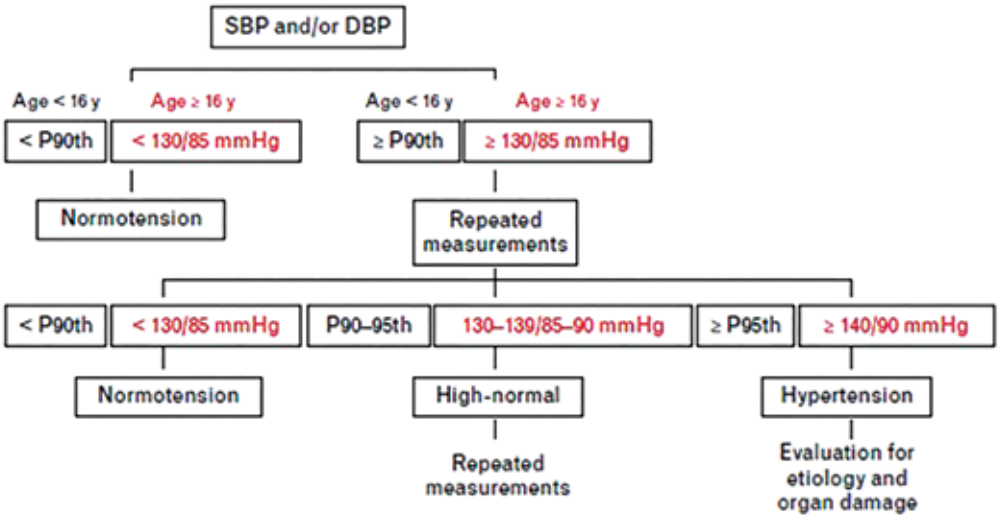
כתוצאה מעדכון ההגדרות בהנחיות האמריקאיות והאירופאיות החדשות, כפי שיפורט להלן, ניתן להניח שגם שיעור השכיחויות שתואר לעיל, ישתנה.

הגדרות

הבסיס להגדרת הערכים התקינים והחריגים של ל"ד בילד ובמתבגר, עם ההשלכות הטיפוליות, מושתת על נתונים התפתחותיים: גיל, מגדר, גובה ומשקל. זאת בשונה מהגישה ליל"ד במבוגר, אצלו גורמי סיכון כגון מחלות קרדיווסקולריות ואירועים מוחיים הם בעלי משקל רב ובאים לידי ביטוי בהגדרות ובטיפול המתחייב מהן.

בהנחיות האירופאיות ישנה חלוקה לעד ומעבר לגיל 16 שנים במדדים להצבת גבול יל"ד לפי ערכים מוחלטים ולא לפי אחוזונים ובהנחיות האמריקאיות מופיע גיל 13 שנים כגיל השינוי, כמתואר באיור 1 וטבלה מס' 1 (14, 15)

איור מס' 1: תרשים זרימה לאבחון יל"ד לפי ההנחיות האירופאיות. (P: אחוזון)



טבלה מס' 1: הגדרות ל"ד עם דרגות החומרה, לפי ההנחיות האמריקאיות

For Children Aged 1–13 y	For Children Aged ≥13 y
Normal BP: <90th percentile	Normal BP: <120/<80 mm Hg
Elevated BP: ≥90th percentile to <95th percentile or 120/80 mm Hg to <95th percentile (whichever is lower)	Elevated BP: 120/<80 to 129/<80 mm Hg
Stage 1 HTN: ≥95th percentile to <95th percentile + 12 mmHg, or 130/80 to 139/89 mm Hg (whichever is lower)	Stage 1 HTN: 130/80 to 139/89 mm Hg
Stage 2 HTN: ≥95th percentile + 12 mm Hg, or ≥140/90 mm Hg (whichever is lower)	Stage 2 HTN: ≥140/90 mm Hg

המונח הקודם, קדם יל"ד, (Pre hypertension) מופיע באירופה כ"ל"ד תקין-גבוה" (High normal BP) ובארה"ב כ"ל"ד מורם" (Elevated BP). אנו ממליצים לציין את טווח האחוזונים 95%-90% כ"לחץ דם גבולי", ומתחת לכך להשתמש במונח "לחץ דם תקין".

גבולות ערכי לחץ הדם בכל קטגוריה, עודכנו מאז ההנחיות הקודמות לפני כעשור. נוספו להן, מלבד האחוזונים, גם סף ערכי מדידת ל"ד, כמתואר לעיל.

הדרך הפרקטית המועדפת היא להסתמך על טבלאות האחוזונים המופיעות בהנחיות מארה"ב ואירופה. אלו סוכמו באופן נוח וידידותי, בהנחיות הישראליות המפורטות שיצאו בשנת 2016 בשם האיגוד הישראלי לרפואת ילדים (פרופ' לנדאו, פרופ' דוידוביץ', פרופ' הרשקוביץ, ד"ר בר-דוד וד"ר דגן) ומובאות בנספחים 1 ו-2 (12). הן מוטמעות בתוכנות מחשב בחלק ממרפאות הקהילה. יל"ד שלב 1 ושלב 2, מקבל תוקף שונה מתחת ומעל גיל 13 (ארה"ב) ו-16 (אירופה), שינוי קל מההנחיות הקודמות, כפי שמופיע בטבלה מס' 1. **המלצתנו לגבי "גיל המעבר" להגדרות חומרת לחץ הדם, היא 13 שנים. עבור נערים בגילאי 18-13 נשתמש בערכים המקובלים בבוגרים עבור לחץ דם "תקין", "גבולי", "יל"ד דרגה 1" ו"יל"ד דרגה 2".**

אם אובחן לפי ההגדרות, יל"ד קליני או ל"ד מורם, יש לאמת את האבחנה על פי השוואה לאחוזוני ל"ד כפי שמופיעים בטבלאות המקוריות בסיכום ההנחיות האמריקאיות שהאירופאיות גם הן מסתמכות עליהן (5). הן מובאות בנספחים מס' 3 ו-4. גם טבלאות אלו שונו קלות מאז ההנחיות הקודמות והטמיעו את החלוקה לפי החומרה כפי שמופיעה בטבלה מס' 1, לעיל. הן עברו בספטמבר 2018 סקירה נוספת שהראתה את תקפותן הגבוהה מבחינה סטטיסטית (15).

הגדרות ל"ד בילודים פורסמו לאחרונה בשנת 2016 ע"י הוועדה להנחיות קליניות בילודים בארה"ב. נושא יל"ד בילודים וביחידות טיפול מיוחד בילוד, הוא מעבר ליריעה של מסמך זה (16, 17).

פתוגנזה

יל"ד ראשוני ושניוניני:

ככל שהתרבו בדיקות סקר ליל"ד בילדים ובמתבגרים, גברה ההכרה שיל"ד ראשוני שכיח יותר משניוני, גם בגיל הצעיר. הדבר בולט יותר עם עלית הגיל (18). הגם שאין לכך אפיון מדויק באחוזים, הגיעו קבוצות העבודה בעולם למסקנה **שילדים שהוגדרו עם יל"ד מגיל 6 שנים ומעלה, עם סיפור משפחתי של יל"ד, עם משקל יתר או השמנה, הם האפייניים כסובלים מיל"ד ראשוני. לילדים אלו אין הוראה לבצע בירור ליל"ד שניוני, אלא אם כן נמצאו אצלם פרטים באנמנזה או בבדיקה פיזיקאלית המחשידים לכך** (טבלה מס' 2).

לא נמצא מתאם בין חומרת לחץ הדם והיותו שניוני (19). למרות זאת, אנו ממליצים על בירור בכיוון שניוני, בדרגת חומרה גבוהה של יל"ד, כפי שמופיע בהנחיות האירופאיות (איור מס' 1).

טבלה מס' 2: דוגמאות לנתונים באנמנזה וממצאים בבדיקה פיזיקלית המרמזים ליל"ד שניוני או לפגיעה באברי מטרה, משנית ליל"ד

מערכת בגוף	אנמנזה וממצאים בבדיקה גופנית	אטיולוגיה אפשרית ליל"ד
סימנים חיוניים	טכיקרדיה דופק חלש/ל"ד נמוך בגפיים התחתונות	היפרתירואידיזם פאוכרומוציטומה נויורובלסטומה קוארקטציה של האאורטה
עיניים	בלט עין שינויים ברשתית	היפרתירואידיזם יל"ד חמור, יכול לרמז ליל"ד שניוני
א.א.ג.	היפרטרופיה של אדנואידים ושקדים נחירות	הפרעות שינה עקב קשיי נשימה דום נשימה בשינה
גובה, משקל	איחור בגדילה השמנה (BMI גבוה) השמנת הגו (Trunkal obesity)	כשל כליתי כרוני תסמונת עמידות לאינסולין תסמונת קושינג
ראש, פנים, צוואר	Elfin face פני ירח גויטר, הגדלת התירואיד צוואר קצר ורחב Webbed neck	תסמונת Williams תסמונת קושינג היפרתירואידיזם תסמונת טרנר
עור	חיוורון, אודם מוגבר, הזעת יתר Acne, תשעורת יתר, Striae כתמי Café au Lait תופעות Adenoma sebaceum התעבות אפידרמיס בצוואר, בתי השחי, מפשעה, אקנתוזיס ניגריקנס Malar rash בלחיים	פיאוכרומוציטומה תסמונת קושינג פגיעה מסטרואידים אנבוליים נוירופיברומטוזיס טוברוס סקלרוזיס סוכרת Type 2 לופוס סיסטמי (SLE)

מערכת בגוף	אנמנזה וממצאים בבדיקה גופנית	אטיולוגיה אפשרית ליל"ד
חזה, לב	כאב בחזה, פעימות לב מודגשות, קצר נשימה במאמץ מרווח גדול בין הפטמות אוושה לבבית סיסטולית	קרדיומיופתיה, איסכמיה, אי ספיקת לב, פריקרדיטיס כחלק מלופוס תסמונת טרנר קוארקטציה של האאורטה
חזה, לב	חיכוך פריקרדיאלי הרמה של חוד הלב	לופוס סיסטמי מחלת קולגן וסקולרית היפרטרופיה של חדר שמאל, סימן אפייני לפגיעה לבבית של יל"ד
בטן	גוש בבטן אוושה ברום הבטן או בשיפולי הבטן כליות נימושות	Wilm's tumor נוירובלסטומה פיאוכרומוציטומה היצרות עורקי הכליות כליות פוליציסטיות הידרונפרוזיס כליה מעוותת מולטיציסטית
מערכת אורוגניטלית	אברי מין מעורבים (Ambigous genitalia), זכריות של אברי מין נקביים זהומים חוזרים בדרכי השתן רפלוקס וזיקו אורטרלי המטוריה, בצקת, חולשה טראומה בטנית	היפרפלזיה מולדת של האדרנל מחלת כליה
גפיים	נפיחות במפרקים חולשת שרירים	לופוס סיסטמי מחלת קולגן וסקולרית היפראלדוסטרוניזם Liddle syndrome
ממצאים נוירולוגים, חריגות מטבוליות	היפוקלמיה, כאב ראש, סחרחורת, פוליאוריה, נוקטוריה חולשת שרירים, היפוקלמיה	רנינומה יל"ד מונוגני: (Liddle syndrome, glucocorticoid remediable aldosteronism, apparent mineralocorticoid excess)

קבוצה ייחודית היא ילדים עם מסת נפרונים מופחתת: ילדים שנולדו עם כליה בודדת-מתפקדת וילדים בעלי משקל לידה נמוך מאד (VLBW), כולל פגים.

בבעלי כליה בודדת-מתפקדת מלידה, מתוארת בעבודות שונות שכיחות יל"ד ב-10% עד 38% (20). בילדים שנולדו פגים, מתואר יל"ד בדרגת חומרה נמוכה, באלו שהדבקת פער הגדילה שלהם הייתה מתונה. בילדים-פגים שגדילתם הייתה מואצת, תואר יל"ד בדרגה גבוהה יותר (21).

במבוגרים צעירים עם משקל לידה נמוך מאד (VLBW) נמצא יל"ד ב-9% (22).

מדידה ואבחון של יל"ד

מכשיר המדידה יכול להיות אוסצילומטרי-אלקטרוני, או אוסקולטטורי עם כיול מדויק ובהתאמת המכשיר והשרוול לילד הנבדק. לנוכח גורמים סביבתיים, טכניים, אישיותיים ורגשיים בעלי השפעה על מדידת ל"ד, גובשה בשנת 2005 הסכמה של תרגולת מדידה במטרה להפחית ככל שניתן את השפעות הרקע הנ"ל. זו מקובלת עד היום (5) ומצוטטת להלן:

1. הילד יושב בחדר שקט במשך 3-5 דקות טרם המדידה. הישיבה היא עם תמיכת גב ורגליים על הרצפה לא בהצלבה ("אחת על השנייה").
2. המדידה תתבצע בזרוע ימין באופן קבוע, במטרה להשוות עם הטבלאות הסטנדרטיות ולהימנע ממדידה נמוכה כזובה בזרוע שמאל, במקרים של קוארקטציה של אבי העורקים. הזרוע בגובה הלב, חשופה, נתמכת, ללא לבוש מעל שרוול המדידה. הנבדק והבודק לא מדברים בזמן המדידה.

   (מניסיון, בשונה מהנחיה זו, דיבור שקט עם הילד באופן לא אדנותי ועל נושאים מעולמו, מסייעים להפיג מתח ותורמים למהימנות הבדיקה).
3. יש להשתמש בשרוול-מדידה במידה הנכונה. אורך השרוולית (החלק המתנפח), 80%-100% מהיקף הזרוע (נמדד בנקודת חצי-אורך הזרוע) ורוחבה לפחות 40% מהיקף הזרוע. בהיעדר שרוול במידה הנכונה, עדיף להשתמש בגדול יותר מאשר בקטן יותר, על מנת להקטין את טעות המדידה.
4. יבוצעו 3 מדידות בהפרש זמנים של 3 דקות ביניהן. לחץ הדם ייקבע כממוצע של שתי המדידות האחרונות.
5. במד ל"ד אוסקולטטורי, פעמון הסטתוסקופ מונח בשקע האנטקוביטאלי, על העורק הברכיאלי. הגבול התחתון של שרוול המדידה, יהיה 2-3 ס"מ מעל השקע האנטקוביטאלי. השרוול ינופח עד ללחץ שלא יעלה על 20-30 מ"מ כספית מעל ללחץ של העלמות הדופק הרדיאלי. שחרור הלחץ בשרוול יתבצע בקצב של 2-3 מ"מ כספית לשניה. הקול הראשון (קרוטקוף פאזה I) והקול האחרון (קרוטקוף פאזה V) הנשמעים, יקבעו כלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי, בהתאמה. במקרה בו הקול נעלם בלחץ 0, יש לקבוע את הלחץ הדם הדיאסטולי בנקודת הלחץ בה הקול נחלש (קרוטקוף פאזה IV). לחליפין, ניתן לחזור על המדידה ולהפעיל פחות לחץ על הסטתוסקופ בשקע האנטקוביטאלי.
6. מדידת ל"ד ברגל, תתבצע עם שרוול מדידה תואם. באופן תקין לחץ הדם הסיסטולי ברגל הוא גבוה ב-10-20% לעומת המדידה בעורק הברכיאלי.

תדירות בדיקת ל"ד במרפאה

להלן, הנחיה העולה בקנה אחד עם ההמלצות האירופאיות, האמריקאיות והמציאות הישראלית:

מדידת ל"ד תתבצע החל מגיל 3 שנים, בילדים ללא רקע חשד או הוכחה ליל"ד שניוני וללא גורמי סיכון: סיפור משפחתי, השמנה, מחלות רקע, פגות, טיפול תרופתי (טבלאות מס' 2, 3, 4):

1. כחלק מהבדיקה הגופנית בכל ביקור בערכאה רפואית כלשהי.
2. תתבצע בגילאי 6, 10 ו-16 שנים באופן יזום, במסגרת מעקב בבתי הספר.

לילדים עם רקע וגורמי סיכון כמפורט לעיל:

תתבצע מדידת ל"ד בנוסף להנחיות אלו, מגיל מוקדם יותר ובתדירות של אחת לשנה.

טבלה מס' 3: תרופות בשימוש שכיח הקשורות בעלית ל"ד בילדים

נוגדי גודש במע' הנשימה, NSAID תוספי תזונה ושתיה עתירי קפאין ומלח	תרופות ללא מרשם
אמפטמינים ונגזרותיהם לטיפול ב ADHD גלולות למניעת הריון סטרואידים נוגדי דכאון טריציקליים	תרופות מרשם
קוקאין	סמים

טבלה מס' 4: המצבים בהם המדידה תתחיל בגיל פחות מ-3 שנים ובתדירות מוגברת

- היסטוריה של פגות ≤ שבוע 32 להריון, משקל לידה קטן ביחס לגיל ההיריון, משקל לידה נמוך מאד, סיבוכים מילדותיים שהצריכו טיפול מיוחד בילוד, צנתר עורקי טבורי
- מום לב מולד, עם או ללא תיקון
- זיהומים חוזרים בדרכי השתן, המטוריה, פרוטאינוריה
- מחלת כליה או מלפורמציות אורולוגיות
- היסטוריה משפחתית של מחלות כליה מולדות
- השתלת איברים
- ממאירות או השתלת מח עצם
- טיפול בתרופות העשויות להעלות ל"ד (טבלה 3)
- מחלות סיסטמיות הקשורות ביל"ד (טבלה 2)
- עדות לעלית לחץ תוך גולגלתי

ניטור ל"ד במשך 24 שעות (Ambulatory blood pressure monitoring) ומדידה ביתית:

יתרונות המדידה בשיטה זו בילדים ניתנות לסיכום בהמלצות לשימוש בה (טבלה מס' 5), הנובעות מנסיונן של קבוצות העבודה האירופאיות והאמריקאיות. הדגש הוא על ילדים עם ל"ד מורם, דרגה 1 של יל"ד, סוכרת, השמנה, מחלת כליה כרונית, ל"ד של חלוק-לבן ול"ד ממוסך. שתי הקטגוריות האחרונות זהות בהגדרתן לאלו של המבוגרים (5, 14). ניטור 24 שעות נמצא יעיל מגיל 5 שנים ומעלה ודורש פרשנות מקצועית של התוצאות, ע"י רופא מומחה ביל"ד בילדים.

נמצא כי גם למדידה הביתית הרגילה, יתרון כמעט זהה לזה של ניטור 24 שעות, על פני הבדיקה במרפאה במצבים ייחודיים אלו (23).

כדי להשיג אמינות בתוצאות המדידה הביתית, נדרשים מיומנות באופן המדידה, ביצוע 3-4 ימים לפחות ופיזור לבוקר וערב (14).

טבלה מס' 5: המלצות לניטור ל"ד 24 שעות

- ל"ד גבולי הנמדד במשך שנה
- יל"ד שלב 1 בשלושה ביקורים עוקבים במרפאה
- לבסס אבחנה של יל"ד, לפני החלטה טיפולית במטרה למנוע טיפול-יתר בתופעת החלוק הלבן
- כל חוסר התאמה בין מדידה בבית למדידה במרפאה
- עדות לפגיעה היפרטנסיבית באברי מטרה (LVH, מיקרואלבומינוריה) בנוכחות ל"ד תקין במרפאה (מחשיד לל"ד מוסווה)
- סוכרת (1 או 2)
- כשל כליתי כרוני
- השתלת כליה כבד או לב
- השמנה, עם או ללא תסמונת דום נשימה בשינה
- תגובה היפרטנסיבית במבחן מאמץ
- ילד המטופל בתרופות ליל"ד: בחוסר תגובה לטיפול, בעדות לפגיעה באברי מטרה, בסימפטומים של תת ל"ד
- הפרעות במערכת האוטונומית
- חשד לגידולים המפרישים קטכול-אמינים
- מחקרים קליניים

טיפול

ילד עם ל"ד גבולי ויל"ד שלב 1, יטופל ע"י שינוי באורח החיים, והדרכה תזונתית להורדה במשקל במידת הצורך. "הרכב תזונתי בגישה לעצירת ל"ד" (DASH: diatetic approach to stop hypertension) עבר התאמה לילדים ומושתת על ריבוי פירות וירקות, חיטה מלאה, הגבלה במלח והכללת דגים בתפריט (24-26).

במידה ולא הושגה תגובה לטיפול הלא תרופתי, יוחל בטיפול חד תרופתי. עקרונות הטיפול, על פי הרקע הקליני הפיזיולוגי והפתופיזיולוגי.

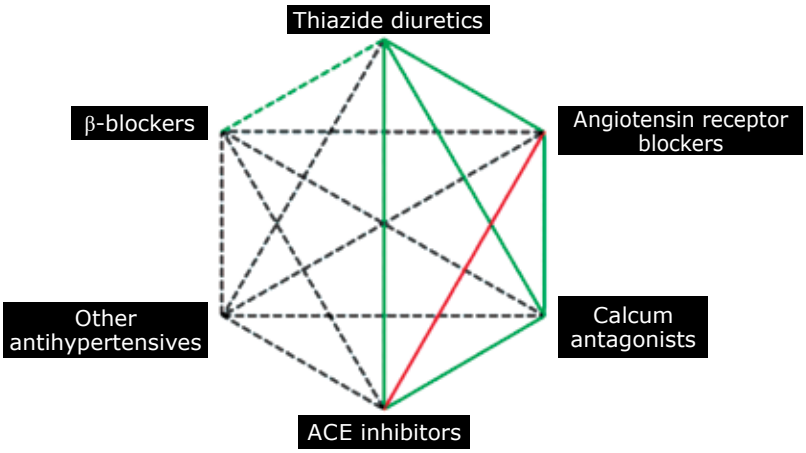
דוגמאות: ילד הסובל מסוכרת עם מיקרואלבומינוריה, או כשל כליתי כרוני ופרוטאינוריה, הטיפול המתאים יהיה חוסמי ACE או ARB. טיפול הבחירה ליל"ד המלווה במיגרנה, או המופיע אחרי תיקון קוארקטציה של האאורטה, יהיה חוסם ביתא או חוסם תעלות סידן.

תרופה משתנת תהיה יעילה ליל"ד כתוצאה מסטרואידים אך לא מתאימה לנער העוסק באתלטיקה תחרותית, עקב הפגיעה במילוי העלייתי ותפוקת הלב כתוצאה מהפחתת נפח נוזלי הגוף. מינוני התרופות העיקריות, השיקולים לבחירתן ולהוראות נגד, מותאמים מההמלצות האירופאיות (14) מוצגים בנספחים מס' 6 ו-7.

לאחרונה הוכחה בטיחות ויעילות של Valsartan בילדים בגילאי 6-17 שנים.

טיפול בשילוב מספר תרופות, יינתן במדה ולא הושג איזון בלחץ הדם לפי המדדים והערכים שתוארו לעיל כחוסר תגובה לטיפול, במינון מירבי של תרופה אחת המתאימה למצב הפתופיזיולוגי. אין מידע מוכח אודות שילוב תרופתי ביל"ד בילדים ועל כן הותאמה ההמלצה לשילוב תרופתי במבוגרים משנת 2013 (27), כפי שמובאת באיור מס' 2.

איור מס' 2: המלצה לשילוב תרופתי בטיפול ביל"ד



קו ירוק רציף מייצג שילוב מועדף. ירוק שבור: מקובל, עם מגבלות אפשריות (תיאזיד וחוסם בטא עלולים לגרום להופעה חדשה של סוכרת). שחור מרוסק: אפשרי אך לא נבדק דיו. אדום רציף: לא מומלץ (ACE יחד עם ARB)

לגבי חלק מהתרופות קיים מידע לגבי טיפול ביל"ד באם **בתקופת ההנקה**. בעיקרון, תרופות הידרופיליות, בסיסיות, בעלות משקל מולקולרי גבוה וקשורות לחלבון, מופרשות פחות בחלב האם. רשימה של תרופות בטוחות בהנקה מופיעה בנספח מספר 8.

הדמייה ובדיקות עזר בעת החלטה על טיפול:

אקו לב מומלץ לפני התחלת טיפול תרופתי ואחת ל-6-12 חדשים כמעקב. אק"ג לא מומלץ כבדיקת מעקב או אבחון של היפרטרופיה של חדר שמאל בילדים (5).

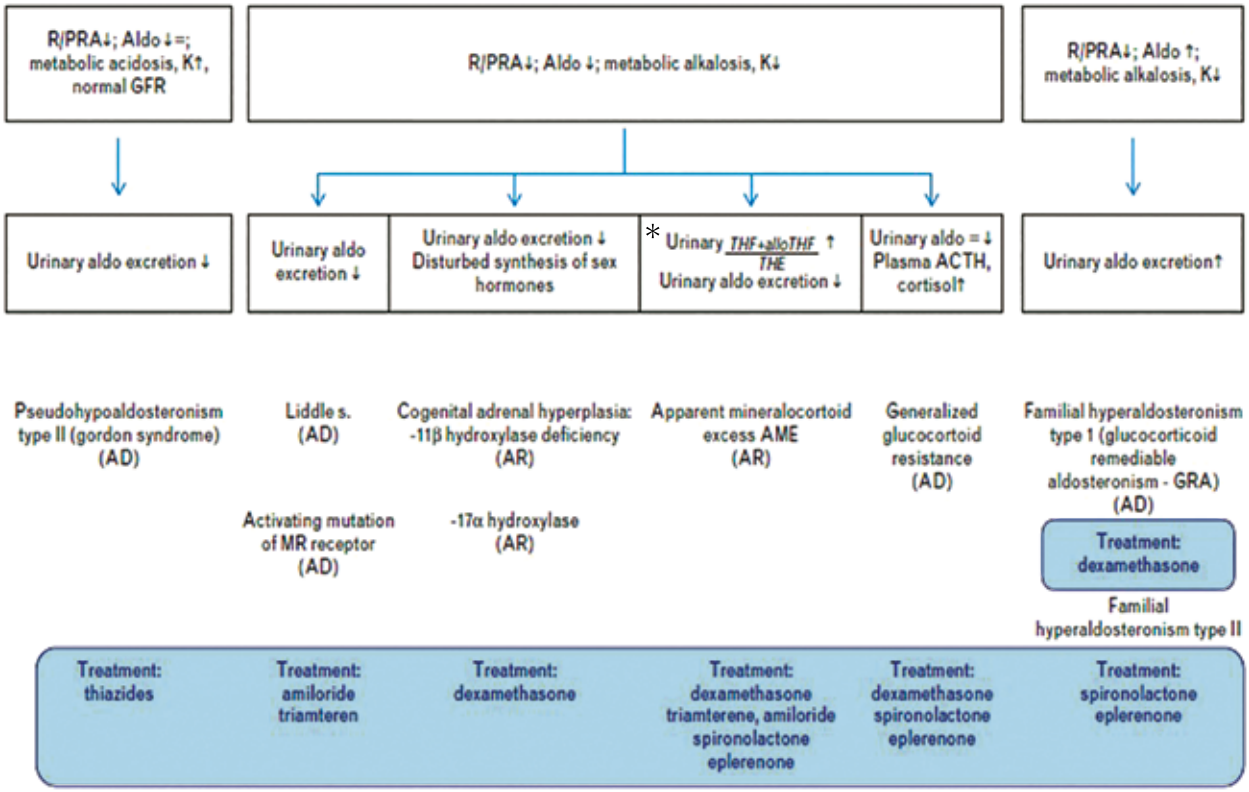
בחשד להיצרות עורקי הכליה, אולטרה סאונד דופלר כפעולה לא פולשנית, מומלצת מגיל 8 שנים ומעלה. MRA או CTA עדיפים על אנגיוגרפיה ברב המצבים ומספיקים לאבחנה. מיפוי כליות פחות אינפורמטיבי (5). בדיקה לפעילות רנין בפלזמה ורמת אלדוסטרון צריכות להקדים את הבירור ההדמייתי. בדיקות אילו הן אבחנתיות בפתוגנזה הקשורה למחלות מונוגניות. בתסמונת לידל, תסמונת גורדון, היפרפלזיה של האדרנל, פסיאודו היפר אלדוסטרוניזם, שם הן נמוכות. לעומת זאת, בהיפר אלדוסטרוניזם משפחתי, רמת אלדוסטרון גבוהה ופעילות רנין בפלזמה נמוכה. סיכום של ההמלצות לבירור אבחנתי לפני טיפול, של יל"ד שניוני בילדים ומתבגרים מובא בטבלה מס' 6.

טבלה מס' 6: בדיקות לאבחנה של סיבות ליל"ד שניוני

כשל כלייתי כרוני	בדיקת שתן לחלבון ובדיקה מיקרוסקופית מלאה בדיקת דם לתפקוד הכליות ואלקטרוליטים אולטרה סאונד בטן
יל"ד רנו- ואסקולרי	אולטרה סאונד דופלר כליות MRI - אנגיוגרפי/CT-angiography אנגיוגרפיה, במצבי ספק בתוצאות ההדמיה הנ"ל מיפוי כליות, אם אין אפשרות להדמיה אחרת, כמתואר פעילות רנין בפלסמה, כבדיקה משלימה, לא במקום הדמיה
פיאוכרומוציטומה ופרה-גנגליומה	קטכול-אמינים ומטה נפרינים בפלזמה ובאיסוף שתן 24 שעות MRI מיפוי i123 metaiodobenzylguanidine (MIBG)
אלדוסטרוניזם ראשוני	פעילות רנין בפלזמה (PRA) ורמת אלדוסטרון בפלזמה
סינדרום קושינג	רמות קורטיזול ו-ACTH בפלזמה, קורטיזול חפשי בשתן מאיסוף 24 שעות
קוארקטציה של האאורטה	צילום חזה אקו לב MRI-אנגיוגרפיה אאורטוגרפיה
יל"ד תורשתי-מנדליאני	פעילות רנין ורמת אלדוסטרון בסרום, רמות מטאבוליטים של סטרואידים, בדיקת DNA
יל"ד בהשראת תרופות	סיפור אנמנסטי/רמות בדם: ליקוריס, גלולות למניעת הריון, סטרואידים, הורמונים אנבוליים, NSAIDS, תכשירים סימפטומימטיים, אריתרופויאטין, ציקלוספורין, טקרולימוס, קוקאין
פעילות יתר של בלוטת התריס	TSH, T3, T4
היפרפלזיה מולדת של האדרנל	רמות בפלזמה של: דה-אוקסי קורטיקוסטרון, קורטיקוסטרון, 18 - הידרוקסי-קורטיקוסטרון, 18 הידרוקסי דה-אוקסי קורטיקוסטרון, 11 דה-אוקסיקורטיזול

להלן תרשים זרימה לאבחון וטיפול ביל"ד עם רקע תורשתי, בילדים ומתבגרים שבירור ראשוני העלה רמזים לכך, לפי איור מס' 1 טבלה מס' 1. (איור מס' 3). סיכום של כל המידע הגנטי כמקור ליל"ד, עם השלכות טיפוליות, פורסם לאחרונה ע"י קבוצה בריטית (29).

איור מס' 3: סיבות תורשתיות ליל"ד



השטח המוצלל מפרט את הטיפול המומלץ

ACTH: הורמון אדרנוקורטיקוטרופי, AD: אוטוזומלי דומיננטי, AR: אוטוזומלי רצסיבי,

Aldo: אלדוסטרון, GFR: שיעור הסינון הגלומרולרי, GRA: אלדוסטרוניזם הניתן לתיקון ע"י מתן סטרואידים גלוקוקורטיקואידים, PRA: פעילות רנין בפלזמה, R: רנין, THE: טטרה-הידרוקורטיזון, THF: טטרה-הידרוקורטיזול, alloTHF: אלו-טטרה-הידרוקורטיזול.

*הערך התקין: פחות מ 1.3. במצב של עודף מינרלוקורטיקואיד שאינו אלדוסטרון, AME, הערך יהיה פי 5-10 יותר מהתקין.

מעקב (5, 14)

- לרב הילדים עם יל"ד, בתלות בסיבות והרקע, מומלץ מעקב תקופתי לאורך שנים ולעיתים קרובות לכל החיים.
- מומלצים עידוד והדרכה למדידת ל"ד בבית.
- בילדים עם כשל כלייתי כרוני או סוכרת, מומלץ לבצע ניטור ל"ד אמבולטורי 24 שעות כל 6-12 חדשים, לשלילת יל"ד לילי.
- לילדים עם היפרטרופיה של חדר שמאל או שליטה לא מספקת על לחץ הדם, מומלצת הערכה קרדיאלית כל 6 חודשים לפחות, המתבססת על בדיקת קרדיולוג ואקו לב. אק"ג לא מומלץ כבדיקת מעקב.
- במצבי יל"ד עמיד לטיפול וקשה לשליטה, מומלצת בדיקת קרקעית העיניים אחת לשנה לפחות. בילדים ללא פגיעות אברי מטרה ושלחץ דם נשלט, בדיקה זו יכולה להיערך במרווחים גדולים יותר, לפי שיקול הרופא המטפל, לאפשרות של הופעת פגיעות חדשות באברי מטרה.
- מומלצות בדיקה ביוכימית כללית בדם ובדיקת שתן לחלבון, במטופלים תרופתית ובסובלים מכשל כלייתי כרוני גם אם לא מטופלים תרופתית (5).
- אין המלצה לבדיקת מיקרואלבומינוריה כבסיס וכמעקב בילדים ומתבגרים עם יל"ד ראשוני (5).

סיכום

לגילוי אבחון וטיפול תואם של יל"ד בילדים ומתבגרים, ישנן השלכות כבדות משקל, מעבר לתרומה לבריאותם רק בגיל הצעיר. לנוכח זאת, בולט הפער במידע מוצק המבוסס על מחקרים רחבי היקף, בהשוואה למצב במבוגרים.

הנושאים העיקריים בהם קיים פער ידע:

- מיכשור אוסצילומטרי מדוייק, מיומנות של מדידות בבית וניטור 24 שעות
- תופעת החלוק הלבן, יל"ד ממוסך ויל"ד לילי
- גילוי מוקדם של סיכון גבוה לפגיעה באברי מטרה (כמו לדוגמה מיקרואלבומינוריה, התחלת היפרטרופיה של חדר שמאל) וכמתחייב מכך: הזמן האופטימלי להתחלת טיפול תרופתי, ערכי מטרה לאיזון לחץ הדם והגברת המעקב
- מידע תרופתי: יתרונות וחסרונות כולל תופעות לוואי של כל תרופה, מינונים

הקטנת הפער הזה ומתן מענה מבוסס-מחקרים לכמה שיותר מהסוגיות הנ"ל, מהווים את האתגר בנושא יל"ד בילדים ומתבגרים, לשנים הבאות.

ביבליוגרפיה

1. Litwin M, Niemirska A, Sladowska-Kozlowska J, et al. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension. Pediatr Nephrol. 2010;25(12): 2489-2499.
2. Kelly RK, Thomson R, Smith KJ et al. Factors affecting tracking of blood pressure from childhood to adulthood: the childhood determinants of adult health study J Pediatr 2015;167: 1422-28
3. Chen X, Wang Y. tracking of blood pressure from childhood to adulthood. A systematic review and meta–regression analysis. Circulation. 2008;117: 3171-3180
4. Dionne JM, Harris KC, Benoit G, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for the Diagnosis, Assessment, Prevention, and Treatment of Pediatric Hypertension. Hypertension Canada Guideline Committee. Can J Cardiol. 2017 May;33(5): 577-585
5. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM et al. Clinical cractice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Pediatrics.2017;140(3): 1-72
6. Chiolero A, Cachat F, Burnier M,et al. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. J Hypertens 2007; 25:2209–2217
7. Katona E´, Zri´nyi M, Lengyel S, et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. Blood Press 2011; 20: 134–139
8. Ostrowska-Nawarycz L, Nawarycz T. Prevalence of excessive bodyweight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Ło´dz´. Kardiol Pol 2007; 65: 1079–1087
9. Akgun C, Dogan M, Akbayram S, et al.The incidence of asymptomatic hypertension in school children. J Nippon Med Sch 2010; 77: 160–165
10. Maldonado J, Pereira T,et al. An approach of hypertension prevalence in a sample of 5381 Portuguese children and adolescents. The AVELEIRA registry. "Hypertension in children". Blood Press 2011; 20:153–157.
11. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. Am J Cardiol 2015;115: 1587–1594
12. Landau D, Davidovitch M, Hershkovitz E, et al, Diagnosis, evaluation and treatment of hypertension in children and adolescents. Clinical guidelines. on behalf of the Israeli Associations of: Pediatrics, Pediatric Nephrology, Pediatric Endocrinology,Cmmunity Pediatrics and Pediatric Cardiology. The Israeli Medical Association publication, 2016
13. Nussinovitch N, Elishkevitz K, Rosenthal T,et al. Screening for hypertension in high school. Clin Pediatr 2005; 44: 711-4
14. Lurbea E, Agabiti-Roseic E, Kennedy Cruickshank J, et al. 2016 European Society ofHypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34(1): 1-34
15. Khoury M, Madsen N. Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. JAMA Pediatrics Published online September 17 2018: E1-E2
16. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. Pediatric nephrology 2012;27(1): 17-32
17. Harer MW, Kent AL. Neonatal hypertension: an educational review. Pediatr Nephrol. 2018 Jul 5, published online
18. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertensionseen at a referral center. Pediatr Nephrol 2005;20(7): 961–966

19. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. Pediatr Nephrol 2011;26(3): 441–447

20. Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? Hegde S, Coulthard MG. Pediatr Nephrol 2009 Mar;24(3): 439-46

21. Kuneŝ J, Zicha J. The Interaction of Genetic and Environmental Factors in the Etiology of Hypertension. Physiol. Res 2009; 58 (Suppl. 2): S33-S41

22. Hovi P, Andersson S, Raikkonen K. Ambulatory blood pressure in young adults with very low birth weight. J Pediatr 2010;156: 54-9

23. Furusawa EA, Filho UD, Junior DM,et al. Home and ambulatoryblood pressure to identify white coat and masked hypertension in thepediatric patient. Am J Hypertens 2011; 24: 893–897.

24. Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. Eur Heart J 2010;31(14):1745–1751

25. Yuan WL, Kakinami L, Gray-Donald K, Czernichow S, Lambert M, Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. J Acad Nutr Diet. 2013;113(7): 936–941

26. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. Pediatrics. 2012;130(4): 611–619

27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al., Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the managemen of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–1357.

28. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug-induced hypertension – an unappreciated cause of secondary hypertension. Eur J Pharmacol 2015; 763:15–22.

29. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent Findings in the Genetics of Blood Pressure: How to Apply in Practice or Is a Moonshot Required? Curr Hypertens Rep (2018) 20: 54

נספח מס' 1: יל"ד סיסטולי לדרגותיו בבנות, לפי גיל וגובה

גיל	סיווג ל"ד	לד"ס (מ"מ כספית)						
3	**גובה(ס"מ)**	**91**	**92**	**95**	**98**	**100**	**103**	**105**
	קדם יל"ד	100	100	102	103	104	106	106
	יל"ד שלב 1	104	104	105	107	108	109	110
	יל"ד שלב 2	116	116	118	119	120	121	122
4	**גובה(ס"מ)**	**97**	**99**	**101**	**104**	**108**	**110**	**112**
	קדם יל"ד	101	102	103	104	106	107	108
	יל"ד שלב 1	105	106	107	108	110	111	112
	יל"ד שלב 2	117	118	119	120	122	123	124
5	**גובה(ס"מ)**	**104**	**105**	**108**	**111**	**115**	**118**	**120**
	קדם יל"ד	103	103	105	106	107	109	109
	יל"ד שלב 1	107	107	108	110	111	112	113
	יל"ד שלב 2	119	119	121	122	123	125	125
6	**גובה(ס"מ)**	**110**	**112**	**115**	**118**	**122**	**126**	**128**
	קדם יל"ד	104	105	106	108	109	110	111
	יל"ד שלב 1	108	109	110	111	113	114	115
	יל"ד שלב 2	120	121	122	124	125	126	127
7	**גובה(ס"מ)**	**116**	**118**	**121**	**125**	**129**	**132**	**135**
	קדם יל"ד	106	107	108	109	111	112	113
	יל"ד שלב 1	110	111	112	113	115	116	116
	יל"ד שלב 2	122	123	124	125	127	128	129
8	**גובה(ס"מ)**	**121**	**123**	**127**	**131**	**135**	**139**	**141**
	קדם יל"ד	108	109	110	111	113	114	114
	יל"ד שלב 1	112	112	114	115	116	118	118
	יל"ד שלב 2	124	125	126	127	128	130	130
9	**גובה(ס"מ)**	**125**	**128**	**131**	**136**	**140**	**144**	**147**
	קדם יל"ד	110	110	112	113	114	116	116
	יל"ד שלב 1	114	114	115	117	118	119	120
	יל"ד שלב 2	126	126	128	129	130	132	132
10	**גובה(ס"מ)**	**130**	**132**	**136**	**141**	**146**	**150**	**153**
	קדם יל"ד	112	112	114	115	116	118	118
	יל"ד שלב 1	116	116	117	119	120	121	122
	יל"ד שלב 2	128	128	130	131	132	134	134
11	**גובה(ס"מ)**	**136**	**138**	**143**	**148**	**153**	**157**	**160**
	קדם יל"ד	114	114	116	117	118	119	120
	יל"ד שלב 1	118	118	119	121	122	123	124
	יל"ד שלב 2	130	130	131	133	134	135	136
12	**גובה(ס"מ)**	**143**	**146**	**150**	**155**	**160**	**164**	**166**
	קדם יל"ד	116	116	117	119	120	120	120
	יל"ד שלב 1	119	120	121	123	124	125	126
	יל"ד שלב 2	132	132	133	135	136	137	138
13	**גובה(ס"מ)**	**148**	**151**	**155**	**159**	**164**	**168**	**170**
	קדם יל"ד	117	118	119	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	121	122	123	124	126	127	128
	יל"ד שלב 2	133	134	135	137	138	139	140
14	**גובה(ס"מ)**	**151**	**153**	**157**	**161**	**166**	**170**	**172**
	קדם יל"ד	119	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	123	123	125	126	127	129	129
	יל"ד שלב 2	135	136	137	138	140	141	141
15	**גובה(ס"מ)**	**152**	**154**	**158**	**162**	**167**	**171**	**173**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	124	125	126	127	129	130	131
	יל"ד שלב 2	136	137	138	139	141	142	143
16	**גובה(ס"מ)**	**152**	**154**	**158**	**163**	**167**	**171**	**173**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	125	126	127	128	130	131	132
	יל"ד שלב 2	137	138	139	140	142	143	144
17	**גובה(ס"מ)**	**152**	**155**	**159**	**163**	**167**	**171**	**174**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	125	126	127	129	130	131	132
	יל"ד שלב 2	138	138	139	141	142	143	144

נספח מס' 2: יל"ד סיסטולי לדרגותיו בבנים, לפי גיל וגובה

גיל	סיווג ל"ד	לד"ס(מ"מ כספית)						
3	**גובה(ס"מ)**	**92**	**94**	**96**	**99**	**102**	**104**	**106**
	קדם יל"ד	100	101	103	105	107	108	109
	יל"ד שלב 1	104	105	107	109	110	112	113
	יל"ד שלב 2	116	117	119	121	123	124	125
4	**גובה(ס"מ)**	**99**	**100**	**103**	**106**	**109**	**112**	**113**
	קדם יל"ד	102	103	105	107	109	110	111
	יל"ד שלב 1	106	107	109	111	112	114	115
	יל"ד שלב 2	118	119	121	123	125	126	127
5	**גובה(ס"מ)**	**104**	**106**	**109**	**112**	**116**	**119**	**120**
	קדם יל"ד	104	105	106	108	110	111	112
	יל"ד שלב 1	108	109	110	112	114	115	116
	יל"ד שלב 2	120	121	123	125	126	128	128
6	**גובה(ס"מ)**	**110**	**112**	**115**	**119**	**122**	**126**	**127**
	קדם יל"ד	105	106	108	110	111	113	113
	יל"ד שלב 1	109	110	112	114	115	117	117
	יל"ד שלב 2	121	122	124	126	128	129	130
7	**גובה(ס"מ)**	**116**	**118**	**121**	**125**	**129**	**132**	**134**
	קדם יל"ד	106	107	109	111	113	114	115
	יל"ד שלב 1	110	111	113	115	117	118	119
	יל"ד שלב 2	122	123	125	127	129	130	131
8	**גובה(ס"מ)**	**121**	**123**	**127**	**131**	**135**	**139**	**141**
	קדם יל"ד	107	109	110	112	114	115	116
	יל"ד שלב 1	111	112	114	116	118	119	120
	יל"ד שלב 2	122	123	125	127	129	130	131
9	**גובה(ס"מ)**	**126**	**128**	**132**	**136**	**141**	**145**	**147**
	קדם יל"ד	109	110	112	114	115	117	118
	יל"ד שלב 1	113	114	116	118	119	121	121
	יל"ד שלב 2	125	126	128	130	132	133	134
10	**גובה(ס"מ)**	**130**	**133**	**137**	**141**	**146**	**150**	**153**
	קדם יל"ד	111	112	114	115	117	119	119
	יל"ד שלב 1	115	116	117	119	121	122	123
	יל"ד שלב 2	127	128	130	132	133	135	135
11	**גובה(ס"מ)**	**135**	**137**	**142**	**146**	**151**	**156**	**159**
	קדם יל"ד	113	114	115	117	119	120	120
	יל"ד שלב 1	117	118	119	121	123	124	125
	יל"ד שלב 2	129	130	132	134	135	137	137
12	**גובה(ס"מ)**	**140**	**143**	**148**	**153**	**158**	**163**	**166**
	קדם יל"ד	115	116	118	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	119	120	122	123	125	127	127
	יל"ד שלב 2	131	132	134	136	138	139	140
13	**גובה(ס"מ)**	**147**	**150**	**155**	**160**	**166**	**171**	**173**
	קדם יל"ד	117	118	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	121	122	124	126	128	129	130
	יל"ד שלב 2	133	135	136	138	140	141	142
14	**גובה(ס"מ)**	**154**	**157**	**162**	**167**	**173**	**177**	**180**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	124	125	127	128	130	132	132
	יל"ד שלב 2	136	137	139	141	143	144	145
15	**גובה(ס"מ)**	**159**	**162**	**167**	**172**	**177**	**182**	**184**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	126	127	129	131	133	134	135
	יל"ד שלב 2	139	140	141	143	145	147	147
16	**גובה(ס"מ)**	**162**	**165**	**170**	**175**	**180**	**184**	**186**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	129	130	132	134	135	137	137
	יל"ד שלב 2	141	142	144	146	148	149	150
17	**גובה(ס"מ)**	**164**	**166**	**171**	**176**	**181**	**185**	**187**
	קדם יל"ד	120	120	120	120	120	120	120
	יל"ד שלב 1	131	132	134	136	138	139	140
	יל"ד שלב 2	144	145	146	148	150	151	152

נספח מס' 3: ערכי ל"ד סיסטולי ודיאסטולי בבנים, באחוזונים לפי גיל וגובה

Age (y)	BP Percentile	SBP (mm Hg)							DBP (mm Hg)						
		Height Percentile or Measured Height							Height Percentile or Measured Height						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	Height (in)	30.4	30.8	31.6	32.4	33.3	34.1	34.6	30.4	30.8	31.6	32.4	33.3	34.1	34.6
	Height (cm)	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9	77.2	78.3	80.2	82.4	84.6	86.7	87.9
	50th	85	85	86	86	87	88	88	40	40	40	41	41	42	42
	90th	98	99	99	100	100	101	101	52	52	53	53	54	54	54
	95th	102	102	103	103	104	105	105	54	54	55	55	56	57	57
	95th + 12 mm Hg	114	114	115	115	116	117	117	66	66	67	67	68	69	69
2	Height (in)	33.9	34.4	35.3	36.3	37.3	38.2	38.8	33.9	34.4	35.3	36.3	37.3	38.2	38.8
	Height (cm)	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5	86.1	87.4	89.6	92.1	94.7	97.1	98.5
	50th	87	87	88	89	89	90	91	43	43	44	44	45	46	46
	90th	100	100	101	102	103	103	104	55	55	56	56	57	58	58
	95th	104	105	105	106	107	107	108	57	58	58	59	60	61	61
	95th + 12 mm Hg	116	117	117	118	119	119	120	69	70	70	71	72	73	73
3	Height (in)	36.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7	36.4	37	37.9	39	40.1	41.1	41.7
	Height (cm)	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8	92.5	93.9	96.3	99	101.8	104.3	105.8
	50th	88	89	89	90	91	92	92	45	46	46	47	48	49	49
	90th	101	102	102	103	104	105	105	58	58	59	59	60	61	61
	95th	106	106	107	107	108	109	109	60	61	61	62	63	64	64
	95th + 12 mm Hg	118	118	119	119	120	121	121	72	73	73	74	75	76	76
4	Height (in)	38.8	39.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5	38.8	39.4	40.5	41.7	42.9	43.9	44.5
	Height (cm)	98.5	100.2	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2	98.5	100.2	102.9	105.9	108.9	111.5	113.2
	50th	90	90	91	92	93	94	94	48	49	49	50	51	52	52
	90th	102	103	104	105	105	106	107	60	61	62	62	63	64	64
	95th	107	107	108	108	109	110	110	63	64	65	66	67	67	68
	95th + 12 mm Hg	119	119	120	120	121	122	122	75	76	77	78	79	79	80
5	Height (in)	41.1	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4	41.1	41.8	43.0	44.3	45.5	46.7	47.4
	Height (cm)	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3	104.4	106.2	109.1	112.4	115.7	118.6	120.3
	50th	91	92	93	94	95	96	96	51	51	52	53	54	55	55
	90th	103	104	105	106	107	108	108	63	64	65	65	66	67	67
	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95th + 12 mm Hg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
6	Height (in)	43.4	44.2	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2	43.4	44.2	45.4	46.8	48.2	49.4	50.2
	Height (cm)	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5	110.3	112.2	115.3	118.9	122.4	125.6	127.5
	50th	93	93	94	95	96	97	98	54	54	55	56	57	57	58
	90th	105	105	106	107	109	110	110	66	66	67	68	68	69	69
	95th	108	109	110	111	112	113	114	69	70	70	71	72	72	73
	95th + 12 mm Hg	120	121	122	123	124	125	126	81	82	82	83	84	84	85
7	Height (in)	45.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9	45.7	46.5	47.8	49.3	50.8	52.1	52.9
	Height (cm)	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5	116.1	118	121.4	125.1	128.9	132.4	134.5
	50th	94	94	95	97	98	98	99	56	56	57	58	58	59	59
	90th	106	107	108	109	110	111	111	68	68	69	70	70	71	71
	95th	110	110	111	112	114	115	116	71	71	72	73	73	74	74
	95th + 12 mm Hg	122	122	123	124	126	127	128	83	83	84	85	85	86	86
8	Height (in)	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5
	Height (cm)	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141
	50th	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	90th	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	95th	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	95th + 12 mm Hg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
9	Height (in)	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9
	Height (cm)	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1

	50th	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62
	90th	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
	95th	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
	95th + 12 mm Hg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
10	Height (in)	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1
	Height (cm)	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7
	50th	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
	90th	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
	95th	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
	95th + 12 mm Hg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
11	Height (in)	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4
	Height (cm)	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6
	50th	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
	90th	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
	95th	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
	95th + 12 mm Hg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
12	Height (in)	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2
	Height (cm)	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5
	50th	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
	95th	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
	95th + 12 mm Hg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
13	Height (in)	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3
	Height (cm)	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4
	50th	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
	90th	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
	95th	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
	95th + 12 mm Hg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
14	Height (in)	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9
	Height (cm)	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1
	50th	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
	90th	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
	95th	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
	95th + 12 mm Hg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
15	Height (in)	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1
	Height (cm)	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173
	50th	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
	90th	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
	95th	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
16	Height (in)	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3
	Height (cm)	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4
	50th	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
	90th	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
	95th	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
17	Height (in)	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4
	Height (cm)	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7
	50th	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
	90th	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
	95th	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
	95th + 12 mm Hg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

Use percentile values to stage BP readings according to the scheme in Table 3 (elevated BP: ≥90th percentile; stage 1 HTN: ≥95th percentile; and stage 2 HTN: ≥95th percentile + 12 mm Hg). The 50th, 90th, and 95th percentiles were derived by using quantile regression on the basis of normal-weight children (BMI <85th percentile).[77]

נספח מס' 4: ערכי ל"ד סיסטולי ודיאסטולי בבנות באחוזונים, לפי גיל וגובה

(y)	BP Percentile	SBP (mmHg)							DBP (mmHg)						
		Height Percentile or Measured Height							Height Percentile or Measured Height						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
	Height (in)	29.7	30.2	30.9	31.8	32.7	33.4	33.9	29.7	30.2	30.9	31.8	32.7	33.4	33.9
	Height (cm)	75.4	76.6	78.6	80.8	83	84.9	86.1	75.4	76.6	78.6	80.8	83	84.9	86.1
	50th	84	85	86	86	87	88	88	41	42	42	43	44	45	46
	90th	98	99	99	100	101	102	102	54	55	56	56	57	58	58
	95th	101	102	102	103	104	105	105	59	59	60	60	61	62	62
	95th + 12 mmHg	113	114	114	115	116	117	117	71	71	72	72	73	74	74
	Height (in)	33.4	34	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4	33.4	34	34.9	35.9	36.9	37.8	38.4
	Height (cm)	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4	84.9	86.3	88.6	91.1	93.7	96	97.4
	50th	87	87	88	89	90	91	91	45	46	47	48	49	50	51
	90th	101	101	102	103	104	105	106	58	58	59	60	61	62	62
	95th	104	105	106	106	107	108	109	62	63	63	64	65	66	66
	95th + 12 mmHg	116	117	118	118	119	120	121	74	75	75	76	77	78	78
	Height (in)	35.8	36.4	37.3	38.4	39.6	40.6	41.2	35.8	36.4	37.3	38.4	39.6	40.6	41.2
	Height (cm)	91	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6	91	92.4	94.9	97.6	100.5	103.1	104.6
	50th	88	89	89	90	91	92	93	48	48	49	50	51	53	53
	90th	102	103	104	104	105	106	107	60	61	61	62	63	64	65
	95th	106	106	107	108	109	110	110	64	65	65	66	67	68	69
	95th + 12 mmHg	118	118	119	120	121	122	122	76	77	77	78	79	80	81
	Height (in)	38.3	38.9	39.9	41.1	42.4	43.5	44.2	38.3	38.9	39.9	41.1	42.4	43.5	44.2
	Height (cm)	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2	97.2	98.8	101.4	104.5	107.6	110.5	112.2
	50th	89	90	91	92	93	94	94	50	51	51	53	54	55	55
	90th	103	104	105	106	107	108	108	62	63	64	65	66	67	67
	95th	107	108	109	109	110	111	112	66	67	68	69	70	70	71
	95th + 12 mmHg	119	120	121	121	122	123	124	78	79	80	81	82	82	83
	Height (in)	40.8	41.5	42.6	43.9	45.2	46.5	47.3	40.8	41.5	42.6	43.9	45.2	46.5	47.3
	Height (cm)	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120	103.6	105.3	108.2	111.5	114.9	118.1	120
	50th	90	91	92	93	94	95	96	52	52	53	55	56	57	57
	90th	104	105	106	107	108	109	110	64	65	66	67	68	69	70
	95th	108	109	109	110	111	112	113	68	69	70	71	72	73	73
	95th + 12 mmHg	120	121	121	122	123	124	125	80	81	82	83	84	85	85
	Height (in)	43.3	44	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3	43.3	44	45.2	46.6	48.1	49.4	50.3
	Height (cm)	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7	110	111.8	114.9	118.4	122.1	125.6	127.7
	50th	92	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	57	58	59
	90th	105	106	107	108	109	110	111	67	67	68	69	70	71	71
	95th	109	109	110	111	112	113	114	70	71	72	72	73	74	74
	95th + 12 mmHg	121	121	122	123	124	125	126	82	83	84	84	85	86	86
	Height (in)	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53	45.6	46.4	47.7	49.2	50.7	52.1	53
	Height (cm)	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7	115.9	117.8	121.1	124.9	128.8	132.5	134.7
	50th	92	93	94	95	97	98	99	55	55	56	57	58	59	60
	90th	106	106	107	109	110	111	112	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	111	112	113	114	115	72	72	73	73	74	74	75
	95th + 12 mmHg	121	122	123	124	125	126	127	84	84	85	85	86	86	87
	Height (in)	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5	47.8	48.6	50	51.6	53.2	54.6	55.5
	Height (cm)	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141	121.4	123.5	127	131	135.1	138.8	141
	50th	95	96	97	98	99	99	100	57	57	58	59	59	60	60
	90th	107	108	109	110	111	112	112	69	70	70	71	72	72	73
	95th	111	112	112	114	115	116	117	72	73	73	74	75	75	75
	95th + 12 mmHg	123	124	124	126	127	128	129	84	85	85	86	87	87	87
	Height (in)	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9	49.6	50.5	52	53.7	55.4	56.9	57.9
	Height (cm)	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1	126	128.3	132.1	136.3	140.7	144.7	147.1
	50th	96	97	98	99	100	101	101	57	58	59	60	61	62	62

90th	107	108	109	110	112	113	114	70	71	72	73	74	74	74
95th	112	112	113	115	116	118	119	74	74	75	76	76	77	77
95th + 12 mmHg	124	124	125	127	128	130	131	86	86	87	88	88	89	89
Height (in)	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1	51.3	52.2	53.8	55.6	57.4	59.1	60.1
Height (cm)	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7	130.2	132.7	136.7	141.3	145.9	150.1	152.7
50th	97	98	99	100	101	102	103	59	60	61	62	63	63	64
90th	108	109	111	112	113	115	116	72	73	74	74	75	75	76
95th	112	113	114	116	118	120	121	76	76	77	77	78	78	78
95th + 12 mmHg	124	125	126	128	130	132	133	88	88	89	89	90	90	90
Height (in)	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4	53	54	55.7	57.6	59.6	61.3	62.4
Height (cm)	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6	134.7	137.3	141.5	146.4	151.3	155.8	158.6
50th	99	99	101	102	103	104	106	61	61	62	63	63	63	63
90th	110	111	112	114	116	117	118	74	74	75	75	75	76	76
95th	114	114	116	118	120	123	124	77	78	78	78	78	78	78
95th + 12 mmHg	126	126	128	130	132	135	136	89	90	90	90	90	90	90
Height (in)	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2	55.2	56.3	58.1	60.1	62.2	64	65.2
Height (cm)	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5	140.3	143	147.5	152.7	157.9	162.6	165.5
50th	101	101	102	104	106	108	109	61	62	62	62	62	63	63
90th	113	114	115	117	119	121	122	75	75	75	75	75	76	76
95th	116	117	118	121	124	126	128	78	78	78	78	78	79	79
95th + 12 mmHg	128	129	130	133	136	138	140	90	90	90	90	90	91	91
Height (in)	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3	57.9	59.1	61	63.1	65.2	67.1	68.3
Height (cm)	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4	147	150	154.9	160.3	165.7	170.5	173.4
50th	103	104	105	108	110	111	112	61	60	61	62	63	64	65
90th	115	116	118	121	124	126	126	74	74	74	75	76	77	77
95th	119	120	122	125	128	130	131	78	78	78	78	80	81	81
95th + 12 mmHg	131	132	134	137	140	142	143	90	90	90	90	92	93	93
Height (in)	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9	60.6	61.8	63.8	65.9	68.0	69.8	70.9
Height (cm)	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1	153.8	156.9	162	167.5	172.7	177.4	180.1
50th	105	106	109	111	112	113	113	60	60	62	64	65	66	67
90th	119	120	123	126	127	128	129	74	74	75	77	78	79	80
95th	123	125	127	130	132	133	134	77	78	79	81	82	83	84
95th + 12 mmHg	135	137	139	142	144	145	146	89	90	91	93	94	95	96
Height (in)	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1	59.7	60.6	62.2	63.9	65.6	67.2	68.1
Height (cm)	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173	151.7	154	157.9	162.3	166.7	170.6	173
50th	105	106	107	108	109	109	109	64	64	64	65	66	67	67
90th	118	119	121	122	123	123	124	76	76	76	77	77	78	78
95th	124	124	125	126	127	127	128	80	80	80	81	82	82	82
95th + 12 mmHg	136	136	137	138	139	139	140	92	92	92	93	94	94	94
Height (in)	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3	59.9	60.8	62.4	64.1	65.8	67.3	68.3
Height (cm)	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4	152.1	154.5	158.4	162.8	167.1	171.1	173.4
50th	106	107	108	109	109	110	110	64	64	65	66	66	67	67
90th	119	120	122	123	124	124	124	76	76	76	77	78	78	78
95th	124	125	125	127	127	128	128	80	80	80	81	82	82	82
95th + 12 mmHg	136	137	137	139	139	140	140	92	92	92	93	94	94	94
Height (in)	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4	60.0	60.9	62.5	64.2	65.9	67.4	68.4
Height (cm)	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7	152.4	154.7	158.7	163.0	167.4	171.3	173.7
50th	107	108	109	110	110	110	111	64	64	65	66	66	66	67
90th	120	121	123	124	124	125	125	76	76	77	77	78	78	78
95th	125	125	126	127	128	128	128	80	80	80	81	82	82	82
95th + 12 mmHg	137	137	138	139	140	140	140	92	92	92	93	94	94	94

rcentile values to stage BP readings according to the scheme in Table 3 (elevated BP: ≥90th percentile; stage 1 HTN: ≥95th percentile; and stage 2 HTN: ≥95th percentile + 12 mmHg). The 50th, 90th, and 95th percentiles were derived by using le regression on the basis of normal-weight children (BMI <85th percentile).[77]

נספח מס' 5: ל"ד סיסטולי (SBP), דיאסטולי (DBP) ועורקי ממוצע (MAP) בילודים בריאים בגיל מעל שבועיים, לפי גיל מותאם לשבועות ההריון (Postconceptual age), מ 26 ל 44 שבועות.

Postconceptional age	50th percentile	95th percentile	99th percentile
44wks			
SBP	88	105	110
DBP	50	68	73
MAP	63	80	85
42wks			
SBP	85	98	102
DBP	50	65	70
MAP	62	76	81
40wks			
SBP	8o	95	100
DBP	50	65	70
MAP	60	75	80
38wks			
SBP	77	92	100
DBP	50	65	70
MAP	60	75	80
36wks			
SBP	72	87	92
DBP	50	65	70
MAP	59	72	71
34wks			
SBP	70	85	90
DBP	40	55	60
MAP	50	65	70
32wks			
SBP	68	83	88
DBP	40	55	60
MAP	48	62	69
30wks			
SBP	65	80	85
DBP	40	55	60
MAP	48	65	68
28wks			
SBP	60	75	80
DBP	38	50	54
MAP	45	58	63
26wks			
SBP	55	72	77
DBP	30	50	56
MAP	38	57	63

נספח מס' 6: מינוני התרופות העיקריות לטיפול ביל"ד בילדים, לפי קבוצות

Diuretics	Amiloride	0.4–0.6 mg/kg	20 mg	Daily
	Chlortalidone	0.3 mg/kg	2 mg/kg up to 50 mg	Daily
	Furosemide	0.5–2 mg/kg	6 mg/kg	Daily–twice daily
	Hydrochlorothiazide	0.5–1 mg/kg	3 mg/kg/day	Daily
	Spironolactone	1 mg/kg	3.3 mg/kg up to 100 mg	Daily–twice daily
	Eplerenone	25 mg	100 mg	Daily–twice daily
	Triamterene	1–2 mg/kg	3–4 mg/kg up to 300 mg	Twice daily
Beta blockers	Atenolol	0.5–1 mg/kg	2 mg/kg up to 100 mg	Daily–twice daily
	Metoprolol	0.5–1 mg/kg	2 mg/kg	Daily–twice daily
	Propranolol	1 mg/kg	4 mg/kg up to 640 mg	Twice–thrice daily
Calcium channel blockers	Amlodipine	0.06–0.3 mg/kg	5–10 mg	Daily
	Felodipine	2.5 mg	10 mg	Daily
	Nifedipine (extended release form)	0.25–0.5 mg/kg	3 mg/kg up to 120 mg	Daily–twice daily
ACE inhibitors	Benazepril	0.2 mg/kg up to 10 mg	0.6 mg/kg up to 40 mg	Daily
	Captopril	0.3–0.5 mg/kg/dose	6 mg/kg	Twice–thrice daily
	Enalapril	0.08–0.6 mg/kg		Daily
	Fosinopril	0.1–0.6 mg/kg	40 mg	Daily
	Lisinopril	0.08–0.6 mg/kg	0.6 mg/kg up to 40 mg	Daily
	Ramipril	1.5–6 mg/		Daily
ARBs	Candesartan	0.16–0.5 mg/kg		Daily
	Irbesartan	75–150 mg	300 mg	Daily
	Losartan	0.7 mg/kg up to 50 mg	1.4 mg/kg up to 100 mg	Daily–twice daily
	Valsartan	0.4 mg/kg	40–80 mg	Daily
Alpha and beta blocker	Labetolol	1–3 mg/kg	10–12 mg/kg up to 1200 mg	Twice daily
Central alpha-agonist	Clonidine	0.2 mg/kg	2.4 mg	Twice daily
Peripheral alpha-blockers	Doxazosin	1 mg	4 mg	Daily
	Prazosin	0.05–0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	Thrice daily
Vasodilators	Hydralazine	0.75 mg/kg	7.5 mg/kg up to 200 mg	Four times daily
	Minoxidil	0.2 mg/kg	50–100 mg/day	Daily–thrice daily

נספח מס' 7: הוראה והוראת נגד לתרופה בטיפול ביל"ד, לפי מצב קליני ומחלת רקע

Antihypertensive class	Recommended	Contraindicated
Diuretics potassium-sparing	Hyperaldosteronism	Chronic renal failure[a]
		Competitive athletes
Thiazide and thiazide-like diuretics	Chronic renal failure	Competitive athletes
	Corticosteroid-induced HTN	Diabetes
Diuretics loop-acting	Congestive heart failure	
Beta-adrenergic blockers	Coarctation of aorta	Bronchial asthma[a]
	Congestive heart failure	Diabetes
	Migraine	Competitive athletes
		Psoriasis
Calcium channel blockers	Posttransplantation	Congestive heart failure
	Migraine	
	Coarctation of aorta	
ACEi	Chronic kidney disease	Bilateral renal artery stenosis[a]
	Diabetes mellitus	Renal artery stenosis in solitary kidney[a]
	Microalbuminuria	Hyperkalemia[a]
	Congestive heart failure	Pregnancy[a]
	Obesity-linked primary HTN	Females of child-bearing potential should use reliable contraception
ARB	Chronic kidney disease	Bilateral renal artery stenosis[a]
	Diabetes mellitus	Renal artery stenosis in solitary kidney[a]
	Microalbuminuria	Hyperkalemia[a]
	Congestive heart failure	Pregnancy[a]
	Obesity-linked primary HTN	
Intravenous vasodilators	Life-threatening conditions	

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, AT1 blockers; HTN, hypertension.
[a]Absolute contraindication.

נפסח מס' 8: תרופות בטוחות לטיפול ביל"ד בזמן הנקה

מעכבי ACE	קפטופריל, אנלפריל
מרחיבי כלי דם ישירים ואגוניסטים סימפטטיים מרכזיים	הידרלזין, מינוקסידיל, אלדומין
חוסמי תעלות סידן	ניפדיפין, דילטיאזם, וראפאמיל
חוסמי ביתא, חוסמי אלפא	לבטלול, דרלין
משתנים (ככלל פחות מומלצים בהנקה, מפחיתים הפרשת חלב)	אלדקטון, הידרוכלורותיאזיד

פרק 12

הנחיות הטיפול ביתר לחץ דם בנוכחות מחלת כליות

פרופ' יורם יגיל

ד"ר ג'רי מרקוזון

ד"ר רונן לוי-ורדי

ד"ר ויקטור פרחויקי

ההנחיות הנוכחיות מתבססות באופן כללי על ההנחיות הישראליות מ-2013, ה-KDIGO מ-2012, הנחיות האיגודים האמריקאים בראשות האיגוד הקרדיולוגי האמריקאי ACC ו-AHA מ-2017 (1) והאיגודים האירופאים לקרדיולוגיה ויל"ד מ-2018 (2), והידע שהצטבר ב-5 השנים האחרונות.

מבוא

יל"ד הינה המחלה הנלוות השכיחה ביותר אצל מטופלים עם מחלת כליות כרונית (CKD - Chronic kidney disease) (3). שכיחות יל"ד באוכלוסייה זו נעה בין 67% כאשר הפילטרציה הגלומרולרית המוערכת (estimated glomerular filtration rate-eGFR) מעל 60 מ"ל/דקה ועד ל-92% כאשר eGFR יורד לערכים שמתחת ל-30 מ"ל/דקה (4). יל"ד יכול להיות הגורם ל-CKD, ומצד שני יל"ד יכול להחמיר CKD קיים ולהאיץ את התקדמותו. הטיפול ביל"ד מהווה, על כן, אמצעי חשוב למנוע התדרדרות נוספת במחלת הכליות, ומתקיים דיון נוקב ומעמיק מהו לחץ הדם האופטימלי עבור מטופלים עם CKD. חשוב לציין שיל"ד ממוסך (מוסווה, סמוי) שלא ניתן לגלות בנקל, עשוי להתרחש בעד 30% של המטופלים עם CKD, ומנבא סיכון מוגבר להתקדמות מחלת הכליה (5-7). CKD מהווה כשלעצמו גורם סיכון להתפתחות מחלה קרדיווסקולרית (8). המצאות בו-זמנית של יל"ד ו-CKD מגבירה עוד יותר את הסיכון לאירועים קרדיו וצרברווסקולרים, במיוחד כאשר יש פרוטאינוריה (9). על כן, מטרות איזון יל"ד הן לעכב את התקדמות מחלת הכליות ומניעת התחלואה והתמותה ממחלות קרדיו וצרברוסקולריות.

לצורך כתיבת ההנחיות בפרק זה, CKD מוגדרת כמצב שבו ה-eGFR שווה או נמוך מ-60 מל'/דקה/1.73מ^2, ו/או הפרשת אלבומין בשתן ≥ 30 מ"ג ביממה או ACR - Albumin Creatinine Ratio יחס אלבומין/קריאטנין ≥ 30 מ"ג/גרם.

א. מנגנון יל"ד בנוכחות מחלת כליה

הפתופיזיולוגיה של יל"ד במחלת כליה כרונית קרוב לוודאי מורכבת ומעורבים בה מנגנונים מרובים, כולל:

1. אגירת נתרן ומים: לכליה הבריאה יכולת להתמודד עם העמסת מלח ללא התפתחות יל"ד קבוע על ידי הגברת הפרשת המלח על ידי דיכוי מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון והפעלת מנגנונים כגון Atrial Natriuretic Peptide. בנוכחות תפקוד כלייתי תקין, שינוי בצריכת מלח יתבטא בתנודות של פחות מ-10% בנפח החוץ-תאי ושינוי קל בלבד בלחץ הדם. במחלת כליות כרונית, לחץ הדם רגיש ביותר לשינויים בתצרוכת מלח ולרוב עולה משמעותית עם עליה בצריכת נתרן.

2. הפעלת יתר של מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון: המערכת ממלאת תפקיד מרכזי בויסות נפח ול"ד. אנגיוטנסין II הוא האפקטור העיקרי בויסות ל"ד, הן על ידי כווץ ישיר של כלי דם והן על ידי הגברת הספיגה של נתרן באבוביות הכליה. פעילות יתר תוך כלייתית של מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון חשובה בפתוגנזה של יל"ד, בהיותה קשורה לספיגה מוגברת של נתרן באבוביות הכליה. כשמהערכת מופעלת באופן לא פיזיולוגי ו/או אינה מדוכאת בעקבות עליה בצריכת המלח או לחץ הפרפוזיה, מנגנון לחץ-נתריורזה נחלש, והתוצאה היא התפתחות יל"ד רגיש למלח, כנצפה באי ספיקת כליות כרונית.

3. הפעלת יתר של מערכת העצבים הסימפטטית: הפעלת יתר של המערכת הסימפטטית יכולה לגרום לעליה בל"ד, בעקבות השפעה אינוטרופית וכרונוטרופית על תפוקת הלב, וזוקונסטריקציה ישירה ופעולת המערכת הסימפטטית בכליה. העליה בפעילות הסימפטטית מוסברת באמצעות דה-אקטיבציה של נוירונים בעלי פעילות אינהיביטורית, אקטיבציה של נוירונים בעלי פעילות אקסיטטורית והפעלה של נוירונים אקסיטטורים בגזע המוח על ידי אנגיוטנסין II ועוד. מערכת העצבים הסימפטטית הכלייתית גורמת לוזוקונסטריקציה של עורקים כלייתיים באמצעות קולטנים אדרנרגים, המתווכים גם הפרשת רנין (ראה סעיף 2). העלייה בפעילות הסימפטטית מתרחשת עם הירידה בתפקודי הכליה וכתוצאה מכך חלה הסטה של עקומת לחץ-נתריורזה ה-pressure natriuresis curve, והתפתחות יל"ד.

4. ליקוי בתפקוד האנדותליאלי: באנדותל הוסקולרי נוצרות מולקולות וזואקיטביות כמו Nitric Oxide (NO) ו-Reactive Oxygen Species (ROS) המבקרות את הטונוס בכלי הדם ובכך את לחץ הדם. ב-CKD יש חסר יחסי ב-NO התורם להתפתחות יל"ד.

5. אחרים: בין הגורמים הנוספים התורמים להתפתחות יל"ד, ניתן לציין רמה מוגברת של הורמון ה-PTH בנוכחות CKD, וויטמין D שרמתו יורדת מוקדם במהלך CKD ועליית חומצה אורית.

ב. בנוכחות מחלת כליה, מתי להתחיל את הטיפול ביל"ד?

הנחיה: יש להתחיל בטיפול ביל"ד כאשר ל"ד הסיסטולי שווה או גבוה מ-140 ו/או הדיאסטולי שווה או גבוה מ 90 מ"מ כספית.

הבסיס להנחיה: הסוגיה של ערך ל"ד סף להתחלת הטיפול ביל"ד במטופלים עם מחלת כליות זוכה לתשומת לב מועטה בלבד, ורוב ההנחיות הלאומיות והבין-לאומיות עוסקות ביעד ההורדה בל"ד ופחות במתי להתחיל את הטיפול.

ב-JNC7 שפורסם ע"י ה-NIH ב-2004, אין כלל התייחסות לערך הסף להתחלת טיפול ביל"ד במטופלים עם CKD.

בהנחיות הקליניות לאבחון וטיפול ביל"ד במבוגרים של החברה ליל"ד בישראל מ-2013 גם אין כלל התייחסות לסף לחץ הדם שבו יש להתחיל לטפל במטופלים עם מחלת כליות.

הנחיות JNC8 מ-2014 (10) קובעות בהמלצה 4 שבאוכלוסיית מבוגרים (18 שנה ומעלה) עם CKD, יש להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם כאשר ל"ד סיסטולי שווה או גבוה מ-140 מ"מ כספית או כאשר ל"ד דיאסטולי שווה או גבוה מ-90 מ"מ כספית. המלצה זו דורגה E, כלומר מבוססת על עמדת מומחים.

ההנחיות של האיגוד הקרדיולוגי האוסטרלי לאבחון וטיפול ביל"ד במבוגרים מ-2016 (11) הן להתחיל טיפול כאשר לחץ הדם הנמדד הינו באופן עקבי מעל 140/90 מ"מ כספית.

בהנחיות האמריקאיות של ACC ואיגודים אחרים מ-2017 (1), יוצאים מתוך הנחה שרוב המטופלים עם CKD נמצאים בסיכון גבוה למחלה קרדיווסקולרית השווה או גבוה מ-10%, ומנמקים בכך את הצורך להתחיל באוכלוסייה זו את הטיפול התרופתי ביל"ד כאשר הערכים > 130/80 מ"מ כספית.

בהנחיות האירופאיות מ-2018 (2), ההמלצה היא שכאשר ל"ד הנמדד במרפאה הינו מעל 140/90 מ"מ כספית, יש להתחיל ביעוץ לשינוי בהרגלי החיים עם דגש על הגבלה בנטילת נתרן, ולהתחיל טיפול תרופתי להורדת ל"ד. ההמלצה מתייחסת למטופלים עם מחלת כליות, ללא קשר לשלב של התקדמות במחלת הכליות או לדרגת הסיכון הקרדיו-וסקולרי, ולמטופלים עם או בלי סוכרת כאחד. ההמלצה מדורגת IA, כלומר מבוססת היטב (12-15).

בהערכה כוללת, ההנחיות האירופאיות והאחרות דוגלות בסף של 140/90 מ"מ כספית כערך שבו ומעליו יש להתחיל טיפול ביל"ד. ההנחיות האמריקאיות הן היוצאות מן הכלל והמחמירות, והעדות לטובת התחלת טיפול החל מ-130/80 ממ"כ מועטה, בלתי ישירה ואינה משכנעת.

ג. בנוכחות יל"ד אצל מטופל עם מחלת כליה, עד כמה להוריד ל"ד?

הנחיה: יש להוריד את לחץ הדם לערך יעד של 130/80 מ"מ כספית או פחות.

הבסיס להנחיה: ההנחיות הלאומיות והבינלאומיות שפורסמו לאורך השנים עוסקות בסוגיה של יעד הורדת ל"ד כנושא מרכזי.

ב-JNC7 שפורסם ע"י ה-NIH ב-2004, מצטטים את ההמלצות של האיגוד הנפרולוגי האמריקאי - ASN ו-NKF וממליצים יעד ל"ד לכל המטופלים עם CKD אל מתחת ל-130/80 מ"מ כספית (16).

בהנחיות הקליניות לאבחון וטיפול ביל"ד במבוגרים של החברה ליל"ד בישראל מ 2013 נקבע שבכל מטופל עם CKD יש להוריד את ל"ד לערכים שיהיו באופן עקבי פחות מ-140/90 מ"מ כספית. בנוסף, כאשר הפרשת האלבומין בשתן 30 מ"ג ביממה ומעלה, יש להוריד את לחץ הדם לערך מתחת ל-130/80 ממ"כ, הן בחולים סוכרתיים והן בחולים שאינם סוכרתיים.

הנחיות JNC8 מ-2014 (10) קובעות בהמלצה 4 שבאוכלוסיית מבוגרים (מעל 18 שנה אך צעירים מגיל 70) עם CKD, יש להוריד ל"ד לערך סיסטולי נמוך מ-140 מ"מ כספית ולל"ד דיאסטולי הנמוך מ-90 מ"מ כספית. המלצה זו דורגה E, כלומר מבוססת על עמדת מומחים. על פי ה-JNC8, לא ניתן לקבוע הנחיה ברורה ליעד טיפול באנשים עם CKD באנשים המבוגרים מגיל 70 ויש להתאים את יעד הטיפול בקבוצה זו לתחלואה מתלווה, לשבריריות המטופל ולדרגת הפרשת החלבון בשתן.

ההנחיות של האיגוד הקרדיולוגי האוסטרלי לאבחון וטיפול ביל"ד מבוגרים מ-2016 (11) ממליצות להוריד ל"ד מתחת ל-140/90 מ"מ כספית. הן מציינות שיש תועלת כאשר יעד לחץ הדם הסיסטולי מתחת ל-120 מ"מ כספית, אך באותם מקרים יש לעקוב מקרוב אחר המטופלים ולשים לב לתופעות לוואי כגון ירידה מוגזמת בל"ד, אובדן הכרה, הפרעות אלקטרוליטריות ואי ספיקת כליות חריפה.

בהנחיות האמריקאיות של ACC ואיגודים אחרים מ-2017 (1), יעד הטיפול הינו ערכים מתחת ל-130/80 מ"מ כספית, בלא התחשב בגיל או בחומרת הפגיעה בתפקוד הכלייתי או כמות החלבון המופרשת בשתן.

בהנחיות האירופאיות מ-2018 (2), מומלץ להוריד את ערכי לחץ הדם הסיסטולי לטווח של 130-139 מ"מ כספית.

ההנחיות הקנדיות מ-2018 (17) קובעות את יעד הטיפול לערכים מתחת ל-140/90 מ"מ כספית.

קיימת ההבנה שהורדת לחץ הדם לערכי לחץ דם נמוכים יותר מ-140/90 מ"מ כספית מורידה את הסיכון של מחלות לב וכלי דם. יחד עם יעד הטיפול, יש לקחת בחשבון את הסבילות לתרופות והשפעתן על תפקוד הכליות ועל רמת האלקטרוליטים.

ד. האם בטיפול ביל"ד בנוכחות מחלת כליה יש תרופות מועדפות ומהן?

טיפול ביל"ד ב-CKD ללא פרוטאינוריה: בנוכחות CKD ללא פרוטאינוריה, מומלץ לאזן את לחץ הדם על ידי טיפול בתרופת מהקו ראשון, בהתאמה לתחלואה האחרת (לא כלייתית) הנלווית של המטופל, תוך שילוב שתי תרופות, רצוי בכדור אחד.

טיפול ביל"ד ב-CKD עם פרוטאינוריה: יש לשלב שינוי בהרגלי חיים, תוך דגש על כלכלה דלת מלח, עם טיפול בשתי תרופות הכוללות חוסם ציר מערכת רנין-אנגיוטנסין (תרופות ממשפחת ACEi או ARB) בשילוב עם חוסם תעלת סידן, רצוי בכדור אחד. במידת הצורך, יש להוסיף טיפול במשתן מקבוצת התיאזידים, וכאשר eGFR מתחת ל 30 מ"ל בדקה יש להחליף למשתן לולאה. כאשר מתלווה תסמונת נפרוטית, יש לשלב בטיפול משתן לולאה בקו הראשון. כאשר יל"ד עמיד לטיפול, ניתן להוסיף לטיפול חוסם קולטן מינרלוקורטיקואידי (Mineralocorticoid Receptor Antagonist), תוך מעקב קפדני אחר תפקוד כליות ואלקטרוליטים בפלסמה, ובמידת הצורך, שילוב כלכלה דלת אשלגן.

טיפול ביל"ד בנפרופתיה סוכרתית: יש לשלב תרופה מקבוצת ARB או ACEi בטיפול ביל"ד, אלא אם כן יש התווית נגד, במינון מקסימאלי, הנסבל ע"י המטופל ללא תופעות לוואי.

טיפול ביל"ד במחלת כליות פוליצסטית: במטופלים עם מחלת כליות פוליציסטית בנוכחות פרוטינוריה, יש להעדיף תרופה מקבוצת ARB או ACEi; אין עדות לתועלת מועדפת ללא נוכחות פרוטאינוריה.

הבסיס להנחיה: הנחיות JNC7 (16) מציינות שרוב המטופלים עם CKD יטופלו ב-ACEi או ב-ARB בשילוב עם משתן, וברבים יידרש שילוב עם משתן לולאה. בהנחיות של החברה ליל"ד בישראל מ 2013 מצוין כי בנוכחות הפרשת חלבון בשתן (מיקרואלבומינוריה ומעבר לכך) מומלץ להשתמש ב ACEi או ב ARB, אך לצורך השגת ערך היעד של לחץ הדם ניתן להשתמש במרבית התרופות האחרות. בהמלצות JNC8 (10), לא מצויינת העדפה לטיפול ביל"ד בקבוצה זו או אחרת, כל עוד המשלב כולל ACEi, ARB, חוסם תעלות סידן ומשתן. בהנחיות האמריקאיות של ACC (1), במידה ויש אלבומינוריה של 300 מ"ג ביממה או מעל, יש לטפל ב ACEi, ורק אם לא נסבל להחליף ל ARB. בהנחיות האירופאיות (2), מומלץ לשלב חוסם מערכת RAAS עם CCB או דיורטיקה כקו טיפולי ראשוני. בהנחיות הקנדיות (17) מומלץ להשתמש ב-ACEi או ב-ARB.

ככלל, ההמלצות לטיפול ביל"ד בד"כ אינן תלויות בסוג מחלת הכליות (אתיולוגיה), אלא בעיקר בנוכחות או אי נוכחות חלבון בשתן כמשתנה כללי וגורף. היעד הראשי הינו להוריד ל"ד, מתוך מחשבה שטיפול זה יפחית את הסיכון לאירועים קרדיו-וצרברווסקולרים ואולי יאט את קצב ההתדרדרות של התפקוד הכלייתי.

היות ופרוטאינוריה מהווה גורם סיכון להתקדמות מחלת כליות (18) מטרות הטיפול הן לאזן את לחץ הדם ולהוריד את כמות הפרוטאינוריה.

נפרופטיה סוכרתית לפי ההגדרה, בהתאם לשלביה השונים, מתאפיינת בפרוטינוריה בדרגה זו או אחרת. בכל מצב שהוא ובכל סוג סוכרת, מטען המידע שהצטבר מראה ש-ARB או ACEi חייב להיות משולב בטיפול ליל"ד. לעומת זאת שילוב של ACEi ו-ARB ביחד אינו מומלץ, עקב תופעות לוואי, בעיקר היפרקלמיה וסיכון לפגיעה כלייתית חריפה.

ה. האם יש להתייחס לטיפול ביל"ד במטופלי דיאליזה בשונה מאשר באוכלוסיה אחרת?

הנחיה: הטיפול ביל"ד במטופלי דיאליזה מושתת על השגת משקל יבש של המטופל, פעולה שיכולה למנוע צורך בהוספת תרופות; במידת הצורך, מומלץ להתחיל טיפול תרופתי תוך שילוב של חוסמי RAAS וחוסמי תעלת סידן, והוספת חוסמי קולטני ביתא, בהתאם לצורך.

הבסיס להנחיה: יל"ד במטופלי דיאליזה, בעיקר בין טיפולי דיאליזה, מהווה גורם סיכון ראשי לתמותה כללית, כמו גם תחלואה ותמותה קרדיווסקולארית (19). במטופלי המודיאליזה, לחץ הדם הנמדד ביחידת הדיאליזה לפני ואחרי הטיפול בדיאליזה אינו משקף נאמנה את לחץ הדם שבין הדיאליזות. על כן, ניתן להיעזר בניטור אמבולטורי למשך 44 שעות עם מכשיר אוטומטי או מדידה עצמית בבית להשלמת ההערכה והאבחון של יל"ד. הגבלת מלח בדיאטה, התאמת רמת נתרן בדיאליזט, המנעות מטיפולי דיאליזה קצרים והשגת משקל יבש מהווים את עיקר הטיפול למניעת עודף נפח ויל"ד במטופלי דיאליזה. במידה ויעדי טיפול לא הושגו, אזי יש מקום להוסיף טיפול תרופתי מותאם לחולה, בהתחשב ביעילות התרופה, הגנה קרדיווסקולרית, פרמקוקיניטיקה בזמן דיאליזה ובין הטיפולים ותופעות לואי.

ערכי ל"ד מיטביים במטופלי דיאליזה עדיין שנויים במחלוקת.

ביבליוגרפיה

1. Whelton,PK, Carey,RM, Aronow,WS, Casey,DE, Jr., Collins,KJ, Dennison,HC, DePalma,SM, Gidding,S, Jamerson,KA, Jones,DW, MacLaughlin,EJ, Muntner,P, Ovbiagele,B, Smith,SC, Jr., Spencer,CC, Stafford,RS, Taler,SJ, Thomas,RJ, Williams,KA, Sr., Williamson,JD, Wright,JT, Jr.: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 71: e127-e248, 2018
2. Williams,B, Mancia,G, Spiering,W, Agabiti,RE, Azizi,M, Burnier,M, Clement,DL, Coca,A, de,SG, Dominiczak,A, Kahan,T, Mahfoud,F, Redon,J, Ruilope,L, Zanchetti,A, Kerins,M, Kjeldsen,SE, Kreutz,R, Laurent,S, Lip,GYH, McManus,R, Narkiewicz,K, Ruschitzka,F, Schmieder,RE, Shlyakhto,E, Tsioufis,C, Aboyans,V, Desormais,I: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 39: 3021-3104, 2018
3. Horowitz,B, Miskulin,D, Zager,P: Epidemiology of hypertension in CKD. Adv Chronic Kidney Dis 22: 88-95, 2015
4. Muntner,P, Anderson,A, Charleston,J, Chen,Z, Ford,V, Makos,G, O'Connor,A, Perumal,K, Rahman,M, Steigerwalt,S, Teal,V, Townsend,R, Weir,M, Wright,JT, Jr.: Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis 55: 441-451, 2010
5. Kanno,A, Metoki,H, Kikuya,M, Terawaki,H, Hara,A, Hashimoto,T, Asayama,K, Inoue,R, Shishido,Y, Nakayama,M, Totsune,K, Ohkubo,T, Imai,Y: Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. Hypertens Res 33: 1192-1198, 2010
6. Minutolo,R, Gabbai,FB, Agarwal,R, Chiodini,P, Borrelli,S, Bellizzi,V, Nappi,F, Stanzione,G, Conte,G, De,NL: Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. Am J Kidney Dis 64: 744-752, 2014
7. Drawz,PE, Alper,AB, Anderson,AH, Brecklin,CS, Charleston,J, Chen,J, Deo,R, Fischer,MJ, He,J, Hsu,CY, Huan,Y, Keane,MG, Kusek,JW, Makos,GK, Miller,ER, III, Soliman,EZ, Steigerwalt,SP, Taliercio,JJ, Townsend,RR, Weir,MR, Wright,JT, Jr., Xie,D, Rahman,M: Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood P ressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. Clin J Am Soc Nephrol 11: 642-652, 2016
8. Navaneethan,SD, Schold,JD, Arrigain,S, Jolly,SE, Nally,JV, Jr.: Cause-Specific Deaths in Non-Dialysis-Dependent CKD. J Am Soc Nephrol 26: 2512-2520, 2015
9. Matsushita,K, van,d, V, Astor,BC, Woodward,M, Levey,AS, de Jong,PE, Coresh,J, Gansevoort,RT: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 375: 2073-2081, 2010
10. James,PA, Oparil,S, Carter,BL, Cushman,WC, Dennison-Himmelfarb,C, Handler,J, Lackland,DT, LeFevre,ML, MacKenzie,TD, Ogedegbe,O, Smith,SC, Jr., Svetkey,LP, Taler,SJ, Townsend,RR, Wright,JT, Jr., Narva,AS, Ortiz,E: 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama 311: 507-520, 2014
11. Gabb,GM, Mangoni,AA, Anderson,CS, Cowley,D, Dowden,JS, Golledge,J, Hankey,GJ, Howes,FS, Leckie,L, Perkovic,V, Schlaich,M, Zwar,NA, Medley,TL, Arnolda,L: Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. Med J Aust 205: 85-89, 2016

12. Thomopoulos,C, Parati,G, Zanchetti,A: Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 32: 2296-2304, 2014

13. Thomopoulos,C, Parati,G, Zanchetti,A: Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 35: 922-944, 2017

14. Thomopoulos,C, Parati,G, Zanchetti,A: Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 34: 613-622, 2016

15. Emdin,CA, Rahimi,K, Neal,B, Callender,T, Perkovic,V, Patel,A: Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Jama 313: 603-615, 2015

16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39:S1-266, 2002

17. Nerenberg,KA, Zarnke,KB, Leung,AA, Dasgupta,K, Butalia,S, McBrien,K, Harris,KC, Nakhla,M, Cloutier,L, Gelfer,M, Lamarre-Cliche,M, Milot,A, Bolli,P, Tremblay,G, McLean,D, Padwal,RS, Tran,KC, Grover,S, Rabkin,SW, Moe,GW, Howlett,JG, Lindsay,P, Hill,MD, Sharma,M, Field,T, Wein,TH, Shoamanesh,A, Dresser,GK, Hamet,P, Herman,RJ, Burgess,E, Gryn,SE, Gregoire,JC, Lewanczuk,R, Poirier,L, Campbell,TS, Feldman,RD, Lavoie,KL, Tsuyuki,RT, Honos,G, Prebtani,APH, Kline,G, Schiffrin,EL, Don-Wauchope,A, Tobe,SW, Gilbert,RE, Leiter,LA, Jones,C, Woo,V, Hegele,RA, Selby,P, Pipe,A, McFarlane,PA, Oh,P, Gupta,M, Bacon,SL, Kaczorowski,J, Trudeau,L, Campbell,NRC, Hiremath,S, Roerecke,M, Arcand,J, Ruzicka,M, Prasad,GVR, Vallee,M, Edwards,C, Sivapalan,P, Penner,SB, Fournier,A, Benoit,G, Feber,J, Dionne,J, Magee,LA, Logan,AG, Cote,AM, Rey,E, Firoz,T, Kuyper,LM, Gabor,JY, Townsend,RR, Rabi,DM, Daskalopoulou,SS: Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol 34: 506-525, 2018

18. Hemmelgarn,BR, Manns,BJ, Lloyd,A, James,MT, Klarenbach,S, Quinn,RR, Wiebe,N, Tonelli,M: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. Jama 303: 423-429, 2010

19. Agarwal,R, Nissenson,AR, Batlle,D, Coyne,DW, Trout,JR, Warnock,DG: Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med 115: 291-297, 2003

פרק 13

יתר לחץ דם בשל מחלה בעורקי הכליות - Renovascular Hypertension

ד"ר גיא מילוא

ד"ר סוהיר אסדי

מבוא

היצרות של עורקי הכליה, Renal artery stenosis (RAS) מהווה סיבה חשובה ליל"ד שניוני הנקרא Renovascular hypertension (RVH).

באוכלוסיה הכללית, RAS נמצא ב-1-5% מחולים הסובלים מיל"ד, אך שיעור התופעה בקרב חולים המופנים עם חשד ליל"ד שניוני או עמיד יכול להגיע עד 35%.

ההיצרות יכולה להיות חד צדדית או דו צדדית. בגיל המבוגר (מעל 50 שנים) הסיבה העיקרית לכך היא טרשת עורקים (Atherosclerosis) של רוב מתרחשת יחד עם מחלת כלי דם פריפרית או כלילית (1). התהליך מתקדם ממחלה אסימפטומטית ועד ליל"ד רנווסקולרי ואסכמיה כלייתית. לעומת זאת בגיל צעיר, הסיבה השכיחה ביותר הינה Fibromuscular dysplasia (להלן FMD). בין הסיבות הנוספות בשכיחות נמוכה: דיסקציה של עורק כלייתי למשל מטראומה, וסקוליטיס (כגון Takayasu's), קרינה וחסימה מתומכן או שתל באאורטה (2). טבלה מס' 1 מראה את ההבדלים העיקריים בהתייצגות קלינית ותגובה לטיפול בין RAS מטרשת עורקים לבין FMD.

הפתופיזיולוגיה של RVH מערבת מספר מנגנונים. העיקרי שביניהם הוא תת זילוח לכליה עם היצרות קריטית אשר מגביר הפרשת רנין והפעלת ציר הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון שבתורו משפעל מסלולים מרובים, לרבות מערכת סימפטטית, אנדותילין, וזוקונסטריקציה, אגירת נתרן, דלקת ועוד.

טבלה מס' 1

היצרות של עורקי הכליה: טרשת עורקים לעומת FMD		
	טרשת עורקים	FMD
גיל בהופעת המחלה	מעל 50	35-45
מגדר	גברים > נשים	נשים > גברים
שכיחות	גבוהה	נמוכה
מיקום בכלי הדם	מוצא עורק, בד"כ היצרות בודדת	פריפרי, בד"כ מספר היצרויות
התקדמות לאי ספיקת כליות סופנית	שכיחה	נדירה
התערבות פולשנית יעילה (כשיש הוריה)	אנגיופלסטיה עם תומכן	אנגיופלסטיה ללא תומכן
ריפוי יל"ד	לא סביר	עד 74% אחרי שנה

מהי ההסתמנות הקלינית שמעלה חשד ל-RAS ומתי לברר?

RAS חד צדדי, דו צדדי או חד צדדי בכליה בודדת, עשוי להתבטא כאחת או יותר מהתסמונות הקליניות המופיעות בטבלה 2. השאלה שנשאלת, האם קיים צורך לברר כל חולה שעולה אצלו חשד ל-RAS? מכיוון שניתן לאזן מטופלים עם RVH ע"י טיפול תרופתי שמרני, מומלץ לבצע בירור מלא במקרים של כשלון טיפולי או אם יש הוריה לפעולה פולשנית כגון percutaneous transluminal renal angioplasty (להלן PTRA). בחולים צעירים עם FMD הסיכון מ-PTRA נמוך וההצלחה בפתיחת העורק תמנע צורך בנטילת תרופות לאורך שנים (טבלה מס' 1). לכן ההתלבטות הקשה היא בחולים מבוגרים עם אתרוסקלרוזיס.

טבלה מס' 2

	הסתמנות קלינית	הערות
1	**אבחנה חדשה של יל"ד**	לחשוד בחולים עם:
		א. איוושה בטנית
		ב. מעל גיל 55
		ג. ריכוז קריאטנין עולה בנסיוב יותר מ 50% לאחר התחלת חוסמי ACE או הקולטן לאנגיוטנסין II (ARB)
2	**יתר ל"ד עמיד לטיפול**	נוכחות מחלה טרשתית באיזור אחר בגוף
3	**מחלת כליות כרונית**	החשד לנפרופתיה אסכמית עולה כאשר התפקוד הכלייתי מדרדר באופן הדרגתי, עם משקע שתן תקין או פרוטאינוריה מינימלית, הסטוריה של יתר ל"ד קשה לאיזון, טרשת עורקים באיברים נוספים בגוף והעדר סיבה אחרת. בהדמיה תתכן ירידה פרוגרסיבית בגודל אחת הכליות או שתיהן
4	**החמרה באי ספיקת לב**	הפעלה של מערכת הרנין-אנגיוטנסין גורמת לספיגה מוגברת של נתרן. ההסתמנות בדרך כלל היא של אירועים חוזרים של Flash pulmonary edema (או Cardiac destabilization syndrome) ויתר ל"ד קשה לאיזון
5	**שבץ מוח**	יציאה מאיזון יתר ל"ד ופגיעה באיבר מטרה

הנחייה: בחולים מבוגרים עם יל"ד וטרשת עורקים מומלץ לברר RAS כאשר קיימת הדרדרות מהירה בתפקוד כליות במיוחד תחת טיפול בחוסם ACE או ARB ושיפור עם הפסקתם, כליה יחידה מתפקדת, ארועים חוזרים של בצקת ראות "Flash pulmonary edema" ויל"ד עמיד לטיפול תרופתי. מציעים לבחור בקפידה את החולים ש PTRA יכול להטיב עימם בשיקול של סיכון מול תועלת.

בבואנו לדון בהנחייה, יש לסקור בקצרה את הידוע על טיפול שמרני-תרופתי, אל מול טיפול פולשני, כלומר PTRA. הנושא נבדק ב-15 מחקרים כאשר שישה מהן randomized controlled trials (RCTs). מתוכן שתי עבודות כללו למעלה מ-400 משתתפים: 3(Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) ASTRAL ו- CORAL (Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions).4-6

במחקר ה ASTRAL השתתפו 806 חולים עם RAS > 60%. התחלקו לשתי זרועות מחקר: טיפול תרופתי בלבד או טיפול תרופתי עם רוסקולריזציה ע"י PTRA עם או בלי תומכן. בסיום המחקר, לא היה הבדל באיזון ל"ד, תפקוד כלייתי או תמותה בין שתי הקבוצות. לאור ביקורת רבות על ה ASTRAL, מחקר עוקב ה-CORAL השתתפו 947 מטופלים עם יל"ד ומחלת כליות כרונית, RAS >80% (או 60-80% עם גרדיינט לחץ). בהשוואה בין טיפול תרופתי (שכלל חוסם ACE או ARB) 7 לבין טיפול תרופתי יחד עם PTRA ותומכן, היה שיפור ב-2 ממ"כ בלבד בל"ד בקבוצת התומכן (מטרת ל"ד ב CORAL היתה פחות מ- 130/80 ממ"כ). כמו כן לא היה הבדל בהיארעות של תמותה מכל סיבה או אירועים כלייתיים או קרדיוסקולרים. יצויין שטיפול פולשני טומן בחובו סיבוכים.

על כן סקירה לנוכחות היצרות קריטית תבוצע בהעדר תגובה או תגובה חלקית לטיפול תרופתי או בקיום סיכון לאברי מטרה כמתואר לעיל (כליה או לב-ראה). חולים קשים אלה לא נכללו ברוב ה-RCTs והפרוגנוזה שלהם עשויה להשתפר לאחר רווסקולרזציה. (8)

מהן בדיקות ההדמיה הזמינות לאבחון RAS וחומרתו?

1. אולטרסאונד דופלר של הכליות (9)

א) בדיקה שאינה פולשנית, תלויה בנסיון המבצע ומקובלת כבדיקת סקירה ראשונה בבירור.

ב) שיא מהירות סיסטולית (PSV-peak systolic velocity) יותר מ-200 ס"מ/שנייה מנבא היצרות > 50% ומעל 260 ס"מ/שנייה מצביע בצורה עקיפה על היצרות משמעותית.

ג) מהירות גבוהה בחלק הפרוקסימאלי של העורק (הרחוק מהכליה) או בהתפצלות מאבי העורקים, מצביעה על מחלה אתרוסקלרוטית. הפרעה דומה בחלק הדיסטאלי של העורק (הקרוב לכליה) יכולה להתאים ל-FMD.

ד) תנגודת לזרימה תוך כלייתית - resistive index - מעל 0.8 מצביע על כך שהמחלה מערבת עורקים תוך כלייתים. יש חילוקי דעות בספרות לגבי החשיבות ואם ממצא זה הוא הוריית נגד ל-PTRA.

ה) יחס המהירות המכסימאלית בעורק הכליה למהירות הזרימה באאורטה (renal aortic ratio-RAR) - יחס מעל 3.5 תומך בהיצרות משמעותית.

2. **CT אנגיוגרפיה -** מדגימה אנטומיה של העורקים. שימוש בחומר ניגוד עלול לפגוע בתפקוד כליית בחולים עם מחלת כליות כרונית.

3. **MR אנגיוגרפיה -** מדגימה אנטומיה של העורקים. קיים סיכון ל-nephrogenic systemic fibrosis בהזרקת גאדוליניום בנוכחות אי ספיקת כליות מתקדמת.

4. **אנגיוגרפיה -** מהווה Gold Standard, פעולה פולשנית עם סיכון.

5. **בדיקות נוספות שעדיין אינן בשימוש קליני נפוץ:** Blood oxygen level-dependent MR, ו-Contrast enhanced ultrasonography.

סיכום

על סמך הידע שהצטבר בשנים האחרונות, הגישה האבחונית והטיפולית ביל"ד רנווסקולרי עם או בלי ירידה בתפקוד כלייתי, בחולים מבוגרים עם טרשת עורקים הינה כדלקמן:

1. איזון יל"ד לערכי מטרה. מומלץ להתחיל עם חוסם ACE או ARB תוך מעקב אחרי תפקוד כלייתי וריכוז אשלגן.
2. איזון גורמי סיכון לטרשת עורקים לרבות שינויי באורחות חיים וטיפול בדיסליפידמיה.
3. אם ל"ד מאוזן ותפקוד כלייתי יציב יש לבצע מעקב קליני כל 3-6 חודשים.
4. במידה ומתקיימות הוריות ל-PTRA, יש להשלים בירור ל-RAS, ראשית ע"י US כליות ודופלר של עורקי הכליה. אם היצרות > 60-70% ו-PSV > 260 ס"מ/שנייה, יש להתקדם לאנגיוגרפיה.
5. בהעדר היצרות משמעותית (PSV <180 ס"מ/שנייה) יש להמשיך בטיפול תרופתי בלבד.
6. במקרים לא ברורים וחשד גבוה ניתן לבצע בדיקת הדמיה נוספת למשל CT אנגיוגרפיה או MR אנגיוגרפיה.
7. לאחר רווסקולריזציה, מומלץ המשך מעקב קליני והדמייתי להערכת תגובה או הישנות של ההיצרות. תדירות המעקב תהיה מותאמת לחולה בהתחשב בהסתמנות הקלינית, גודל כליה/יות ותפקודן, מחלות רקע וגורמי סיכון.

בצעירים עם RAS קריטי, RVH וחשד ל-FMD, יש להתקדם להדמיה של כל עורקי הגוף מאחר ומדובר במחלה סיסטמית. (10, 11) בהעדר הורית נגד, הטיפול המומלץ לאיזון ל"ד הינו רווסקולרזציה מלעורית של העורק הכלייתי. מעקב לאחר ההתערבות כמתואר בסעיף 7.

ביבליוגרפיה

1. de Mast Q, and Beutler JJ: The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. J Hypertens 27: 1333-1340, 2009.
2. Herrmann SM, and Textor SC: Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. Am J Hypertens 31: 139-149, 2018.
3. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al: Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 361: 1953-1962, 2009.
4. Murphy TP, Cooper CJ, Pencina KM, et al: Relationship of Albuminuria and Renal Artery Stent Outcomes: Results From the CORAL Randomized Clinical Trial (Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions). Hypertension 68: 1145-1152, 2016.
5. Tuttle KR, Dworkin LD, Henrich W, et al: Effects of Stenting for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis on eGFR and Predictors of Clinical Events in the CORAL Trial. Clin J Am Soc Nephrol 11: 1180-1188, 2016.
6. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al: Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 370: 13-22, 2014.
7. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, et al: Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. Clin J Am Soc Nephrol 9: 1199-1206, 2014.
8. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, et al: High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. Am J Kidney Dis 63: 186-197, 2014.
9. Schaberle W, Leyerer L, Schierling W, et al: Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis. Gefasschirurgie 21: 4-13, 2016.
10. Olin JW, and Kadian-Dodov D: Fibromuscular Dysplasia: Looking Beyond the "String of Beads". JACC Cardiovasc Imaging 10: 562-564, 2017.
11. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, et al: High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). Hypertension 70: 652-658, 2017.

פרק 14

יתר לחץ דם אנדוקריני

ד"ר יונית מרקוס

פרופ' נפתלי שטרן

יל"ד ראשוני, בו איננו מצליחים לזהות גורם ברור, אחראי על כ-85% מכלל מקרי יל"ד. יל"ד אנדוקריני, הכולל היפראלדוסטרוניזם ראשוני, פאוכרומוציטומה, תסמונת קושינג, אקרומגליה, הפרעות בתפקודי תריס, היפרפאראטירואידיזם והפרעות מינרלוקורטיקואידיות אחרות (כגון, apparent mineralocorticoid excess, Liddle syndrome), גידול מפריש רנין, מהווה גורם עיקרי ביל"ד שניוני. מעבר לכך, השמנה וסוכרת, תסמונות אנדוקריניות/מטבוליות המוניות, הנוכחות בכמחצית האוכלוסיה הבוגרת תורמות אף הן להתפתחות ל"ד באוכלוסיה הכללית. אבחון נכון של יל"ד אנדוקריני יאפשר לרופא להציע טיפול ניתוחי שיכול להביא לריפוי, הקלה או בחירה מושכלת בטיפול תרופתי ספציפי שיביא לתגובה מיטבית. יצויין שבפרק זה לא נדון בגידולים מפרישי רנין או ב-congenital adrenal hyperplasia.

פאוכרומוציטומה ופאראגנגליומה (pheochromocytoma and paragangliomas - PPGLs)

PPGLs הינם גידולים נוירואנדוקריניים של תאים כרומפיניים מהמדולה של האדרנל, בד"כ מפרישים קטכולאמינים ואז נקראים פאוכרומוציטומה או גנגליונים paravertebral של המערכת הסימפתטית, ואז הם קרויים בשם הכללי פאראגנגליומות. מכיוון שמקור התאים דומה, ומוטציות מסויימות עלולות להביא להתפתחות פאוכרומוציטומות או פאראגנגליומות באותו הפרט או בבני אותה משפחה, תסמונות אלה נכרכות עתה יחד תחת הכותרת תסמונות הפאוכרומוציטומה-פאראגנגליומה או PPGLs. פאראגנגליומות המתפתחות בבסיס הגולגולת והצוואר בד"כ אינן מפרישות הורמונים, אם כי חלקן מפרישות דופאמין.

שכיחות PPGLs היא 1.5 מקרים ל-10,000 איש (בניתוחים לאחר מוות השכיחות היא 5 ל-10,000 איש).

הפרשה של אפינפרין, נוראפינפרין והמטבוליטים שלהם וצורות ההסתמנות הקלינית - יל"ד התקפי או קבוע יכולות לרמז על מקור ההפרשה. ההבדלה ביניהן עשויה לכוון למוטציות גנטיות ספציפיות ולכן יש להסתמנות קלינית זו משמעות בעת בירור החולה, משפחתו וצורת המעקב.

הסתמנות קלינית: נעה בין העדר תסמינים להופעה מסכנת חיים. הטריאדה הקלאסית של כאב ראש הולם, הזעה, ודפיקות לב מתרחשת בהתקפים האורכים בין דקה לשעה. תדירות ההתקפים נעה מיומית לאחת לחודש ויותר, חלק מההתקפים ספונטאניים וחלקם משניים לגירוי כגון הרדמה, השתנה, שימוש בתרופות כגון חוסמי ביתא, נוגדי דכאון טריציקלים, וסטרואידים. הופעת הטריאדה היא בעלת רגישות וספציפיות גבוהות לאבחנה של פאוכרומוציטומה. גידולים המפרישים אפינפרין בלבד יסתמנו כתת ל"ד התקפי. באופן כללי, יל"ד יופיע בהתקפים אצל 48% מהמקרים, כתמידי ב-29% וב-13% לא נמצא יל"ד.

את מי נסקור ל-PPGLs?

- סימפטומים התקפיים או מכוונים להפרשת יתר של קטכולאמינים.
- תגובה מוגזמת של עליית לד כתגובה לתרופות, ניתוח או הרדמה.
- יל"ד עמיד.
- מסה אדרנאלית שנתגלתה במקרה.
- PPGLs ידוע כחלק ממעקב שנתי.
- נטייה גנטית ידועה לפתח PPGLs (אנו יודעים כיום כי עד 40% מהמקרים נובעים ממוטציה גנטית).
- מאפיין חשוד לפתח פאוכרומוציטומה תורשתית.

בירור ביוכימי:

האבחנה הביוכימית של פאוכרומוציטומה מבוססת על מציאת רמות גבוהות של תוצרי מסלול מטבוליזם של קטכולאמינים. פרקציונציה של מטנפרינים בפלזמה או בשתן (הכוללים מטנפרינים, נורמטנפרינים ומטוקסיטיראמין - מטבוליטים של אפינפרין, נוראפינפרין ודופאמין בהתאמה) היא הבדיקה הרגישה ביותר לגילוי פאוכרומוציטומה (רגישות של 98% וסגוליות של 92% כאשר הבדיקה בפלסמה רגישה יותר אך ספציפית פחות). תגובות חיוביות כוזבות [false positive] תתקבלנה במקרים של פעילות יתר סימפתטית כגון אי ספיקת לב, אי ספיקה כלייתית, היפוגליקמיה, נטילת הדם בישיבה ללא מנוחה מוקדמת. יש לוודא כי דגימות הדם והשתן נלקחו כראוי וכי הוספה חומצה לכלי המשמש לאיסוף השתן, לצורך השגת pH חומצי. ישנן מספר תרופות שיתנו תשובות חיוביות כוזבות ומומלץ להכירן (ראה טבלה). חשוב לציין כי רמות נורמטנפרינים בפלסמה עולות עם הגיל, כתוצאה מהעליה תלוית הגיל של נוראפינפרין בפלסמה.

רמות מטנפרינים בדם הגבוהות פי שלושה מהנורמה או מטנפרינים באסוף שתן ברמה פי 2 מהנורמה **מחשידים מאד** לקיום PPGLs וניתן להמשיך לבדיקות הדמיה CT/MRI. בגלל האופי הציקלי של המחלה ומגבלות שמקורן באיסוף השתן ובפעילות ההפרשתית של הגידולים, **רמות פחות גבוהות אינן שוללות**, בהכרח, את אפשרות קיומה של פאוכרומוציטומה. אם הרמות אינן מובהקות ניתן לחזור עליהן, למדוד רמות כרומוגרנין A או לבצע מבחן קלונידין. בדיקת MIBG רגישה פחות למציאות PPGLs אבל Fludeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) טובה יותר בעיקר בנוכחות מחלה ממאירה של PPGLs.

טבלה מס' 1: תרופות הנותנות תשובת כזב חיובית בברור ביוכימי ל-PPGLs

תרופות	פלזמה		שתן	
	נורמטנפרינים	מטנפרינים	נורמטנפרינים	מטנפרינים
נוגדי דיכאון טריציקלים[1]	↑↑	-	↑↑	-
אנטיפסיכוטיים[1]	↑↑	-	↑↑	-
בוספירון[1]	↑	↑↑	↑	↑↑
מעכבי MAO[1]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
סימפטומימטים[1]	↑	↑	↑	↑
קוקאין[1]	↑↑	↑	↑↑	↑
לבודופה[2]	↑	↑	↑↑	↑
פנוקסיבנזמין[3]	↑↑	-	↑↑	-
אצטמינופן[4]	↑↑	-	↑↑	-
לבטולול[4]	-	-	↑↑	↑↑
סוטלול[4]	-	-	↑↑	↑↑
אלפאמתילדופה[4]	↑↑	-	↑↑	-
סולפסלזין[4]	↑↑	-	↑↑	-

1. פרמקודינמיקה משפיעה על כל השיטות האנליטיות
2. ישנה הפרעה אנליטית עם חלק מ LIQUID CHROMATOGRAPHY עם אבחנה אלקטרוכימית והפרעה פרמקודינמית מעלה רמות דופמין ומטוקסיטיראמין.
3. ישנה הפרעה פרמקודינמית בימים הראשונים לשימוש בתרופה.
4. ישנה הפרעה אנליטית בחלק מהשיטות של LIQUID CHROMATOGRAPHY עם אבחנה אלקטרוכימית, תרופות אילו אינם גורמות לתשובת כזב חיובית בTANDEM MASS SPECTROSCOPY ASSAYS.

Lenders JWM et al; Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 99: 1915–1942, 2014.

לברור גנטי, ישנה חשיבות רבה מאחר:

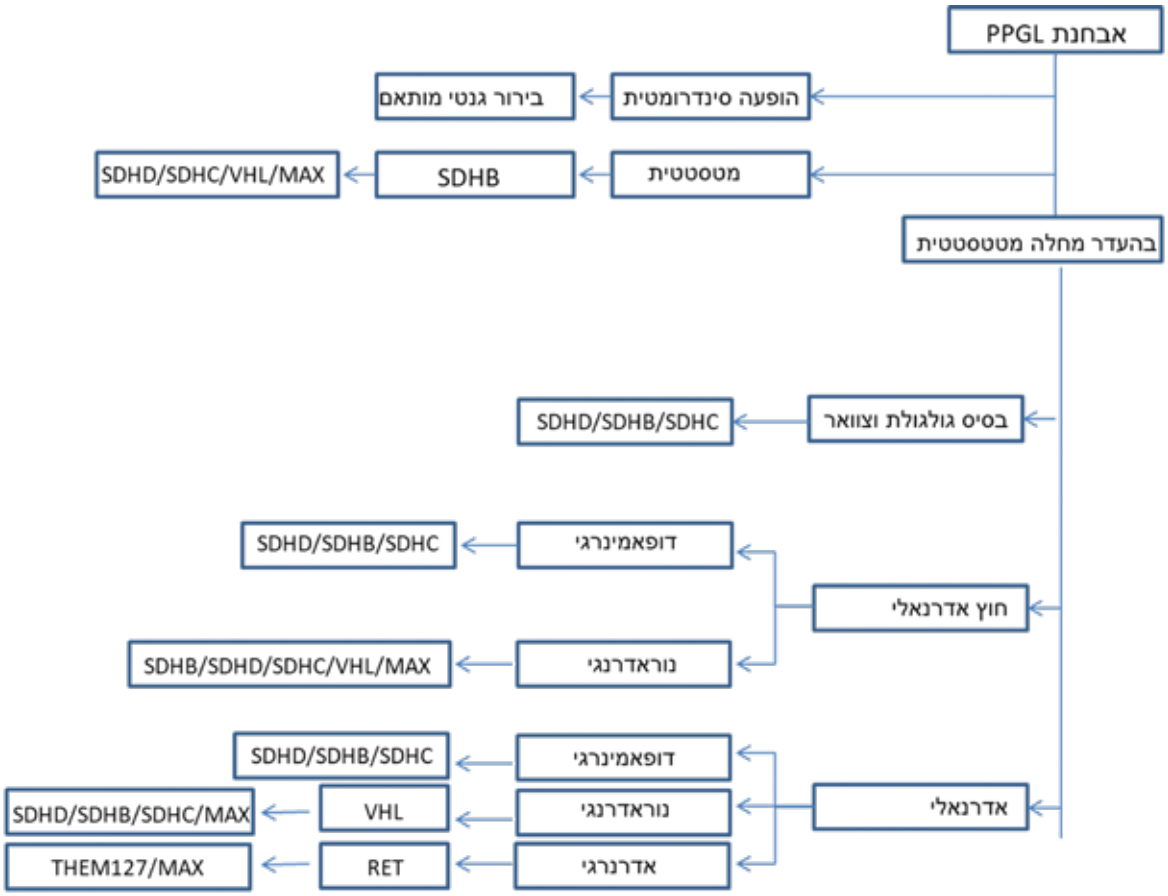
-לכשליש מחולי PPGLs אנו מוצאים germline mutation.

-מוטציה ב SDHB מביאה לממאירות ב40% מהנשאים.

-מציאות מוטציה בחולה תאפשר גילוי מוקדם בבני משפחתו.

בד"כ חולים עם רקע גנטי יתאפיינו בגיל צעיר של הופעת המחלה, סיפור משפחתי חיובי, ביטוי סינדרומטי, מיקום אופייני לגידול, מולטיפוקאליות, מחלה דו צדדית, מטסטטית. נבדוק בעיקר (לפי השכיחות) את המוטציות ב SDHB, SDHD, VHL, RET ו-NF1.

גרף מס' 1: אלגוריתם לברור גנטי ל-PPGLs



NF1, neurofibromatosis type 1; SDH, succinate dehydrogenase; VHL, von Hippel-Lindau;

Lenders JWM et al; Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 99: 1915–1942, 2014.

הטיפול המומלץ הוא ניתוחי במרכז רב תחומי המשלב כירורגים, אנדוקרינולוגים ומומחי יל"ד והדמיה. הניתוח מחייב הכנה מתאימה (מתן חוסמי אלפא כגון phenoxybenzamine ולאחר מכן חוסמי ביתא) וישנו צורך במעקב ארוך טווח אחר חולים אילו.

היפראלדוסטרוניזם ראשוני - primary hyperaldosteronism (PA)

הפרשה עודפת ולא מבוקרת של אלדוסטרון מביאה לספיגה מוגברת של נתרן דרך תעלות נתרן בנפרון הדיסטאלי, דבר המביא לעלית ל"ד ודיכוי מערכת הרנין-אנגיוטנסין. איבוד בשתן של אשלגן ויוני מימן המוחלפים בנתרן, עשויים להביא להיפוקלמיה ובססת מטבולית. אלדוסטרון עצמו, לבד מעליית ל"ד, הוא הורמון המשרה דלקת ופיברוזיס ומגביר עקה חמצונית במערכת הקרדיווסקולרית וגורם עקב כך לתהליכים דלקתיים ופיברוטיים בשריר הלב, בכלי הדם ובכליות באופן שאיננו תלוי לחלוטין בל"ד. כמו כן ישנה עליה בשכיחות תסמונת מטבולית, סכרת, אוסטאופורוזיס ודכאון בחולי PA.

ישנם שני סוגים עיקריים של PA: הראשון הוא אדנומה מפרישת אלדוסטרון Aldosterone producing adenoma (APA) מהווה 35-40% מהמקרים). השני הוא היפרפלזיה דו צדדית - בה שני האדרנלים מייצרים כמות עודפת של אלדוסטרון (60% מהמקרים BAH) - bilateral adrenal hyperplasia. סוגים נוספים הם glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA - קטן מ-1%-2%) Unilateral primary adrenal hyperplasia (2%), וקרצינומה אדרנלית (פחות מ-1%).

PA נחשב לצורה השכיחה ביותר של יל"ד אנדוקריני ושיעורה בקרב הלוקים ביל"ד מגיע לכדי 5-10%. יש הטוענים כי השימוש הגובר בבדיקת יחס אלדוסטרון לרנין מעלה את שכיחות האבחנה עד ל-20%, במיוחד במקרי יל"ד עמיד. ל-PA טיפול ספציפי עם פוטנציאל סביר לריפוי או להקלה משמעותית. מרבית החולים הם נורמוקלמיים ובעשורים

3-6 לחייהם. יל"ד בחולי PA נע בין קל לקשה ביותר. ב-PA שכיחות יתר של דום נשימה בשינה והוא נטה להשתפר עם טיפול ספציפי .

את מי נסקור למציאות PA?

- ל"ד גבוה מ-150 ממ"כ סיסטולי ואו 100 ממ"כ דיאסטולי.
- יל"ד עמיד.
- ל"ד מתחת ל-140/90 ממ"כ אבל בטיפול של ארבע או יותר תרופות.
- ל"ד והיפוקלמיה ספונטאנית או משנית לטיפול במשתנים.
- יל"ד ואינסידנטלומה אדרנלית.
- יל"ד ודום נשימה בשינה.
- יל"ד וסיפור משפחתי של יל"ד בגיל צעיר או אירוע מוחי בגיל צעיר (מתחת לגיל 40).
- מומלץ לסקור את קרובי המשפחה מדרגה ראשונה של חולה PA.

הערכה גנטית מומלצת לחולי PA מתחת לגיל 20, או לקרובי משפחה של חולה PA אשר אובחן בטרם מלאו לו 40 שנה או עבר אירוע מוחי מתחת לגיל זה (גן היברידי GLUCOCORTICOID-REMEDIABLE ALDOSTERONISM-CYP11B1/ CYP11B2 -בו אפשר לטפל בדקסמטזון, או במקרה של גיל צעיר בלבד לנוכחות היפראלדוסטרוניזם משפחתי - TYPE III מוטציה בגן KCNJ5 המקודד לתעלת אשלגן. לצורה השניה יותאם ככל הנראה בעתיד טיפול תרופתי ספציפי).

אבחנת PA:

בדיקת הסקר הראשונה היא מדידת (ARR) Aldosterone/renin ratio, אך יש להיות ערנים למספר רב של מגבלות:

- תוצאת כזב חיובית של מדידת ריכוז רנין (ולא אם מודדים פעילות רנין) תיתכן בשלב הלוטאלי של המחזור, או בשימוש בגלולות המכילות אסטרוגן, המורידות רמות רנין.
- תשובת כזב חיובית של ARR תיתכן באי ספיקה כליתית (יצור רנין מופחת והיפרקלמיה מגרה הפרשת אלדוסטרון), בגיל מבוגר (הפרשת רנין יורדת הרבה יותר מאשר הפרשת אלדוסטרון עם הגיל), בחולי תסמונת גורדון (יל"ד בנוכחות היפרקלמיה- פסאודוהיפראלדוסטרוניזם TYPE II).
- חוסמי בטא, אלפא מתיל דופא, קלונידין ו-NSAIDS יכולים לדכא רמות רנין ולגרום ליחס ARR שהוא כוזב חיובית.
- מציאות היפוקלמיה גורם לתוצאת כזב שלילית של ARR עקב דיכוי הפרשת אלדוסטרון.
- תשובת כזב שלילית של ARR תיתכן במצבים מגרי הפרשת רנין כגון: הגבלת מלח בדיאטה, היצרות בעורקי הכליה ול"ד קיצוני, הריון (הפרוגסטרון נוגד את פעילות האלדוסטרון ברמת הרצפטור), טיפול במשתנים (כולל אלדקטון), חוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידינים, חוסמי האנזים המהפך וחוסמי הקולטן לאנגיוטנסין ACE/ARB.
- לא ברור האם שימוש ב-SSRI יגרמו לירידה כוזבת של ARR.

כאשר מודדים פעילות רנין וערכי אלדוסטרון בנ"ג לד"ל הערך הסף המקובל של ARR הינו מעל ל-30. במחקרים אחרונים כאשר מודדים רמת רנין ישירה-DRC ב-mU/l, ו-PAC בנ"ג לד"ל הטענה היא שהסף לאבחנה צריך להיות נמוך יותר באזור 1.12-3.7. שימוש בערכי החציון התחתון בטווח זה, מביא ללא ספק לאבחנת יתר.

טבלה מס' 2: ערכי סף של ARR, בתלות בשיטת הבדיקה ובמדידת PAC, PRA ו-DRC ביחידות קונבנציונאליות ויחידות בינלאומיות (SI)

	PRA בננוגרם/מל"/לשעה	PRA בפיקומול/ליטר/דקה	DRC * מילי-יחידה/ליטר	DRC * נ"ג/ליטר
אלדוסטרון בפלסמה נ"ג/ד"ל	20	1.6	2.4	3.8
	30**	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
אלדוסטרון בפלסמה פיקומול/ליטר	750**	60	91	144
	1000	80	122	192

* - direct renin concentration - DRC: בדיקה חדשה בה הקורלציה בין DRC ל-PRA גרועה בתחום מתחת ל 1 ננוגרם למ"ל לשעה שזה תחום העניין להגדרת PA.

** - ערך הסף המקובל ל ARR הוא 30, והוא 750 אם מבטאים אלדוסטרון ב-SI UNITS

להגברת הרגישות לפני בצוע בדיקת ARR מומלץ להפסיק טיפול במשתנים לפחות 4 שבועות ותרופות אחרות לפחות בין 2-4 שבועות. על מנת לאזן ל"ד ניתן להיעזר בורפאמיל, הידראלזין ואו פרזוצין. במידה ולא ניתן להחליף לתרופות אילו יש לזכור כי ARR גבוה בנוכחות טיפול במשתנים, ACE/ARB/CCB - dihydropyridine מאוששים את האבחנה בעוד שחוסמי ביתא כנראה מגבירים את תשובת הכזב השלילית.

יש לבצע את הבדיקה כשהחולה נורמוקלמי. רצוי לעודד צריכת מלח חופשית במידת האפשר לפני הבדיקה. בדיקה בשעות המאוחרות של הבוקר, בישיבה, לאחר שעתיים עד 4 שעות של הליכה או עמידה יגבירו את רגישות הבדיקה.

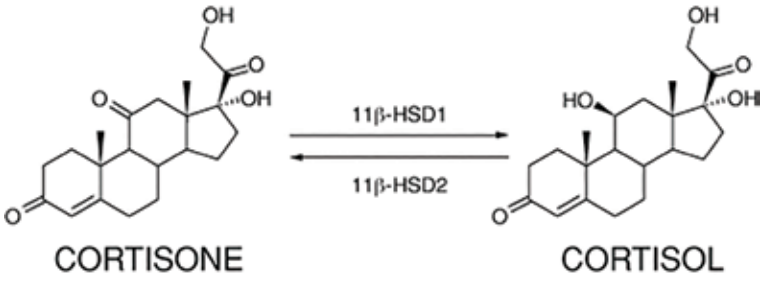
יש להתייחס לבדיקת ה-ARR כבדיקת סקר בלבד. יש לחזור עליה פעם נוספת לפני החלטה על המשך ברור על ידי מבחני דיכוי אשר יאששו או ידחו את האבחנה (מומלץ העמסת מלח פומי או מתן סליין תוך ורידי או דיכוי ע"י Fludrocortisone או קפטופריל). רמת אלדוסטרון גבוהה מ-10 נ"ג/ד"ל ורמת פעילות של רנין בפלסמה הנמוכה מ-1 נ"ג /מ"ל/לשעה דורשות המשך ברור.

באם מבחן הדיכוי הינו חיובי מומלץ להמשיך בבדיקות הדמיה CT או MRI. בדיקות אלו נכשלות לעיתים קרובות בזיהוי APA ומזהות גם אדנומות שאינן מפרישות, ולכן Adrenal venous sampling (AVS) נחשב ל-gold standard על פיו יוחלט על ניתוח ממצא אדרנלי (באבחנה בין BAH ל-APA). בדיקה זו מבוצעת במרכזים המומחים בכך והיא בדיקה פולשנית ומסובכת הדורשת מיומנות גבוהה מצד המצנתר. אין לבצע בדיקת AVS בחולים צעירים מגיל 35, אדנומה חד צדדית ברורה בהדמיה מעל לסנטימטר אחד, התנהגות קלאסית, רמות אלדוסטרון גבוהות מעל 30 נ"ג לד"ל והיפוקלמיה בהם ניתן להמשיך ישרות לניתוח. כמו כן, אין לבצע את הבדיקה במטופלים עם תחלואה גבוהה והוריות נגד לניתוח.

במידה ונמצאה APA טיפול הבחירה הינו ניתוחי. ניתוח משיג ריפוי יל"ד ב-50-60% או יותר, בעיקר שלא בגיל המבוגר, ולהפחתה בטיפול התרופתי הנצרך באחרים. בשאר המקרים הטיפול הינו על ידי טיפול נוגד פעילות אלדוסטרון: אלדקטון, אפלרנון ואמילוריד. תופעות הלוואי של אלדקטון הם גניקומסטיה, erectile dysfunction, וירידה בליבידו עקב חסימה לא ספציפית של הרצפטור לאנדרוגנים בגברים, ובנשים עקב הפעילות האסטרוגנית והפרוגסטיבית נראה הפרעות מחזור והגדלת חזה. אפלרנון הוא ספציפי יותר ולכן שיעור תופעות הלוואי שלו קטן יותר. ברם, הוא פוטנטי פחות ודורש מינון של פעמיים ביום. בעתיד יהיה מקום ל Aldosterone synthase inhibitors הנמצאים בפיתוח.

AME - Apparent mineralocorticoid excess syndrome

קורטיזול נקשר לרצפטור המינרולקורטיקואידי ביעילות דומה לזו של אלדוסטרון, ורק נוכחותו של האנזים 11β-HSD2, הצמוד לרצפטור ואשר גורם לאינאקטיבציה של קורטיזול על ידי היפוך שלו לקורטיזון, מגנה עליו מהפעלת יתר על ידי קורטיזול שריכוזו בדם גבוה פי 100 מזה של אלדוסטרון. פגיעה בפעילות האנזים 11β-HSD2 גורמת להפעלה מינרלוקורטיקואידית עודפת על ידי קורטיזול שלא "נוטרל".



ירידה בפעילות 11β-HSD2 יכולה להיות תורשתית או משנית לעיכוב על ידי glycyrrhizic acid (נגזרת של ליקוריץ). התסמונת המולדת מועברת בצורה אוטוזומלית רצסיבית.

התסמונת המולדת תתבטא ביל"ד בילדות, היפוקלמיה, משקל לידה נמוך, קושי בעליה במשקל ובגדילה, פוליאוריה ופולדיפסיה. בחולים אלה נראה בססת מטבולית, ערכי רנין ואלדוסטרון נמוכים וערכי קורטיזול תקינים.

לעיתים נראה הסתמנות של AME במקרים של קושינג אקטופי בו כמויות הקורטיזול גבוהות מכפי יכולת ה"נטרול" של האנזים 11β-HSD2.

אבחנה תתקבל על ידי הדגמה של יחס גבוה של מטבוליטים של קורטיזול לקורטיזון באיסוף שתן של 24 שעות (בד"כ מעל לפי 10 מהנורמה).

תסמונת קושינג - Cushing Syndrome

הצורה הנפוצה ביותר של תסמונת קושינג היא יאטרוגנית (מתן סטרואידים). קושינג אנדוגני הוא יחסית נדיר ומוערך כ 1-3 מקרים חדשים למיליון איש לשנה. הפרשת יתר של ACTH על ידי גידול היפופיזארי אחראית ל85% ממקרי תסמונת קושינג אנדוגני ונקראת "Cushing disease". קושינג היפופיזארי נפוץ יותר בנשים ובד"כ מסתמן בין גילאים 20-50 שנה. הפרשה אקטופית של ACTH וצורות שהן בלתי תלויות בהפרשת ACTH (כגון אדנומות אדרנאלית, קרצינומות אדרנאליות, והיפרפלסיה נודולארית של האדרנלים) מהוות יחדיו כ- 15% מהמקרים. יל"ד מופיע ב-75-80% מהמקרים. המנגנונים בהם נוצר יל"ד בתסמונת זו הם: יצור יתר של deoxycortisol (DOC), השפעות גלוקוקורטיקואידיות ישירות כגון רגישות יתר לחומרים מכווצי כלי דם (כגון אפינפרין, אנגיוטנסין II), עליה בתפוקת הלב, אקטיבצית מערכת רנין אנגיוטנסין על ידי עליה ביצור אניגיוטנסינוגן בכבד, וכן הפעלת הרצפטור למינרלקורטקואידים על ידי קורטיזול.

הסתמנות קלינית: הסמנים והתסמינים הטיפוסיים הם עליה במשקל והשמנה בטנית, פנים עגולות ואדומות, צבירת שומן מעל עצמות הבריח ובעורף, easy bruising, עור דק, סטריאות סגולות בד"כ בעובי מעל 1 ס"מ, ריפוי פצע איטי, חולשת שרירים, שינויים התנהגותיים (כגון חוסר שקט, דכאון), שיעור יתר, היפראנדרוגניזם, יל"ד, אוסטאופניה ואוסטאופורוזיס, אי סבילות לסוכר עד לסוכרת, דיסליפידמיה, זיהומים אופורטוניסטיים ופטרייתיים, אי סדירות מחזור ואבני כליה.

מומלץ לסקור לתסמונת קושינג בחולי יל"ד אשר מופיעים עם מקבץ מהסמנים והתסמינים המצויינים למעלה.

בבדיקות המעבדה נוכל למצוא ערכי סוכר גבוהים בצום, דיסליפידמיה, היפוקלמיה, ספירת דם לבנה גבוהה עם לימפופניה יחסית, רמות אלדוסטרון ורנין הן בדרך כלל תקינות או נמוכות (ערכי DOC תקינים עד גבוהים). ערכים גבוהים של אנדרוגנים, אלדוסטרון ו-DOC יכולים לרמז על קרצינומה אדרנלית.

מומלץ לבצע מבחן דיכוי לילי של 1 מ"ג דקסמטזון (רמת קורטיזול מעל 50 ננומול לליטר דורשת המשך בירור), מדידת רמות קורטיזול חופשי לילי ברוק ואיסוף שתן של 24 שעות לקורטיזול חופשי. יש להמשיך בירור אם הממצאים חיוביים בשניים מהמבחנים המתוארים למעלה. יודגש כי בדיקת הרוק ואיסוף השתן בודקים קורטיזול חופשי ולכן אינם תלויים בנסיבות המעלות cortisol binding globulin (כגון הריון או שימוש בגלולות המכילות אסטרוגן אשר יכולות לתת תשובת כזב חיובית בבדיקת דיכוי דקסמטזון) כמו גם שימוש בתרופות הגורמות לפינוי מהיר של דקסמטזון מהפלסמה (כגון תרופות אנטיאפילפטיות). לאחר בצוע בדיקות הסקר מומלץ להפנות את החולה לאנדוקרינולוג לבצוע מבחנים נוספים לאישור האבחנה ולבחינת מקור הפרשת היתר (היפופיזארית מול אדרנאלית או אקטופית).

אקרומגליה Acromegaly

הפרשת יתר של הורמון גדילה מגידול היפופיזארי גורמת לתסמינים הקליניים של אקרומגליה. התסמונת נדירה ושכיחותה כ-70 מקרים למיליון איש.

ההתבטאות הקלינית היא acral and soft tissue overgrowth, dental malocclusion, ארתריטיס דגנרטיבית, הזעה מרובה, עור שמנוני, הצרות תעלה קרפאלית, הפרעות לבביות, סוכרת ויל"ד. יל"ד נמצא ב-20-40% מכלל החולים וקשור באצירת נתרן והרחבת הנפח החוץ תאי.

מומלץ לסקור חולי יל"ד שאצלם נמצא גידול היפופיזארי ו/או תסמיני אקרומגליה כמתואר לעיל.

האבחנה הראשונית נעשית על ידי מדידת רמות Insulin-like growth factor 1 בסרום. לאחר בירור ביוכימי, יש לבצע בדיקת הדמיה של ההיפופיזה בעזרת MRI.

ניתוח היפופיזארי הוא טיפול הבחירה ובמידת הצורך תוספת של טיפול תרופתי וקרינה. יל"ד מגיב בד"כ לטיפול בתסמונת אך אם אי אפשר להשיג ריפוי ניתוחי אזי ישנה תגובה קלינית טובה לשימוש במשתנים.

הפרעות בתפקוד בלוטת התריס

פעילות יתר/ היפרתירואידיזם

שכיחות: כ-0.5-1% מהאוכלוסייה, נפוץ יותר בנשים. הגורמים לכך הינם מחלת גרייבס, זפק רב קשרי טוקסי, אדנומה טוקסית ותירואידיטיס.

השפעת פעילות יתר של הורמוני בלוטת התריס על הרקמות ועליה ברגישות לקטכולאמינים מביאה לדופק גבוה, עליה בתפוקת הלב, עליה בנפח הפעימה, ירידה בתנגודת הסיסטמית והעליה בל"ד הסיסטולי. כמו כן החולים ירדו במשקל, יספרו על אי סבילות לחום, הזעה וחולשת שרירים.

בחולי יל"ד אשר יבטאו תסמינים אלה יש לבדוק רמות TSH ו-Free T4. הטיפול הראשוני בהם יכלול חוסמי ביתא לטיפול בל"ד, דופק מהיר ורעד. הטיפול המכוון ישתנה בהתאם לאטיולוגיה של פעילות היתר.

תת פעילות/ היפוטירואידיזם

שכיחות: תת פעילות מוערכת ב-3.8% מהאוכלוסייה כאשר שיעור תת פעילות תת קלינית מגיעה בין 4.3-8.5% מהאוכלוסייה. יתר ל"ד בעיקר דיאסטולי נפוץ פי 3 בקרב חולים אילו מאשר באוכלוסייה הכללית ואחראי על 1% ממקרי יל"ד דיאסטולי. הסיבות לכך קשורות בעליה בתנגודת הסיסטמית והרחבה בנפח החוץ תאי.

ההסתמנות הקלינית תלויה ברמת ההורמונים הפריפריים ובקצב התפתחות תת הפעילות. חולים יסתמנו כעייפים, בעלי קצב דיבור וחשיבה איטיים, בעלי אי סבילות לקור, סובלים מעצירות, בעלי דופק איטי, בעלי עור יבש, פנים ובעיקר עפעפיים תפוחות, לשון נפוחה וקול נמוך וצרוד. תפוקת הלב נמוכה ולחץ דמם הדיאסטולי יהיה גבוה. הם יתלוננו על קוצר נשימה בבצוע מאמצים.

בנוכחות סימנים ותסמינים אילו בחולים עם יל"ד, יש לקחת רמות בדם של TSH ו-Free T4 על מנת להבדיל בין תת פעילות ראשונית שהיא כשל של הבלוטה מתת פעילות שניונית הנובעת מכשל היפופיזארי/היפותלמי. טיפול בהורמוני בלוטת התריס (מתן תכשיר T4) יביא לירידה בל"ד בשני שליש מהמקרים ולנרמול ל"ד ביתר.

היפרקלצמיה והיפרפאראטירואידיזם ראשוני (PHPT = primary hyperparathyroidism)

הגורם השכיח ביותר להיפרקלצמיה הוא היפרפאראטירואידיזם ראשוני ששכיחותו 0.2% בנשים ו-0.09% בגברים. שכיחות המחלה עולה עם הגיל. בחולי PHPT שכיחות יל"ד נעה בין 10-60%. ברוב המקרים PHPT עשויה להיות אסימפטומטית, אך עלולה להביא גם למגוון סימפטומים הקשורים בהיפרקלצמיה כרונית כגון פוליאוריה, פולידפסיה, עצירות, אוסטאופורוזיס, אבני כליה, כיב פפטי ויל"ד. לא נמצאה קורלציה ישירה בין רמות הורמון הפאראטירואיד או רמות הקלציום ליל"ד. חלק ממקרי יל"ד יכולים לנבוע מסיבוך כלייתי של PHPT.

מומלץ לסקור חולי יל"ד היפרקלצמיים לנוכחות PHPT על ידי מדידת רמות פאראטירואיד הורמון בדם ואסוף שתן של 24 שעות להפרשת סידן (בכדי לשלול מקרי familial hypocalciuric hypercalcemia).

הטיפול ההמומלץ ב-PHPT הינו ניתוחי, אך לניתוח אין השפעה ברורה או עקבית על לחץ הדם. בחולים שאינם כשירים לניתוח, ניתן להציע טיפול בקלציממטים כגון cinacalcet.

ביבליוגרפיה

- Lenders JWM et al; Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 99: 1915–1942, 2014.
- Young WF et al ; Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement, Endocrine Reviews 38: 103–122, 2017.
- Williams TA et al; Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited, European Journal of Endocrinology 179, R19–R29, 2018.
- Funder JW et al; The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 101: 1889–1916, 2016.
- Manolopoulou J et al .Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. J. Hypertens. 33 (12): 2500–2511, 2015.
- Yang J et al. Diagnosing endocrine hypertension: a practical approach Nephrology; 22: 663–677, 2017.
- Young WF et al. Endocrine HTN: then and now. ENDOCRINE PRACTICE 16; 5; 888-902, 2010.
- Guignat L et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European Perspective. European Journal of Endocrinology 163; 9–13;2010.

פרק 15

מצבים נוספים של יתר לחץ דם משני: דום נשימה בשינה, תרופות הגורמות ליתר לחץ דם, יתר לחץ דם בהריון

ד"ר שני זילברמן-איצקוביץ

ד"ר לאוניד פלדמן

פרופ' שי אפרתי

דום נשימה בשינה - Obstructive Sleep Apnea (OSA)

תסמונת דום נשימה בשינה היא הפרעת שינה המתבטאת בהפסקת נשימה (אפניאה) או ירידה בקצב ועומק הנשימה (היפופניאה) החוזרת על עצמה באופן קבוע, וגורמת לירידה משמעותית באיכות השינה. שכיחות תופעת דום נשימה בשינה הולכת ועולה בעולם המערבי, יחד עם העלייה בהשמנה והזדקנות האוכלוסייה. כיום דום נשימה בשינה קיים ב-40% מהמטופלים עם יל"ד, ומהווה סיבה הפיכה ליל"ד (1).

דום נשימה בשינה מהווה גורם סיכון בלתי תלוי לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. הבירור מתבצע על ידי מעבדת שינה ומומלץ בכל החולים בעלי אחד מהמצבים הבאים:

- יל"ד עמיד לטיפול תרופתי, יל"ד לילי, או היעדר ירידה תקינה של לחץ הדם בשינה
- רקע של נחירות בזמן השינה
- הפסקות נשימה בזמן שינה
- עייפות במהלך היום ונטייה להרדמות
- השמנת יתר - BMI מעל 30
- צוואר קצר עם היקף גבוה מ-42 ס"מ

הטיפול בדום נשימה בשינה כולל שינויי אורחות חיים וירידה במשקל וטיפול על ידי עזרים טכניים להורדת הסיכון לדום נשימה הכוללים סדים מיוחדים לשמירה על נתיב אוויר פתוח. הטיפול אשר כיום מקובל כיעיל ביותר הינו CPAP אשר יוצר לחץ אוויר חיובי ומונע סגירה של נתיב אוויר.

מעבר למניעת דום הנשימה, יש להשיג את ערכי המטרה של לחץ הדם גם ע"י טיפול תרופתי. נכון להיום, אין מחקרים מבוקרים על הטיפול התרופתי המועדף, ועל כן בחירת הטיפול תהיה לפי עקרונות כלליים לטיפול תרופתי ביל"ד (ראה פרק: טיפול תרופתי ביל"ד).

יל"ד משני לטיפול תרופתי

תרופות ותוספי מזון מהווים את אחת הסיבות ההפיכות ליל"ד או לחוסר יכולת לאזן מטופלים עם יל"ד. ישנן תרופות אשר מומלץ להימנע מהן במטופלים עם יל"ד, אם כי לא תמיד ניתן להימנע מהן. על כן, יש להכיר את התרופות והמנגנונים השונים שבהן תרופות גורמות ליל"ד ובהתאם לכך לבחור את הטיפול הנכון בלחץ הדם שנגרם מהתרופה.

התרופות השכיחות הגורמות ליל"ד מסוכמות בטבלה מס' 1.

טבלה מס' 1 - תרופות שכיחות היכולות לגרום לעליית ערכי לחץ הדם והטיפול המומלץ (2-7):

תרופות וחומרים	פירוט השכיחות והמנגנון ליל"ד	טיפול ליל"ד הנגרם מהתרופה
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS)*	עיכוב COX 1 ו/או 2- וירידה בייצור פרוסטגלנדינים. המנגנונים כוללים: כיווץ כלי דם, צבירת מלח ומים, הפעלה של מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS), תגובה מוגזמת לנוראדרנלין, שינוי התגובה לטיפול תרופתי אנטי-היפרטנסיבי לתרופות ממערכת ה-RAAS, חוסמי ביתא, ומשתנים. NSAIDs גורמים בממוצע לעליית ל"ד של כ-5 ממ"כ אך במטופלים עם יל"ד או הפרעה בזרימת דם לכליות, העלייה משמעותית יותר (מטופלים בסיכון הם מטופלים עם מחלות כליה כרוניות, אי ספיקת לב או סוכרת)	הפסקת NSAIDs או החלפתה בתרופה שאינה מסוג NSAIDs באם ניתן. טיפול תרופתי כולל שימוש בתרופות שפעילותן אינן מושפעת מ-NSAIDs כמו חוסמי תעלות סידן, ותרופות הפועלות במנגנון מרכזי (דוגמת clonidine)
סטרואידים סיסטמיים או טופיקליים	הטיפול בסטרואידים סיסטמיים גורם לעליית ל"ד במעל ל-20% מהמטופלים. נובע מהשפעה ישירה של קורטיזול על הרצפטור למינרלוקורטיקואידים ועל כן צבירה של מלח ומים	הורדת מינון סטרואידים אם ניתן והגבלת צריכת מלח. טיפול תרופתי צריך לכלול משתנים על מנת להפחית צבירת מלח. מבין המשתנים, תיאזידים עדיפים על משתני לולאה מכיוון שתיאזידים מפחיתים אובדן סידן ומונעים אוסטאופורוזיס משני לסטרואידים
שורש הליקוריץ' Glycyrrhiza glabra	עיכוב 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 אשר הופך קורטיזול לקורטיזון אשר אינו פעיל. שימוש בשורש הליקוריץ' יגרום לתגובה דומה לשימוש בסטרואידים מבחינת לחץ הדם, צבירת הנתרן ואובדן האשלגן	הימנעות ממזונות המכילים ליקוריץ'
סטרואידים אנבוליים	טסטוסטרון גורם לעליה בייצור אריתרופויאטין בכליה וגורם ליל"ד בכ-3% מהמטופלים המשתמשים בו	להפסיק השימוש באם מתפתח יל"ד
טיפול הורמונלי חלופי לנשים לאחר מנופאוזה (הכולל Estrogen)	גורם לעליה של כ-9 ממ"כ בלחץ הדם. בניגוד לתרופות אחרות, שיטת השימוש כאן חשובה, ושימוש בטיפול הורמונלי בצורת מדבקות לעומת שימוש בכדורים, לא גרם לעליה דומה בלחץ הדם	שימוש במדבקות בלבד
גלולות למניעת היריון (estrogen and progestin)	גורמות לעליה משמעותית בלחץ הדם והתפתחות יל"ד ב-5% מהמטופלות משני להפעלת מערכת RAAS על ידי אסטרוגן. השפעול גורם לאגירת מלח ומים. גלולות בעלות מינון נמוך של אסטרוגנים ופרוגסטין לא הוריד הסיכון ליל"ד	להימנע משימוש במטופלות עם יל"ד עמיד לטיפול תרופתי או שאינו מאוזן
אנלוגים של אריתרופויאטין (Erythropoiesis-Stimulating Agents)	משמשים בטיפול באי ספיקת כליות כרונית, במחלות המטולוגיות ובממאירות. השימוש גורם לעליית ל"ד או החמרת יל"ד ב-20-30% מהמטופלים על ידי כיווץ כלי הדם (vasoconstriction) ועליה בצמיגות הדם	קיימת תגובה טובה לכל קבוצות התרופות ליל"ד, על כן בחירת הטיפול תהיה לפי עקרונות כלליים לטיפול ביל"ד. יש לשקול הורדת מינון, אם ניתן
Calcineurin Inhibitors - **ציקלוספורין וטקרולימוס**	גורמות לכיווץ כלי הדם וצבירת מלח ומים	תרופות הבחירה הינן חוסמי תעלות סידן (כגון אמלודיפין) ולפי הצורך שילוב עם תיאזידים

תרופות וחומרים	פירוט השכיחות והמנגנון ליל"ד	טיפול ליל"ד הנגרם מהתרופה
Vascular endothelial growth factor (VEGF)- **מעכבי רצפטור** tyrosine kinase**	גורמים ליל"ד ב-17-60% מהמטופלים, לעיתים מלווה בפרוטאינוריה. לחץ הדם יכול להופיע בכל שלב במהלך הטיפול בתרופות אלו ושימוש בהן מחייב ניטור ל"ד קבוע	הטיפול המועדף, בעיקר בשל הפרוטאינוריה, הינו תרופות המעכבות את מערכת ה-RAAS (ACE-I, ARBs). ניתן להוסיף חוסמי תעלות סידן ומשתנים לפי הצורך
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) **(משמשים בטיפול לדיכאון והפרעות פסיכיאטריות)**	שילוב תרופה זו עם מאכלים עתירי טירמין גורם לעליות ל"ד מהירות, בשל עודף טירמין בדם אשר משחרר נוראדנלין	הימנעות ממזונות עתירי טירמין. במצבים של יל"ד שלא ניתן לטיפול ניתן להחליף את התרופה
Venlafaxine, Desvenlafaxine **(נוגדות דיכאון)**	יל"ד המתפתח בתרופות הללו הוא תלוי מינון	באם ניתן להוריד מינון. אם מתפתח ל"ד שלא ניתן לאיזון יש להחליף את התרופה
Clozapine, Olanzapine **(אנטי-פסיכוטיות בלתי ספציפיות)**	שפעול מערכת העצבים הסימפתטית	להוריד מינון או להחליף את התרופה
amphetamine, cocaine, ecstasy, modafenil **(חומרים ממריצים)**	שפעול מערכת העצבים הסימפתטית על ידי העלאת ריכוז נוראדרנלין בסינפסות. התגובה מתווכת על ידי כיווץ כלי דם פריפריים ועליה בדופק והתכווצות הלב	בשלב האקוטי הטיפול המומלץ הינו בנזודיאזפינים. אם יל"ד נמשך ניתן לטפל ב-nitroglycerine או nitroprusside. השימוש בחוסמי ביתא, במיוחד הסלקטיביים, אינו מומלץ כטיפול בחירה.
Caffeine	עליות חדות של ל"ד (שימוש כרוני לא גורם לל"ד גבוה או מחלות לב וכלי דם)	להגביל צריכה עד 300 mg ליממה, להימנע בחולים עם יל"ד בלתי נשלט
טיפול לגודש באף ושיעול המכיל pseudoephedrine, phenylephrine	יל"ד וטכיקרדיה משני לשפעול רצפטורים אלפא-אדרנרגיים	מומלץ להימנע במטופלים עם יל"ד לא נשלט
שימוש בצמחי מרפא שלא במרשם	Ephedra alkaloids (ma-huang), Synephrine (Bitter orange) משמשים לירידה במשקל ויכולים להוביל לכיווץ כלי דם ול"ד לא נשלט. Yohimbine אשר משמש לטיפול באימפוטנציה בגברים, הינו אגוניסט לרצפטור אלפא-2 אדרנרגי	יש להימנע משימוש בתכשירים אלו במטופלים עם יל"ד
אלכוהול	היעדר הרפיה של כלי הדם משני לנזק חמצוני לאנדותל כלי הדם. עליה בלחץ הדם שנצפית בצריכה כרונית של אתנול הינה בין 5 ל-10 ממ"כ	הפחתה בצריכת אלכוהול עד 2 משקאות ליום לגבר ומשקה אחד לאישה, פעילות גופנית, מעכבים של מערכת ה-RAAS או חוסמי תעלות סידן

הערות לטבלה:

* NSAIDs: שימוש בתרופות אלה שכיח במצבים רבים כולל מחלות ראומטיות, כאבים הנובעים ממערכת השלד, ושימוש בתרופות גם ללא מרשם לצורך מניעת חום וכאבים. הטיפול יכול להגיע בצורת כדורים, זריקות, נרות או משחות.

דוגמאות שכיחות:

- Celecoxib (סלקוקס וסלברה)
- Etodolac (אתופן)
- Etoricoxib (ארקוקסיה)
- Diclofenac (וולטרן, אביטרן)
- Ibuprofen (נורופן ,אדוויל, אדקס, איבופן ואיבופרופן)
- Indomethacin (אינוביס)
- Naproxen (נקסין ונפרוקסי)

השימוש ב NSAIDs אינו מומלץ למטופלים עם יל"ד עמיד לטיפול תרופתי, אי ספיקת כליות כרונית וחולים בסיכון גבוה למחלות קרדיווסקולריות.

** קבוצת התרופות המעכבות VEGF: השימוש בתרופות אלו נימצא במגמת עלייה בשנים האחרונות לטיפול בממאירויות שונות.

דוגמאות לתרופות הנמצאות בשימוש:

- Sunitinib (sutent)
- Sorafenib (nexavar)
- Vandetanib (caprelsa)
- Pazopanib (votrient)
- Axitinib (inlyta)
- Regorafenib (stivarga)
- Aflibercept (eylea)

יל"ד בהיריון

יל"ד בהיריון מוגדר כל"ד מעל 140/90 ומופיע ב-10%-5% מההריונות. ל"ד גבוה מהווה גורם סיכון משמעותי לתחלואה ותמותה אימהית ועוברית. התחלואה לעובר כוללת לידה מוקדמת, עצירה בגדילה תוך רחמית, והפרדות שליה היכולה להוביל למות העובר (8).

יל"ד בהיריון מסווג לפי מספר קטגוריות:

- יל"ד קיים טרום הריוני - יל"ד שאובחן טרום ההיריון או במהלך ההיריון עד שבוע 20, ונמשך מעבר ל-42 יום לאחר הלידה
- יל"ד הריוני חולף - יל"ד המופיע לאחר שבוע 20 להיריון או בימים לאחר הלידה, וחולף עד 42 יום לאחר הלידה. ללא סימנים לפרה-אקלמפסיה או פגיעה באיברי מטרה.
- פרה אקלמפסיה - יל"ד המופיע לאחר שבוע 20 להיריון ומלווה בפרוטאינוריה (מעל 300 מ"ג ליממה), מתרחשת ב-3.8% מההריונות.
- פרה-אקלמפסיה קשה מלווה מאפיינים נוספים הכוללים: עליה באנזימי כבד, המוליזה וטרומבוציטופניה (HELLP syndrome), החמרה בתפקודי הכליות (עליה בקריאטינין מעל 1.1 מ"ג/ד"ל או הכפלת קריאטינין), בצקת ריאות, הפרעות ראיה או הפרעות נוירולוגיות אחרות.
- פרה-אקלמפסיה המתווספת ליל"ד טרום הריוני - החמרה ביל"ד או הופעת פרוטאינוריה חדשה במטופלת עם רקע של יל"ד.
- אקלמפסיה - הופעת פרכוסים המיוחסים ליל"ד בהיריון, ללא סיבה אחרת לפרכוסים.

בירור ומעקב ליל"ד בהיריון וסיבוכיו מומלץ לכל הנשים בהיריון גם אם לא ידוע על בעיות ל"ד טרום ההיריון.

ערכי סף לטיפול בזמן הריון:

ל"ד סיסטולי 149-140 ממ"כ או ל"ד דיאסטולי 95-90 ממ"כ - יש להמליץ על מעקב תכוף והגבלה בפעילות גופנית. אין להמליץ על דיאטה דלת מלח, ירידה במשקל, תוספת סידן או שמן דגים.

בכל חולה עם יל"ד בהיריון, יש לעקוב אחר המוגלובין, טסיות, חומצה אורית וקריאטינין בדם, יש לבדוק רמת אנזימי כבד ו-LDH, שתן לכללית ואיסוף שתן 24 שעות לחלבון.

טיפול תרופתי מומלץ כאשר ל"ד 150/95 ומעלה או יל"ד 140/90 מלווה באחד מהמצבים הבאים:

- פרה אקלמפסיה או פרה-אקלמפסיה המתווספת ליל"ד הקיים לפני ההיריון
- יל"ד עם פגיעה באיברי מטרה גם ללא תסמינים בכל עת במהלך ההיריון

ערכי ל"ד 170/100 ומעלה מצריכים אשפוז מיידי לצורך טיפול ומעקב. טיפול הבחירה הוא labetolol IV על מנת לאזן ל"ד. ניתן להשתמש ב-nitroglycerine במטופלת עם פרה-אקלמפסיה מלווה בבצקת ריאות. במטופלות עם אקלמפסיה ופרכוסים יש להשתמש במגנזיום סולפאט תוך ורידי.

טיפול תרופתי מומלץ/אפשרי במהלך הריון:

- Methyldopa (אלדומין)
- Labetalol (טרנדייט)
- Nifedipine או חוסמי תעלות סידן אחרים

תרופות מהן יש להימנע במהלך הריון:

- תרופות המעכבות את מערכת רנין-אנגיוטנסין אלדוסטרון כולל ACE-I, ARBs, מעכבי רנין ישירים.
- הידרלזין תוך ווריד בשל חשש לתופעות לוואי פרינטליות
- sodium nitroprusside תוך ורידי מחשש להרעלת ציאניד בעובר.

פרוגנוזה:

נשים עם פרה-אקלמסיה הן בעלות סיכון פי 4 ליל"ד גם שלא בהיריון. נשים עם היסטוריה של פרה-אקלמפסיה הן בעלות סיכון כפול למחלת לב איסכמית, שבץ מוחי ואירועים טרומבואמבוליים ורידיים 15-5 שנים לאחר ההיריון.

כניסה להיריון עם יל"ד ברקע:

יל"ד כרוני בנשים הנכנסות להיריון קשור לתוצאים חמורים יותר בהשוואה לנשים עם ל"ד תקין. התוצאים כוללים שכיחות גבוהה יותר של פרה-אקלמפסיה, ניתוחים קיסריים, לידה בשבוע נמוך מ-37, לידה במשקל מתחת ל-2.5 ק"ג, תמותת תינוקות ואשפוזים בטיפול נמרץ ילודים (9).

מומלץ למטופלות עם יל"ד, המעוניינות להרות, לעבור הערכה לפגיעה באיברי מטרה, ולהתאים את הטיפול התרופתי לאיזון אופטימלי טרם הכניסה להיריון. יש לציין כי טיפול ואיזון נכון של הל"ד טרם הכניסה להריון מוריד את הסיכון ליל"ד חמור במהלך ההיריון, אך לא מבטל את הסיכון בתוצאי היריון חמורים לעובר (10).

ביבליוגרפיה

1. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens 2012;30: 633-46.
2. Kruzliak P, Novak J, Novak M. Vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension: from pathophysiology to prevention and treatment based on long-acting nitric oxide donors. Am J Hypertens 2014;27: 3-13.
3. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. Curr Hypertens Rep 2012;14: 304-9.
4. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. World J Cardiol 2014;6: 245-52.
5. Kassel LE, Odum LE. Our own worst enemy: pharmacologic mechanisms of hypertension. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22: 245-52.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018.
7. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. Cancer 2015;121: 311-9.
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018;71: e13-e115.
9. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014;348: g2301.
10. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2017;6.

פרק 16

הטיפול ביתר לחץ דם בבית החולים ובמצבי חירום של יתר לחץ דם

פרופ' ראובן צימליכמן

פרופ' חיים יוספי

מצבי חירום ביל"ד הינם מצבים המאופיינים בעליית לחצי דם מעל ערכים מסוימים (בד"כ בולטת עלייה דיאסטולית מעל 110 או 120 ממ"כ) יחד עם תמהיל של סימנים וסימפטומים. הסימפטומטולוגיה חשובה יותר מהערכים עצמם, והיא זו שמייצרת את 2 התסמונות העיקריות:

Hypertensive Urgency (מצבים דחופים) ו-Hypertensive Emergency (מצבי חירום).

Hypertensive Urgency (מצב דחוף) - בו יש קפיצת ל"ד שאינה קשורה בהופעת נזק לאברי מטרה. התלונות האופיניות הינן סחרחורת, כאבי ראש, דימום מהאף (אפיסטקסיס) או תסמיני חרדה. במקרים אלו מקובל להוריד את לחץ הדם, בעזרת תרופות דרך הפה, תוך 24-48 שעות.

לא הוכח כי הורדה מהירה יותר של לחץ הדם מועילה במקרים אלו, ואולי נהפוך הוא, עלולה להזיק. ברוב המקרים, אין צורך לאשפז את המטופל וניתן לשלוט בלחץ הדם בהדרגה בצורה אמבולטורית.

קיימת חשיבות רבה לנסות ולברר את הסיבה לעליית לחץ הדם או יציאה מאיזון, כגון: חרדה, כאבים לפני/אחרי ניתוח, טיפול תרופתי מעלה ל"ד כגון תרופות נוגדות דלקת מסוג (NSAIDS) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs או מעכבי (COX2i) cyclooxygenase-2 וכו' ולטפל בהתאם.

Hypertensive Emergency (מצב חירום) - במצב זה מדובר בל"ד גבוה המסכן את החולה עקב פגיעה באחד או יותר מאברי מטרה: פגיעה בעיניים (פפילאדמה- בצקת פטמות), בלב (אי ספיקת לב חדה, בצקת ריאות, אוטם שריר הלב או תעוקת חזה), במוח (אנצפלופטיה או שבץ מוחי איסכמי או דימומי), בכליות (אי ספיקת כליות חריפה או חריפה על גבי כרונית) וכן מצבים מיוחדים כמו דיסקציה של האאורטה, רעלת הריון, מתן מזון המכיל TYRAMIN עם חוסמי Monoamine oxidases (MAO), משבר יל"ד בחולי סקלרודרמה, נזק טראומטי לחוט השדרה או חבלות ראש, התקף פאוכרומציטומה, הפסקה פתאומית של תרופות בחולה עם ל"ד גבוה (למשל קלונידין ואלדומין), הרעלת קטכולאמינים, שימוש בקוקאין וכן מצבי malignant hyperthermia המלווים בקפיצת ל"ד.

יש המגדירים רק שבץ דימומי כמצב חירום של יל"ד, מתוך הנחה שבשבץ איסכמי עליית לחץ הדם הינה תוצאה של האיסכמיה המוחית ומנגנון הגנה על איזורי המוח האיסכמיים בגבול האוטם.

במצבי חירום של יל"ד הטיפול יהיה דרך הוריד (IV), באשפוז ולא אמבולטורית. יודגש כי הורדה מהירה מידי עלולה לחשוף את המוח, הלב והכליות לאיסכמיה עקב תת זילוח (משנית לפגיעה במנגנונים האוטורגולטורים בשלושתם) ולכן יש להיות זהירים.

אנצפלופטיה מוחית מהווה סיבוך קטלני של יל"ד ממאיר המתרחש כאשר המוח אינו מסוגל לבצע יותר אוטורגולציה של אספקת דם ונחשף לאיסכמיה מתמשכת ובצקת מוחית מפושטת. האנצפלופטיה לעיתים מלווה בפפילאדמה ו/או דימומים ברשתית העיניים ובסימנים ותסמינים נוירולוגיים.

קצב העליה של לחץ הדם לקביעת חומרת הנזק הינו בעל חשיבות רבה בדומה לערכו האבסולוטי של לחץ הדם ומשך הזמן בו שהה המטופל עם לחץ הדם הגבוה.

מהלך וטיפול במצבי חירום של יל"ד:

האנמנזה והבדיקה הגופנית חשובים ביותר לאבחון הסיבה ולטיפול מתאים. יש לברר ולוודא סימני חבלת ראש, הפרעות במצב ההכרה, חסרים נוירולוגיים, בחילות, הקאות, דימומים או בצקת פטמות בבדיקת הרשתית, כאבים בחזה, כאבי גב חדים או לחלופין כאבי חזה המקרינים לגב, קוצר נשימה, סימפטומים של רעלת הריון (Preeclampsia/eclampsia) וסיפור של צריכת קוקאין, אמפטמינים או מעוררים אחרים, מעכבי COX2, NSAIDs, MAO, פניציקלידין והפסקה פתאומית של תרופות כמו קלונידין. הבדיקות הנדרשות מידית להחלטה על נזק לאברי מטרה מעבר לאנמנזה ולבדיקה הגופנית, כוללות: בדיקת קרקעית העין, אק"ג, צילום חזה, ספירת דם, תפקודי קרישה כולל פיברינוגן, כימיה, CPK, טרופונין, בדיקת שתן לאלבומין, לקריאטינין ולנוכחות כדוריות דם אדומות, לבנות וגבישים ובדיקת הריון בנשים בגיל הפוריות. בדיקות נוספות לפי הקליניקה יכללו CT-ANGIO חזה ובטן לחיפוש דיסקציה של האאורטה, CT או MRI מוחי, אקו לב לחיפוש דיסקציה של האאורטה העולה, אוטם חריף או אי ספיקת לב, אולטראסאונד של הכליות ודרכי השתן ושתן לטוקסיקולוגיה במקרי חשד לצריכת סמים.

במידה ומדובר במצב "דחוף" אך לא ב"מצב חירום" - hypertensive urgency - ניתן לטפל במסגרת מרפאתית ולא להפנות למלר"ד, אך במידה והרופא המטפל הינו בספק בגלל חוסר יכולת לשלול בוודאות נזק לאברי מטרה, בעיקר בגלל העדר בדיקות דם, שתן והדמייה במרפאה, מוטב להפנות למלר"ד. במידה ובמלר"ד לא נמצא נזק לאברי מטרה, ניתן עדיין לטפל בטיפול פומי בהתאם למקובל ב-hypertensive urgency.

למעט המקרים של שבץ מוחי, אין מחקרים המגדירים את יעד לחץ הדם במקרי חירום באופן ברור.

בעיקר חשוב להבין שמעבר להורדת לחץ הדם יש לברר איזה טיפול נוסף צריך לבצע, להצלת האיבר או להצלת חיי המטופל.

טבלה מספר 1:

מתוך הנחיות של ESH 2018 (1), מצבי החירום, היעדים והתרופות המקובלות

הסתמנות קלינית	טווח זמן ויעד הורדת לחץ הדם	טיפול קו ראשון	טיפול חלופי
בצקת פטמות עם או בלי אס"ק כליות	מספר שעות; הפחתת MAP ב-20-25%	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside Urapidil
אנצפלופתיה היפרטנסיבית	הורדת ל"ד תוך שעה לכל היותר ב-25%, אח"כ ל-110-160/100 ממ"כ במהלך 2-6 שעות	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside
תסמונת כלילית חדה	הורדת ל"ד תוך שעה לכל היותר ב-25%, אח"כ ל 110-160/100 ממ"כ במהלך 2-6 שעות	Nitroglycerin Labetalol	Urapidil
בצקת ריאות	הורדת ל"ד תוך שעה לכל היותר ב-25%, אח"כ ל 110-160/100 ממ"כ במהלך 2-6 שעות	Nitroprusside or Nitroglycerin with loop diuretics	Urapidil with loop diuretics
דיסקציה של האאורטה	הפחת SBP מיידית לפחות מ 120 ממ"כ ודופק פחות מ-60	Esmolol and nitroprusside or nitroglycerin or nicardipine	Labetalol OR Metoprolol
אקלמפסיה או פרהאקלמפסיה חמורה/ HELLP	הפחת ל"ד סיסטולי מיידית לפחות מ-160 ממ"כ ודיאסטולי לפחות מ-105 ממ"כ	Labetalol or nicardipine and Magnesium Sulfate	לשקול לידה

התרופות הנפוצות האפשריות לטיפול במצבים אלו כוללות את הניטרוגליצרין במתן IV במינון התחלתי של 5 מ"ג לדקה ועליה הדרגתית לפי הצורך כל 5 דקות. משך הפעולה של התרופה כ 3-5 דקות והיא מתחילה לעבוד תוך כ 1-5 דקות. תרופות נוספות הן האסמולול (עובדת תוך 1-2 דקות למשך 10-30 דקות). ניתנת בבולוס של 0.5-1 מ"ג לק"ג ואז בטיפטוף לפי 50-300 מק"ג לק"ג לדקה. יש לשים לב לתופעות הלואי הידועות של חוסמי ביתא. במשפחה זו אפשר להשתמש גם במטופרולול ולבטולול.

יצויין כי הורדה מהירה של ערכי ל"ד במצבי חירום ללא ניטור המודינמי אינה מומלצת ועלולה לגרום לנזק. יוצא הדופן היחיד לכלל זה הינה דיסקציה של האאורטה, המחייבת הורדה מהירה של לחצי הדם לערכים סביב 120/80 כדי למנוע המשך היוצרות הקרע באינטימה של אבי העורקים.

באירוע מוחי איסכמי חריף יש להוריד את לחץ הדם לערכים סביב 180/105 ממ"כ למשך 24 שעות לאחר הטרומבוליזה. במטופלים שאינם מיועדים לטרומבוליזה ולהם ל"ד הגבוה מ-220/120 ממ"כ, יש להוריד את לחץ הדם ב-15% ל-24 השעות הראשונות.

מטופלים יציבים הסובלים מיל"ד ונשארים גם כעבור יותר מ-72 שעות לאחר השבץ, עם לחצי דם גבוהים מ-140/90 ממ"כ, יש לשקול התחלה או החזרה של התרופות הקבועות להורדה ואיזון ל"ד.

תרומת הרופא בבית החולים לאיזון יל"ד (רופא מלר"ד, רופא פנימי, מומחה יל"ד):

רופא בית החולים, פוגש את המטופל בנקודה אחת (לעיתים יותר) במהלך המחלה. לפיכך יכולתו לעבד את כל הנתונים לכדי החלטה ארוכת טווח ללא המשכיות ומעקב היא מוגבלת. עם זאת, ביכולתו להאיר ולהציף את הבעיה, לאבחן סיבות ולהשפיע משמעותית על מהלך האבחון והטיפול ובכך על הפרוגנוזה של המטופל בעתיד. במקרי יל"ד ממאיר,

יש לערב את המומחה/יחידה/שירות ליל"ד להמשך בירור (סיבה משנית ליל"ד), לאיזון באשפוז ולהמשך מעקב, לפחות פעם בחודש עד להגעה ליעדי מטרה, לאחר שחרור מבית החולים.

יש לזכור שלעיתים המצבים הנלווים לאשפוז (מתח וחרדה, ניתוח, שבר, דלקות למיניהן) יהוו סיבה עיקרית לעלית ל"ד באשפוז ולכן, חשוב ביותר להחליט על מעקב ל"ד ביתי והפניה לרופא המטפל בקופת החולים על מנת להמשיך את התהליך בקהילה.

אין לקבוע אבחנת יל"ד על סמך בדיקות האשפוז בלבד, למעט כמובן במקרים של יל"ד בדרגה 3 או מצבי חירום של יל"ד.

יש בהחלט מקום להמליץ על שינויים תרופתיים המתחייבים בהתאם לנסיבות האשפוז. למשל, היפונתרמיה או עליית חומצה אורית וגאוט כתוצאה ממשתנים, היפוקלמיה ממשתנים שגרמה להפרעת קצב וכו'.

במקרים אלו מומלץ ורצוי בהמלצות מכתב השחרור, לפתוח כל שורה במילים "להפסיק, להתחיל או להמשיך", לגבי כל תרופה עם הסבר ברור לסיבה. מובן שהעדר אזכור של תרופה והשמטתה בטעות מהרשימה, עלול להשתמע כהמלצה להפסקתה ואת זאת ניתן למנוע בעזרת אופן הרישום הנ"ל.

ביבליוגרפיה

1. van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy 2018; doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
2. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. Lancet 2000;356: 411–417.
3. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. Neurology 1978;28:928–939.
4. van den Born BJ, Koopmans RP, Groeneveld JO, et al. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. Stroke 2015;46: 1883–1889.
5. Zhao R, Liu FD, Wang S et al. Blood pressure reduction in the acute phase of an ischemic stroke does not improve short- or long term dependency or mortality: a meta-analysis of current literature. Medicine (Baltimore) 2015;94: e896.
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke 2013;44: 870–947.
7. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Lancet 2011; 377: 741–750.
8. Sandset EC, Murray GD, Bath PM, et al. Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial (SCAST) Study Group. Relation between change in blood pressure in acute stroke and risk of early adverse events and poor outcome. Stroke 2012; 43: 2108–2114.
9. Robinson TG, Potter JF, Ford GA et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomized, open, blinded endpoint trial. Lancet Neurol 2010;9: 767–775.

פרק 17

יתר לחץ דם בסוכרת

פרופ' נפתלי שטרן

ד"ר יונית מרכוס

רקע

פרק זה משקף את ההנחיות המקובלות בעולם לטיפול ביל"ד בחולי סוכרת, אך בשונה מרובן, הוא מתייחס לנושא בהקשר הכללי והמעשי של הטיפול המקובל בסוכרת בישראל.

ל"ד גבוה מתפתח עם הזמן בחולי סוכרת מסוג 1 ומלווה בעיקר סוכרת מסוג 2, בה שכיחותו גבוהה עד פי 2 מאשר באוכלוסייה הכללית. שכיחותו של לחץ הדם הגבוה בסוכרת סוג 2 עולה הן עם הגיל כמו במי שאינם סוכרתיים והן עם התמשכות המחלה. הן האבחון של לחץ הדם במחלה זו והן הטיפול בה - מורכבים, וזאת בגלל הפנוטיפ הסוכרתי רב הפנים, וההולך ומשתנה עם התמשכות הסוכרת, לשלביה.

רכיבי הפנוטיפ הסוכרתי המחייבים מודעות הם:

א. השמנה.

ב. יל"ד לילי או העדר ירידה לילית תקינה בערכי לחץ הדם, עם או בלא הפרעת נשימה חסימתית המתלווה אליה.

ג. פגיעה באברי מטרה: 1) מחלה טרשתית עם תשומת לב מיוחדת למחלה כלילית, קרוטידית ופריפרית; 2) פגיעה כלייתית; 3) אי ספיקת לב סמויה או גלויה; 4) פגיעה במערכת העצבים האוטונומית עם נפילה אורתוסטטית של לחץ הדם.

ד. גיל - שכיחות הסוכרת עולה עם הגיל ומרבית המידע על הטיפול ביל"ד בסוכרת מבוסס על חולים שגילם הממוצע הוא בשנות השישים והשבעים לחייהם. אף שההנחיות הנפוצות בנושא מתייחסות, על פי רוב, לסוכרת כאל מקשה אחת, אין דמיון רב בין חולה סוכרת מסוג 2 בן 31 שאובחן לפני כעשור לבין חולה סוכרת מסוג 2 בן 67 אפילו כאשר ל"ד, המשקל וההמוגלובין המסוכרר שלהם זהים.

אבחון יל"ד בסוכרת

שלב האבחון

דגשים במדידה: באוכלוסייה זו, שמרביתה סובלת מהשמנה וחלקה כבר סובל מפגיעה באברי מטרה כגון פגיעה כלייתית או מחלת כלי דם היקפית, חשיבות מיוחדת ל:

א. מדידת ל"ד בשרוול מותאם לזרוע (רחב, בדרך כלל)

ב. התבססות על מדידת ל"ד המבוססת על ניטור בן 24 שעות, לגילוי יל"ד לילי, או Non-dipping

ג. מדידה בשתי הזרועות

ד. מדידת ל"ד הן בישיבה/שכיבה והן בעמידה, על מנת לשלול תת ל"ד אורתוסטטי.

דגשים בהערכת המטופל:

א. דגש על לחץ הדם הסיסטולי: ככלל, לחץ הדם הסיסטולי נוטה להיות גבוה מעט בסוכרתיים מאשר בלא סוכרתיים, ואילו הדיאסטולי נוטה להיות נמוך יותר. למרות שבהמלצותיהם של גופים שונים הודגש הצורך בהשגת ערכי מטרה דיאסטוליים של פחות מ-80 ממ"כ, במציאות, בחולים הסוכרתיים, בעיקר המבוגרים, המהווים את מרבית החולים, הערך הדיאסטולי יורד על פי רוב בקלות מתחת ל-80 ממ"כ, ובתוך הטיפול אף יורד לעתים קרובות אל מתחת ל-70 ממ"כ, בעוד שקשה הרבה יותר להביא את הערך הסיסטולי אל התחום הרצוי. במחקר ה-ACCORD, למשל, לחץ הדם הדיאסטולי הממוצע שהושג בזרוע הטיפול השמרני (ערך מטרה פחות מ-140/90), היה 70.5 ממ"כ, ואילו בזרוע האינטנסיבית - 64 ממ"כ!

ב. תפקוד כליה, הפרשת חלבון בשתן ואשלגן: מכיוון שהטיפול יכלול על פי רוב מעכבי ACE או חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין (ARBs) ועשוי לכלול משתנים, נחוצה הערכה נכונה של התפקוד הכלייתי, בעיקר בגיל המבוגר, בראשית הטיפול ובמהלכו: איס"ק כלייתית עשויה להיות נוכחת בנוכחות קריאטינין "תקין", והסתמכות על eGFR בראשית הטיפול ובמהלכו, עשויה לסייע. יש לשים לב לערכי אשלגן בנורמה הגבוהה או ערכים גבוהים.

ג. גורמי סיכון נוספים: נוכחות גורמי סיכון נוספים כגון סוכרת לא מאוזנת והיפרליפידמיה הם מצב נתון ברב החולים: לא נדרש מספר רב של חולים כדי לאפשר לחוקרי STENO-2 (N Engl J Med. 2003 30;348:383-93) להוכיח כי טיפול אינטנסיבי בו זמני משולב בכל גורמי הסיכון בסוכרתיים היפרטנסיביים מפחית אירועים מקרו-וסקולריים ומיקרו-וסקולריים בכ-50%!

ד. פגיעה באברי מטרה, ובעיקר פגיעה משולבת באברי מטרה: לדוגמא, קיום תת ל"ד אורתוסטטי, קל וחומר בחולה עם היצרות קרוטית משמעותית; היצרות קרוטידית בחולה עם היפוגליקמיה חוזרת. טיפול אינטנסיבי מדי בחולים מסוג זה עלול לסכן את החולה.

הגדרת יתר לחץ הדם בסוכרת:

יל"ד בסוכרת מוגדר על ידי הנחיותיה של של החברה האירופית משנת 2018 כ-140/90 ממ"כ ומעלה, ואילו על ידי ה-ACC/AHA כ-130/80 ממ"כ ומעלה. הגדרת יל"ד זו מבוססת על מדידת ל"ד במשרד הרופא. מכיוון שהגדרת לחץ הדם בעת האבחנה נעשית על מנת להחליט אם החולה מועמד לטיפול תרופתי להפחתת ל"ד, אנו ממליצים לשקלל לתוך החלטה זו את מצבו הכללי של המטופל, על פי סעיפים א'-ד' ב"דגשים בהערכת המטופל": כך למשל, חולה סוכרתי עם מיקרואלבומינוריה יהיה מועמד סביר לטיפול בחוסמי ACE או ARBs גם כאשר לחץ הדם שלו 130/80, ואילו בחולה עם תת ל"ד אורתוסטטי, מתאים יותר להתייחס לערך של 140/90 כערך הקובע. אף שאין עדות לכך ש masked hypertension שכיח יותר בחולי סוכרת, המחיר הבריאותי של יל"ד בלתי מאובחן בחולי סוכרת כה כבד שאנו ממליצים על הערכת ל"ד באמצעות ניטור בן 24 שעות לפני שפוסקים כי החולה הסוכרתי הוא נורמוטנסיבי. יתר על כן, בגלל נוכחות השמנה, יל"ד לילי או non-dipping הקשור להפרעת נשימה חסימתית עלולים להיות מוחמצים כאשר מסתמכים על מדידה במשרד הרופא או מדידה ביתית, במיוחד בסוכרת סוג 2. בסוכרת סוג 1 עם פגיעה כלייתית יל"ד לילי גם הוא עלול להיות מוחמץ בלי ניטור בן 24 שעות. בהמלצות הבינלאומיות השימוש בכלי זה שמרני מאד, אך בארץ הנגישות אליו טובה בהרבה מאשר במרבית הארצות המפותחות, ומומלץ להיעזר בו.

יעד הטיפול ביל"ד בסוכרת:

היעד המקובל שאומץ הן על ידי ה-AHA/ACC והן על ידי החברה האירופית ליל"ד הוא מתחת ל130/80 ממ"כ והוא גם היעד עליו אנו ממליצים.

ל"ד סיסטולי: החברה האירופית ליל"ד מחריגה בני 65 שנה ומעלה מהיעד הסיסטולי של פחות מ-130 ממ"כ וממליצה על ערך יעד סיסטולי שבין 130-139 ממ"כ. בפועל, השגת היעד תלויה לא רק בערכים תיאורטיים מומלצים אלא גם במידת הקושי להשיגם, במניעת סיכונם של המטופלים בהווה מתוך שאיפה למנוע תחלואה בעתיד, בתופעות לוואי ובמצבו הכללי של המטופל. בניגוד למחקרים מבוקרים אקראיים, מעקב קליני צמוד מאפשר זיהוי מוקדם של השפעות שליליות של טיפול תרופתי וצמצום/החלפת הטיפול. בהתבססה על תוצאות מחקר ה-ACCORD בעיקר, המליצה לאחרונה החברה האירופית ליל"ד להימנע מהפחתת לחץ הדם הסיסטולי לפחות מ-120 ממ"כ ואילו אנו סבורים כי אם הושג ל"ד כזה בלא מחיר של תופעות לוואי, בלא תת ל"ד אורתוסטטי, בעיקר בחולים שאינם קשישים, אין להירתע ממנו, בעיקר אם השגתו מגובה בפרופיל ל"ד טוב וללא נפילות בניטור ל"ד בן 24 שעות.

ל"ד דיאסטולי: החברה האירופית ממליצה שלא להפחית את לחץ הדם הדיאסטולי מתחת ל-70 ממ"כ. המלצה זו מבוססת על הצורך לשמור על פרפוזיה כלילית שאינה משתמרת בערכים דיאסטוליים נמוכים ועל ניתוחי POST HOC - של מחקרים על טיפול ביל"ד. עם זאת, המלצה זו קשה לביצוע בחלק ניכר מהחולים הסוכרתיים מבלי לוותר על היעד הסיסטולי, אפילו אם הוא שמרני, דהיינו פחות מ-140 ממ"כ. אנו ממליצים להתמקד בהשגת היעד הסיסטולי. בעת הזו לא ברור אם הנזק שבאי השגת היעד הסיסטולי עולה על/פחות מן הנזק שבהפחתה יתרה של הערך הדיאסטולי.

חשיבות איזון סוכרת במקביל לשיפור לחץ הדם: במחקר ה-ADVANCE התוצאות הטובות ביותר הושגו כאשר טיפול בשילוב של חוסם ACE ו-INDAPAMIDE לווה באיזון טוב יותר של הסוכרת, בלא תלות בלחץ הדם הבסיסי של הסוכרתיים. מחקר זה מתאים גם לתוצאות STENO ו-STENO-2.

האמצעים להפחתת לחץ הדם בסוכרת:

אמצעים שאינם תרופתיים: שיפור באורח החיים חשוב בסוכרת ועשוי להקל על הטיפול בלחץ הדם ולשפר גם את הסוכרת עצמה, שכאמור לעיל, שליטה טובה בה בשילוב טיפול מיטבי בלחץ הדם מביאים לשיפור הניכר ביותר באשר לתמותה, אירועים קרדיווסקולריים ומחלת הכליה בסוכרת. הפחתת משקל, תזונה נכונה והפחתת צריכת המלח [שנמצאה מוגברת כמעט פי 2 בארץ בסקר של משרד הבריאות] ופעילות גופנית אינם מחליפים טיפול תרופתי ביל"ד ואינם דוחים את מועד התחלת הטיפול אלא מתלווים באפן מתמשך לטיפול התרופתי.

טיפול תרופתי ביל"ד: הטיפול המיטבי כולל שימוש במעכב ACE או ARB בשילוב חוסם תעלות סידן (CCB). הטיפול המשולב הזה יעיל בהפחתת ל"ד, בהגנה על הכליה ובהפחתת אירועים מקרו-וסולריים ומיקרו-וסקולריים. יש הממליצים על טיפול משולב כבר בשלב הראשוני של ההתערבות התרופתית, אך המלצה זו צריכה להתחשב בנסיבות הקליניות כגון דרגתו של יתר לחץ הדם ההתחלתי, קיום תת לחץ אורתוסטטי, תפקוד הכליה ורמת האשלגן. גם כאשר מתחילים בטיפול חד תרופתי, לאור סיבות אלה, אין להשתהות בניסיון הטיפולי וקידומו ויש לשאוף להשגת היעד מוקדם ככל האפשר. טיפול לגיטימי, אף שנמצא יעיל פחות, הוא שלוב ACE יחד עם משתן מקבוצת התיאזידים או דומיהן כגון כלורתלידון או אינדפאמיד (pamid). אין לשלב חוסמי ACE עם ARBs מכיוון ששילוב זה מביא לעליה בשיעור הפגיעה הכלייתית. לעתים קרובות נחוץ שלוב של שלוש תרופות או יותר על מנת להתקרב לערכי המטרה או להשיג אותם. חוסמי ביתא ממשיכים להיות פופולריים בטיפול ביל"ד בארץ, אך הם יעילים פחות בהפחתת ל"ד ובהפחתת תחלואה קרדיווסקולרית בגיל המבוגר בכלל ובסוכרת בפרט. יתר על כן, הם עלולים להחמיר השמנה ותסמינים של מחלת כלי דם פריפריים. מאידך גיסא, שיקולים מעשיים כגון טכיקרדיה או אי ספיקת לב עשויים להביא בכל זאת לכלל צורך בשימוש בהם. חוסמי אלפא עשויים להחמיר אי ספיקת לב או לחשוף אותה, כפי שמסתבר מתוצאות ALLHAT, ולהביא לתת לחץ אורתוסטטי או להחמיר אותו, ועם זאת הצורך בהפחתת לחץ הדם הסיסטולי כופה על המטפל להזדקק להם. שימוש כזה צריך להיות מודרג, תוך שימת לב להופעת יתר של "נפילות" ל"ד, ירידה תנוחתית בלחץ הדם ולצבירת נוזלים.

השפעת תרופות לטיפול בסוכרת על לחץ הדם, הדופק והתחלואה הקרדיו-וסקולרית: הרופא המטפל ביל"ד בסוכרת אינו פועל במבודד ותוצאות הטיפול בתרופות בלחץ הדם אינן מוכתבות אך ורק על ידיהן. מהפכה של ממש מתרחשת כעת באמצעי הטיפול בסוכרת עצמה ולחלק מהתרופות השפעה על לחץ הדם. אגוניסטים של GLP-1 כגון liraglutide מפחיתים מעט את לחץ הדם ומעלים את הדופק בממוצע, והשימוש בהם מפחית גם את התחלואה הקרדיווסקולרית. בפן המעשי, יש חולים שעליית הדופק אצלם אינה קטנה ואינה חולפת, כברוב החולים, וחשוב להכיר בעובדה זו בעת תפירת הטיפול בל"ד, גם כדי שלא לייחס אותה בהכרח לתרופות הניתנות בו זמנית לצורך הטיפול בלחץ הדם. מעכבי SGLT2 נמצאו כמפחיתים באופן דרמטי תמותה ותחלואה בחולי סוכרת. לתכשירים אלה השפעה משתנת והם עשויים גם לשפר את היענות לחץ הדם לתרופות אנטי-היפרטנסיביות, בעיקר בחולים עם יל"ד קשה לטיפול ובנוסף, להעניק הגנה כלייתית משלהן.

בעיות קליניות שכיחות בעת הטיפול ביל"ד בחולי סוכרת:

א. עליה במשקל: בחולי סוכרת סוג 1, עליה במשקל מרעה את המהלך הקליני עד כדי מחיקת היתרון שבטיפול אינטנסיבי מול טיפול סטנדרטי בסוכרת (Diabetes Care. 2017;40:1756-1762). עליה במשקל עשויה לנבוע משימוש באינסולין או באגוניסטים של PPAR GAMMA, כגון פיוגליטזון הניתן כעת להשגה בארץ, התקדמות הגיל, שימוש בחוסמי ביתא או גיל המעבר בנשים. במקרים אחרים העליה במשקל נובעת מאגירת נוזלים ומסמנת התפתחות אי ספיקת לב או מחלת כליה. עליה במשקל מלווה לעתים קרובות בעליה בלחץ הדם ומכאן חשיבות המעקב הצמוד אחר המשקל, מעבר למעקב אחר לחץ הדם. ניתוח בריאטרי מומלץ ומאושר בארץ בחולי סוכרת עם BMI 35 ק"ג/מ^2 ומעלה, והוא משפיע על לחץ הדם לטובה.

ב. הופעת בצקות ברגליים: תופעה שכיחה בהשמנה ועוד יותר בסוכרת עם השמנה. כדי לתת מענה הולם בטיפול ביל"ד ובטיפול הכולל חשוב להבחין בין תופעת לוואי של CCB או של תרופות אחרות המרחיבות כלי דם עורקיים, הופעת איס"ק לב או איס"ק כליות, תרומבוזיס ורידי או נוירופתיה סוכרתית.

ג. תת ל"ד אורתוסטטי: עלול להיות ביטוי לנוירופתיה אוטונומית, משני לתרופות או משני להיפואלדוסטרוניזם היפורנינמי. מעבר להתאמת הטיפול התרופתי יש לזכור כי מצב זה קשור לעתים קרובות ביל"ד לילי.

ד. הרעה בתפקוד הכליה: כאשר קיימת פגיעה כלייתית סמויה או גלויה, עצם ההפחתה בלחץ הדם עלולה להביא לירידה מסוימת בתפקוד הכלייתי, ולעיתים קרובות הרעה זו זמנית. כאשר מדובר בהחמרה המתקדמת עם הזמן ראוי להיוועץ בנפרולוג, לצמצם או להפסיק את השימוש בתרופות העלולות להיות מעורבות הן אלו המשמשות להפחת ל"ד (חוסמי ACE, ARBs, משתנים), אלו המשמשות לטיפול בגורמי סיכון נלווים (לדוגמא - אטורבסטטין בטוחה מבחינה כלייתית, בזפיבראט עלול להזיק) וכמובן אלה המשמשות לטיפול בסוכרת. כדאי לשקול את מינון המטפורמין, ולהעדיף LINAGLIPTIN מבין מעכבי DPP-4. בנוסף יש לשקול קיום פרפור פרוזדורים בלתי מאובחן, מפרצת ותין בטנית עם ובלי עירוב עורקי הכליה, והיצרות עורק הכליה המלווה בירידה בתפקוד הכליה.

ה. הפרעת שינה חסימתית: שכיחה בהשמנה בכלל כולל זו המלווה בסוכרת והטיפול בה משפר לעתים קרובות את תוצאות הטיפול ביל"ד.

ו. הרעה בתפקוד המיני: עיקר המידע בתחום עוסק בבריאות הגבר. לעתים קרובות כורך המטופל את הופעת ההפרעה בתפקוד המיני בתרופה מסוימת, אך לעיתים קרובות החלפת התרופה באחרת אינה משנה את המצב. בחולי סוכרת רבים רמות הטסטוסטרון נמוכות אך ההחלטה אם לטפל בהורמון זה עדיף שתיעשה על ידי אנדוקרינולוג.

פרק 18

השמנה ויתר לחץ דם

ד"ר דרור דיקר

יל"ד הינו סיבוך של השמנה חולנית ולפיכך השמנה חולנית מהווה גורם סיכון להתפתחות יל"ד. למרות עובדה זו אין התייחסות מספקת בקווים המנחים הבין לאומיים לדרך הטיפול המומלצת המתייחסת לקשר בין השמנה חולנית ויל"ד.

בפרק זה נדון בתובנות החדשות המתגבשות לטיפול ביל"ד המשלבות את הטיפול בהשמנה החולנית במכלול השיקולים הטיפוליים.

אפידמיולוגיה:

ישראל מבטאת מידה גבוהה של השמנה. על פי נתוני מדדי האיכות בקהילה 24% מהאוכלוסייה הבוגרת (20-70 שנה) מבטאים השמנה (bmi>30 ק"ג/מ'^{2}), 22% מהגברים ו-25% מהנשים. באוכלוסייה הערבית בנשים מעל גיל 55 שכיחות ההשמנה מגיעה אף לכדי 47%.

ערכי לחץ הדם עולים בעליית ערכי מידת מסת הגוף (bmi). ממחקר התזונה האמריקאי עולה כי היארעות יתר לחץ הדם קשורה לחומרת ההשמנה. בדרגת השמנה ראשונה (bmi=30-35 ק"ג/מ'^{2}) היארעות יל"ד הינה 48%, בשנייה (35-40 ק"ג/מ'^{2}) 55% ובשלישית (40 ק"ג/מ'^{2} ומעלה) 63%.

מחקר שפורסם לאחרונה על 33540 נבדקים ישראלים מצא כי היארעות יל"ד בהשמנה דרגה 2 עומדת על 43% .

מטאנליזה שכללה 57 מחקרים שפורסמה לאחרונה הדגימה כי כל עליה של 1 יחידת bmi מעלה את הסיכון היחסי להתפתחות יל"ד ב-16% וכל עליה של 5 יחידות bmi מעלה את הסיכון היחסי ב 49%. השילוב של השמנה ויל"ד מעלה את אחוז התמותה מתחלואת לב וכלי דם לעומת נבדקים המציגים השמנה בלבד: 26.4% לעומת 14.7% בהתאמה.

הקשר בין השמנה ויל"ד הוכח גם במחקרי ל"ד אשר עשו שימוש בניטור ל"ד רציף 24 שעות (abpm). נמצא מתאם מובהק בין bmi לממוצע לחץ הדם היומי והלילי, לחץ הדופק וקצב הלב כמו גם שכיחות גבוהה של nondipping בנבדקים המבטאים השמנה.

מעניין לציין כי מתאם זה בין השמנה ויל"ד נמצא בנבדקים צעירים בלבד ועומעם בנבדקים מעל גיל 55 במחקר התזונה האמריקאי.

פתופיזיולוגיה

המנגנונים המשוערים המסבירים את ההשפעה הישירה של השמנה על התפתחות יל"ד עדיין נמצאים במחקר. יחד עם זאת רקמת השומן ידועה כתורמת ליצירת יל"ד ע"י תהליכים מטבוליים, הפרשת אדיפוקינים, ציטוקינים ומתווכים נוירו - הורמונליים. ניתן לתאר השפעה מורכבת זו ע"י חלוקה אנטומית של השפעת רקמת השומן.

א. רקמת השומן

רקמת השומן ובעיקרה רקמת השומן הויסצראלית הינה המשפיעה העיקרית על התפתחות יל"ד. זאת על ידי יצירת תחלואה מטבולית הכוללת עמידות לאינסולין, רעילות סוכר, הפרעה בשומני הדם ותהליכים דלקתיים.

בנוסף על תהליכים ידועים אלו רקמה זו מעלה את הלחץ התוך בטני אשר מביא להגברת הלחץ החוץ ותוך כלייתי. תהליכים אלו, אשר יפורטו בהמשך, מביאים להתפתחות יל"ד.

ב. הכליה

הכליה הינה מתווך חשוב בין השפעות רקמת השומן, המוח, המערכת הנוירוהורמונלית והתפתחות ל"ד.

a. הגברת הלחץ החוץ ותוך כלייתי מביאים להפרעה במנגנון הפרשת הנתרן (Renal-Pressure Natriuresis). כתוצאה מכך ישנה ספיגה מוגברת של נתרן אשר מעלה את נפח הדם ומובילה להתפתחות יל"ד.

b. ספיגה עודפת של נתרן מביאה לסינון גלומרולרי מוגבר באמצעות הפחתה בתנגודת של העורק הגלומרולרי האאפרנטי. התמשכות תהליך זה מביאה לפגיעה כלייתית ועליית לחץ הדם בדומה לתחלואה כלייתית סוכרתית.

c. רמות מוגברות של plasma renin activity, אנגיוטנסינוגן, אנגיוטנסין 2, ואלדוסטרון נמצאו בהשמנה ותורמות לעליה בערכי לחץ הדם.

d. רמות מוגברות של אינסולין, תוצאה של עמידות לאינסולין ברקמת השומן, מביאות להפרעה בהפרשת הנתרן ע"י צינוריות הכליה.

ג. כלי הדם

עליית ערכי האינסולין, בשל עמידות לאינסולין הנגרמת כתוצאה של רקמת שומן חולה, מביאה לירידה ביצירת NO; עובדה זו בשילוב מתווכי דלקת כדוגמת VEGF, CRP, TNF-A, IL6, IL1 המופרשים מרקמת השומן החולה מובילים לאי ספיקה אנדותליאלית, פגיעה בכלי הדם ויל"ד.

ד. מוח

השמנה מביאה לעליה ברמות ההורמון לפטין אשר בסופו של תהליך מביאה במספר פרטים באוכלוסייה לשפעול המערכת הסימפטטית. שיפעול זה כשלעצמו מעלה את לחץ הדם מחד ובמקביל משפעל את מערכת הרנין אנגיטנסין אלדוסטרון אשר אף היא תורמת לעליית לחץ הדם. עלית לפטין משפעלת את גרעין ה-POMC בהיפותלמוס ומביאה לשחרור a-MSH אשר נקשר ל-MC4R ומשפעלו. שפעול MC4R מביא לשפעול המערכת הסימפטטית ברמת גזע המוח והגרעין הפאראגנגליוני.

טיפול בחולה המבטא השמנה ויל"ד

חולה המבטא השמנה ויל"ד חשוף לסיכון מוגבר לתחלואה מטבולית ולבבית. חולים אילו זקוקים לטיפול נרחב יותר לצורך איזון לחץ הדם והם עמידים יותר לטיפול מחולים בעלי משקל תקין. בשל מורכבות זו הטיפול חייב להיות רב מקצועי ורב מימדי בדרך שבה טיפול ביל"ד לא יחמיר את התחלואה המטבולית וההשמנה והטיפול במחלת ההשמנה לא יחמיר את איזון לחץ הדם. יעד הפחתת המשקל הנדרש לטיפול ואיזון לחץ הדם בחולה המבטא השמנה הינו 5-15% מהמשקל הבסיסי. התימוכין לגישה זו בספרות וההתייחסות לכך בקווים המנחים כמעט ולא קיימים ולפיכך ההמלצות המובאות להלן נסמכות על מקצת התימוכין אשר כן קיימים.

טיפול בהפחתת משקל בחולה המבטא השמנה ויל"ד

א. שינוי הרגלי חיים

הבסיס ההכרחי לטיפול בהפחתת משקל הינו שינוי תזונתי בתכולת, כמות ודרך צריכת המזון לאורך זמן. דיאטת DASH ודיאטה ים תיכונית דלת פחמימות המשולבות בפעילות גופנית תדירה וסדירה במשך 30-45 דקות במרבית ימות השבוע הוכחו כיעילות בהפחתת ערכי לחץ הדם.

יחד עם זאת למרות העדויות שהובאו לעיל על הקשר בין מידת ההשמנה ויל"ד, התפקיד של הפחתת משקל בטיפול ארוך הטווח ביל"ד אינו נתמך דיו במחקרים קליניים. כאמור הפחתת משקל יכולה להיות מושגת על ידי שינויים התנהגותיים, שינוי תכולת המזון, הרכב המזון וכמות המזון הנצרך ופעילות גופנית. השפעת שינויים אלו על הגורמים הנוירו-הורמונליים הינה בעיקר בתקופת הפחתת המשקל (כ-6-12 חודשים) ומתעמעמת בהתייצבות המשקל. מחקר ה TOPH II אשר בחן שיטות אלו לתקופה ארוכה של 36 חודשים מדגים היטב תובנות אלו. במחקר זה הנבדקים בקבוצת ההתערבות טופלו ע"י יעוץ בשינוי הרגלי חיים בצורה תדירה ותכופה כמו גם הפחתה בכמות הקלוריות הנצרכות ל 1500 ק"ק ליום ו-1200 ק"ק ליום גברים ונשים בהתאמה, זאת בשילוב פעילות גופנית של 30-45 דקות ליום. הפחתת המשקל שהושגה לאחר 6 חודשים הייתה 4.4 ק"ג ולאחר 36 חודשים התעמעמה ל-0.2 ק"ג. הפחתת לחץ הדם הסיסטולית לאחר 6 חודשים עמדה על 3.7 ממ"כ ולאחר 36 חודשים התעמעמה ל-1.8 ממ"כ. הפחתת לחץ הדם הדיאסטולית לאחר 6 חודשים הייתה 3.7 ממ"כ ולאחר 36 חודשים התעמעמה ל-0.9 ממ"כ. רק 13% הצליחו לשמר הפחתה של לפחות 4.5 ק"ג למשך 36 חודש. למרות ההצלחה במניעת התפתחות יל"ד בנבדקים אלו, מחברי המחקר מציינים את הקושי לשמר את ההישג של הפחת המשקל ולחץ הדם לאורך זמן בעזרת שינוי הרגלי חיים. במחקר ארוך נוסף על נבדקים ישראלים נבחנה השפעת הרכב ותכולת הדיאטה עם או בלי פעילות גופנית על שינוי רקמת השומן. המישלב המיטבי להפחתת משקל ולחץ הדם היה של דיאטה ים תיכונית נמוכת פחמימות עם פעילות גופנית. גם כאן נצפתה הפחתה משמעותית של המשקל ולחץ הדם ב-6 חודשים ראשונים עם התעממות האפקט ועליה מחודשת במשקל ובלחץ הדם לאחר כ-24 חודשים.

ב. טיפול תרופתי להפחתת משקל

הטיפולים התרופתיים הקיימים והמאושרים ברחבי העולם להפחתת משקל כמו גם השפעתם על ערכי לחץ הדם מפורטים בטבלה 1. יחד עם זאת, למרות שהשפעת תרופות אלו על ערכי לחץ הדם נמדדה במהלך מחקרי תרופות אלו, אין מספיק מידע מחקרי, אם בכלל, על השפעת תרופות אלו על לחץ הדם כתוצא ראשוני. גם ניתוח שבוצע ע"י קבוצת Cochrane 2016 אינו מקדם בשל אי הכללת התרופות המובילות כיום להפחתת משקל בישראל ובאירופה: ליראגלוטייד, לורקאסרין ובופרופיון/נלטרוקסון.

a. אורליסטאט 120 מ"ג (קסניקל): במחקר הקסנדוס בנבדקים לא סוכרתיים המבטאים השמנה אשר כ-4 שנים וכלל 1640 נבדקים שנטלו קסניקל 120 מ"ג 3 פעמים ביום בשילוב שינוי הרגלי חיים ו-1637 נבדקים אשר ביצעו שינוי הרגלי חיים בלבד. הבדל ירידת המשקל המובהק לאחר שנה עמד על 4.0% ולאחר 4 שנים עמד על 2.6%. הפרש ירידת לחץ הדם הסיסטולי לאחר שנה עמד על 2.1 ממ"כ ולאחר 4 שנים עמד על 1.5 ממ"כ. הפרש ירידת לחץ הדם הדיאסטולי לאחר שנה עמד על 1.0 ממ"כ ולאחר 4 שנים עמד על 1.3 ממ"כ. קרוב לוודאי שההשפעה המיטיבה של הפחתת לחץ הדם קשורה בהפחתת המשקל.

b. לורקאסרין 10 מ"ג (בלוויק): במחקר ה-BLOOM שכלל 3182 נבדקים לא סוכרתיים המבטאים השמנה הודגמה הפחתה מובהקת של 3.2 ק"ג בממוצע מעבר לקבוצת הביקורת עם הפחתה מובהקת של 0.6 ממ"כ סיסטולי ו-0.5 ממ"כ דיאסטולי מעבר לקבוצת הביקורת בשנת המחקר הראשונה. במחקר ה-CAMELLIA שנערך על 12,000 נבדקים המבטאים השמנה עם סיכון קרדיווסקולרי גבוה, נמצאה הפחתה מובהקת במשקל של 2.8 ק"ג מעבר לקבוצת הביקורת והפחתה מובהקת של לחץ הדם הסיסטולי של 0.9 ממ"כ ודיאסטולי של 0.8 ממ"כ בתום השנה הראשונה של המחקר. במחקר BLOOM-DM על נבדקים סוכרתיים המבטאים השמנה שכלל 604 חולים נמצאה הפחתה מובהקת של המשקל של 3.1 ק"ג והפחתת ל"ד סיסטולי 0.9 ממ"כ ודיאסטולי 0.8 ממ"כ ללא שינוי מקבוצת הביקורת לאחר שנת מחקר. גם בתרופה זו משויכת ההשפעה המיטיבה של הפחתת לחץ הדם על הפחתת המשקל.

c. ליראגלוטייד 3.0 מ"ג (סקסנדה): במחקר ה SCALE נבדקים המבטאים השמנה ללא סוכרת הדגימו הפחתה מובהקת במשקל של 5.2 ק"ג מעבר לקבוצת הביקורת שהובילה להפחתה מובהקת בערכי לחץ הדם הסיסטולי ב-2.7 ממ"כ ודיאסטולי ב 0.7 ממ"כ בתום שנת מחקר. בנבדקים המבטאים השמנה עם קדם סוכרת נמצאה הפחתה של 4.2 ק"ג והפחתה של 2.4 ממ"כ ו-0.2 ממ"כ ל"ד סיסטולי ודיאסטולי בהתאמה בתום 3 שנות מחקר. באנליזה שבאה לבחון את הבטיחות הקרדיווסקולרית וכללה 5,908 נבדקים כולל סוכרתיים ממחקרי ה-SCALE נמצאה הפחתה מובהקת בל"ד של 2.9 ו-0.8 ממ"כ סיסטולי ודיאסטולי בהתאמה מעבר לקבוצת הביקורת בתום שנה. כמו כן נמצאה עליית דופק של 2.5 פעימות לדקה. בספרות נמצאים מספר הסברים להשפעה זו של ליראגלוטייד על לחץ הדם הכוללים השפעה על הרחבת כליי הדם ואפקט המגביר הפרשת נתרן כלייתית.

ג. ניתוח בריאטרי והשפעתו על הפחתת משקל.

ניתוח בריאטרי הינו כלי עוצמתי לשינוי מטבולי הכולל גם הפחתת ערכי לחץ הדם. ממחקר ה-SOS השוודי נמצא כי החולים שנותחו בניתוח מעקף קיבה הפחיתו בצורה מובהקת את לחץ הדם ב-5.7 ו 3.5 ממ"כ סיסטולי ודיאסטולי בהתאמה מעבר לקבוצת החולים שלא נותחה לאחר 10 שנות מעקב. בנוסף נמצא במחקר זה כי 19% מהמנותחים לעומת 11% בלבד בקבוצת הביקורת לא ביטאו יותר יל"ד בתום 10 שנות מעקב. זאת ועוד מטאנליזה שהתפרסמה לאחרונה חישבה כי ניתוח בריאטרי מפחית ב-46% את הסיכון היחסי להתפתחות יל"ד ב-5 שנים לאחר הניתוח. ובנוסף חלה הפחתה משמעותית של עומס נטילת התרופות לאיזון לחץ הדם לאחר הניתוח. הגורמים האפשריים להשפעה מיטיבה זו של הניתוחים הבריאטריים כוללים: הפחתת משקל, איבוד נפח, הגברת הפרשת נתרן כלייתית והשפעה על הרחבת כלי הדם על ידי הורמוני מעי כ-GLP-1.

גם כאן קיימת חשיבות רבה על שמירת הישג הפחתת המשקל על ידי שינוי אורחות החיים ואימוץ אורח חיים פעיל ותזונה מותאמת, שכן עם עליה מחודשת במשקל מתעמעם הישג הפחתת ערכי לחץ הדם.

טיפול נוגד ל"ד בחולה המבטא השמנה

למרות הפתרונות שהומלצו בפרק זה בסופו של תהליך רב החולים המבטאים השמנה ויל"ד יזדקקו לטיפול נוגד ל"ד לאיזון מיטבי של לחץ דם. כאמור הקו המנחה בהתווית הטיפול התרופתי הינו איזון ל"ד ללא תשלום מחיר מטבולי. קווי המנחה הקיימים בחולים המבטאים תסמונת מטבולית ממליצים על מעכבי האנזים המהפך (ACEI), מעכבי הקולטן לאנגיוטנסין (ARB) וחוסמי תעלות סידן כטיפולים המועדפים בחולים אלו בשל אי השפעתם השלילית על המשקל ועל המטבוליזם של גלוקוז. מספר מחקרים אף מציינים כי למעכבי הציר רנין אנגיוטנסין עשויה להיות השפעה מיטיבה על מטבוליזם של גלוקוז. בהשוואה לתכשירים אלו תרופות ממשפחת התיאזידים עלולות להחמיר מטבוליזם של גלוקוז ותרופות ממשפחת חוסמי הביתא עלולות להביא לעליה במשקל ולפיכך במידה וקיימת הוראה חד משמעית לטיפול בחוסמי ביתא יש להעדיף את אלו עם פעילות מרחיבת כלי דם כקרבדילול. בחולים המבטאים השמנה קיימת שכיחות מוגברת של יל"ד עמיד. במקרים אלו שימוש במעכבי הקולטן למינרלקורטיקואיד עשוי להיות כלי טיפולי יעיל במידה ואין הוראת נגד.

טבלה מס' 1: הפחתת ערכי ל"ד במחקרי טיפול תרופתי להפחתת משקל

שם התרופה	מינון (מ"ג)	מנגנון פעולה	שם המחקר	מספר המשתתפים במחקר	משך המחקר	הפחתת משקל (ק"ג) (מעבר לביקורת)	ירידת ל"ד סיסטולי (ממ"כ) (מעבר לביקורת)	ירידת ל"ד דיאסטולי (מ"מ כספית) (מעבר לביקורת)
אורליסטאט (קסניקל)	120x3/d	מעכב ליפז במעי	XENDOS	3,305	4 שנים	1 שנה: 4.0% 4 שנים 2.6%	1 שנה: 2.1 4 שנים: 1.5	1 שנה: 1.0 4 שנים: 1.3
לורקאסרין (בלוויק)	10x2/d	אגוניסט לקולטן לסרוטונין 5HT2c	*CAMELLIA	12,000	5 שנים	1 שנה: 2.8%	1 שנה: 0.9	1 שנה: 0.8
ליראגלוטייד 3.0 מ"ג (סקסנדה)	3.0x1/d	אנלוג לקולטן של GLP1	#*SCALE	5,908	3 שנים	1 שנה: 5.6%	1 שנה: 2.9	1 שנה: 0.8

* מחקרים הכוללים חולי סוכרת

עיבוד מקבץ של כלל מחקרי ה-SCALE לבטיחות קרדיווסקולרית.

פרק 19

יתר לחץ דם, המוח, הלב וכלי הדם

פרופ' חיים יוספי

פרופ' מיכאל שכטר

פרופ' יוסי שמש

הלב והמוח מהווים אברי מטרה חשובים לפגיעה ביל"ד. יש חשיבות רבה לגילוי מוקדם ואיזון מיטבי של לחץ הדם על מנת להוריד את הסיכון לפגיעה בהם.

הלב:

יל"ד (יל"ד) גורם לעומס על חדר שמאל (After Load) גבוה ולפיכך ע"פ חוק לפלס

(Laplace Law) יצטרך החדר השמאלי להתעבות (LVH = Left Ventricular Hypertrophy) ע"מ להוריד את מתח הדופן שבו כדלקמן:

Wall Stress = (P X r) / (2 X WT)

(P = LV Pressure, r = LV radius, WT= LV Wall Thickness)

כיום ברור ש-PRESSURE OVERLOAD אינה הסיבה היחידה להתעבות חדר שמאל ביל"ד. אילו כך היה הדבר, היינו מצפים, לאחר טיפול ואיזון טוב של לחץ הדם לנסיגה מלאה וחזרה היסטולוגית ללב כמעט תקין, בדומה למצב אחרי תיקון היצרות אאורטלית, אולם לא כך. לאחר תיקון ההפרעה המכנית (היצרות אאורטלית) יש שיפור משמעותי באי ספיקה הדיאסטולית וכן בפיברוזיס. לעומת זאת, יל"ד גורם ל-LVH גם בדרך נוירוהורמונלית. כתוצאה מכך אנו עדים בחולה ההיפרטנסיבי להתעבות העורקיקים אשר בתוך שריר הלב ולהאצת הפיברוזיס סביב המיוציטים ההיפרטרופים. שילוב זה אחראי לחדר שמאל מעובה הגורם לעליות משקל הלב מ- 250 גרם בממוצע לכדי 350 גרם ויותר.

מערכת רנין/אנגיוטנסין אחראית בעיקר להתפתחות הפיברוזיס בשריר הלב, אבל גם האינסולין, האלדוסטרון, שיפעול הקטכולמינים ופקטורים נוספים כגון: אנדותלין-1, ANP, GH, PTH, OSTEOPONTIN ו-BNP, תורמים לפיברוזיס, וגם הגנטיקה, Polymorphism of ACE-gene-DD-genotype, תורמת את חלקה.

עיבוי שריר הלב בעקבות יל"ד גורם לירידה בהיענות (COMPLIANCE) של חדר שמאל ועלייה בנוקשותו (STIFFNESS). כתוצאה מכך עולים לחצי המילוי בחדר שמאל (LV - FILLING PRESSURE) ועקומת לחץ/נפח סוטה שמאלה ומעלה. בשל כך שינוי קטן בנפח גורם לשינוי גדול בלחץ והחולים נוטים לפתח גודש ריאתי בעת קפיצה של לחץ הדם וזאת כבר ברמת ל"ד מעל 160/90 ממ"כ.

בדרך כלל בשלבים הראשונים, אין פגיעה בהתכווצות הלב אלא בהרפייתו. המשמעות של הפגיעה בהרפייה הוא עלייה בלחץ הסוף דיאסטולי (LVEDP) הגורם לעליה בלחץ בעליה השמאלית ולהרחבתה. מכאן יתפתחו במקביל עליה בסיכון להפרעות קצב, בעיקר פרפור עליות, יחד עם עליה בסיכון לפתח אי ספיקת לב עם תפקוד לב שמור (HFpEF) ובהמשך, אם דרך פיצוי לל"ד גבוה ממושך ואם דרך אירועים חוזרים של אוטם בשריר הלב, תופיע התפתחות של אי ספיקת לב עם תפקוד ירוד של חדר שמאל (HFrEF).

לפיכך, יש חשיבות רבה לבדיקות מקדימות לאיתור הנזק לשריר הלב ולטיפול מוקדם. בטרם בדיקות העזר חשוב לברר באנמנזה האם יש קוצר נשימה במאמץ (Effort Dyspnea), המשמש תסמין בולט.

בדיקות העזר יכללו:

אק"ג: בעל רגישות נמוכה יחסית לאיתור LVH. במידה ומופיע משמש כמדד פרוגנוסטי גרוע. הקריטריונים המקובלים לאבחון LVH באק"ג הם:

SV1+RV5 (Sokolow-Lyon criterion) >35 mm

R wave in aVL ≥11 mm

[SV3+RaVL (Cornell voltage)] > 20mm (women) or 28 mm (men)

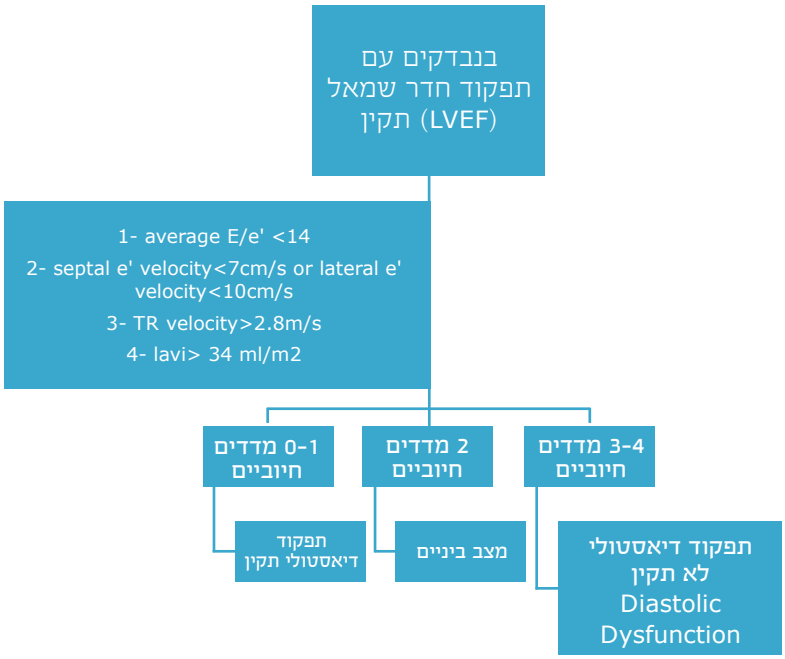
סימני ה-Strain (צניחת ST לא סימטריות בדופן לטרלית), אינם כמובן סגוליים ליל"ד בלבד, אלא גם לכל קרדיומיופטיה היפרטרופית. נוכחותם מעידה על פרוגנוזה גרועה יותר.

אקוקרדיוגרפיה: יכולה לתת מדד מדויק ומוקדם יותר של התעבות שריר הלב (מעל 11 מ"מ), עליה במסת הלב וכמובן סימני הפרעה בהרפיה המראים על פרוגנוזה גרועה יותר.

מדידה תלת ממדית של נפח העלייה השמאלית מדויקת יותר ונותנת גם היא מדד פרוגנוסטי חשוב.

אינדקס נפח העלייה השמאלית (LAVi מוגדר מוגדל מעל 18.5 ml/m^2 בגבר ומעל 16.5 ml/m^2 באישה ויש דרגות הגדלה קלה, בינונית וגבוהה), יכול להיות מוגדל גם כאשר השטח ובוודאי קוטר העלייה בתחום הנורמה, לכן חשוב להשתמש בו.

תרשים מס' 1: נוכחות שני מדדים חיוביים ומעלה מדגימים סבירות בינונית (שניים מתוך הארבעה), וגבוהה (שלושה ומעלה מתוך הארבעה), לנוכחות הפרעה דיאסטולית בחדר השמאלי של הלב על פי בדיקת האקו



תרשים מס' 2: דרגות ההפרעה הדיאסטולית בחדר השמאלי של הלב והמדדים המאפיינים אותן על פי בדיקת האקו. ישנה חשיבות רבה לבקש את המדדים הללו בתשובת האקו על מנת להעריך נכונה את דרגת ההפרעה הדיאסטולית ואחר כך את השיפור עם האיזון המיטבי של לחץ הדם

דרגות ההפרעה הדיאסטולית	תקין	דרגה I	דרגה II	דרגה III
הרפיית חדר שמאל	תקינה	לא תקינה	לא תקינה	לא תקינה
לחץ בעליה שמאלית - LAP	תקין	נמוך או תקין	גבוה	גבוה
יחס E/A מיטרלי	≥0.8	≤0.8	>2>0.8	2<
יחס E/e' ממוצע	10>	10>	10-14	14<
שיא מהירות TR (במטר/שניה)	2.8>	2.8>	2.8<	2.8<
אינדקס נפח העלייה השמאלית	תקין	תקין או מוגבר	מוגבר	מוגבר

מדדים פשוטים כמו היפוך היחס בין גובה גל E לגל A בזרימה המיטרלית (E/A Ratio<1) וכן גל e'<10cm/sec בתנועת הדופן של חדר שמאל בדיאסטולה והיחס ביניהם (E/e'>14), יכולים להעיד על הפרעה דיאסטולית והצורך באיזון אגרסיבי יותר של לחץ הדם. חשוב לקבוע את הסבירות להפרעה כזו כלומר, נוכחות שני מדדים חיוביים ומעלה מדגימים סבירות בינונית (שניים מתוך הארבעה), וגבוהה (שלושה ומעלה מתוך הארבעה), לנוכחות הפרעה דיאסטולית בחדר השמאלי של הלב על פי בדיקת האקו.

חשוב לדעת שאיזון טוב של לחץ הדם יכול לגרום לשיפור במדדי ה-LVH באק"ג, באקו ובמדדי ההרפיה באקו תוך 6-9 חודשים. לכן חשוב לקבוע את דרגות ההפרעה הדיאסטולית בחדר השמאלי של הלב והמדדים המאפיינים אותן על פי בדיקת האקו. ישנה חשיבות רבה לבקש את המדדים הללו בתשובת האקו על מנת להעריך נכונה את דרגת ההפרעה הדיאסטולית ואחר כך את השיפור עם האיזון המיטבי של לחץ הדם.

מהו איזון טוב של ל"ד במטופלים אלו? תשובה לשאלה זו אינה מוגדרת בוודאות. ברור לנו שיש לרדת מ-140/90 ממ"כ ואף מ-130/80 ממ"כ אך עקב J-Curve רצוי לא לרדת מ-120/70 ממ"כ.

יש כמובן לקחת בחשבון את כל אחד מסיבוכי הלב בנוכחות יל"ד ולהתייחס בהתאם:

יל"ד עם פרפור עליות

יל"ד מהווה גורם סיכון משמעותי להתפתחות פרפור עליות. יל"ד הינו הגורם השכיח ביותר המלווה חולים עם פרפור עליות. פרפור עליות מעלה סיכון לשבץ מוחי ולכן יש לתת טיפול עם תכשירים אנטיקואגולנטים פומיים: קומדין ותכשירים אנטיקואגולנטיים חדשים (NOACs).

- בטיפול ביל"ד בנוכחות פרפור עליות יש יתרון לחסמי ביתא, ואחריהם לחסמי הסידן וורפמיל ודילתיאזם (N-DHP), בעיקר בחולים עם קצב לב בסיסי גבוה. אין לשלב חסמי ביתא עם וורפמיל או דילתיאזם.
- יש לשים לב לאפקטים האינוטרופים השליליים של דילתיאזם וורפמיל בעיקר בשל העובדה שבחולים עם ירידת התפקוד הסיסטולי של החדר השמאלי תכשירים אלה עלולים לסייע בהתפתחות של אי ספיקת לב. חוסמי ביתא בד"כ מומלצים במקרים אלה, ואז ניתן אולי לשלבם עם דיגוקסין כדי להשיג שליטה בקצב הלב.
- במחקרים אקראיים בחולים עם יל"ד ועיבוי שריר הלב - LVH, לחוסמי RAS יש יתרון בהפחתת הופעה של פרפור עליות בהשוואה לחוסמי ביתא או חוסמי סידן.
- יש לשאוף להוריד ל"ד מתחת ל 130/80 ממ"כ כדי למנוע שבץ מוחי.
- יש לתת בזהירות תכשירים אנטיקואגולנטים או NOACs (כמקובל), בחולים עם יל"ד עקשני לא מאוזן (יל"ד סיסטולי 180 ממ"כ ומעלה או דיאסטולי 100 ממ"כ ומעלה).

יל"ד בחולה באי ספיקת לב

הסיבה השכיחה ביותר לאי-ספיקת לב במבוגרים היא יל"ד, במקרים רבים דרך תרומת לחץ הדם הגבוה להתפתחות מחלת לב איסכמית. בחולה עם יל"ד ותפקוד ירוד של חדר שמאל, יש להעדיף ACEI (או ARB, בנוכחות תופעות לוואי של ACEI) וחסמי ביתא. שילוב הידרלזין/ניטראטים אפשרי בנוכחות התוויות-נגד ל-ACEI/ARB.

- חסמי ביתא שהוכחו במחקרי אי ספיקת לב הם metoprolol, bisoprolol carvedilol. יש להתחיל במינון נמוך ולהגביר בהדרגה.
- חולים באי ספיקת לב עם ירידה בתפקוד הסיסטולי המטרה להוריד ל"ד לפחות מ 130/80 ממ"כ.
- אם החולה סובל מאי-ספיקת לב סימפטומטית, נוגדי אלדוסטרון ומשתנים עשויים לטפל הן ביל"ד והן בסימפטומים.
- אם ערכי ל"ד עדיין גבוהים, ניתן להוסיף חסמי סידן ארוכי טווח. יש לזכור שוורפמיל ודילתיאזם (N-DHP) אינם מומלצים בנוכחות ירידה בתפקוד חדר שמאל.
- יש לעקוב בקפדנות אחר קצב הלב, רמות האשלגן ונתרן, ולשנות מינונים או לטפל בהתאם.
- באי ספיקת לב חוסמי ביתא וחוסמי מינרלוקורטיקואידים עשויים למנוע הופעה של פרפור עליות.

יל"ד בחולה עם אי ספיקת לב דיאסטולית

חולים עם concentric LVH נמצאים בסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. שינויי LVH באק"ג מופיעים בד"כ בדרגת היפרטרופיה גבוהה יותר מאשר בבדיקת אקו לב.

- במחקרים נמצא שלתרופות ACEI, ARBs, וחסמי סידן יתרון ע"פ חוסמי ביתא, אולם את חוסמי הביתא ניתן להוסיף, בעיקר למטופלים מתחת לגיל 60. במקרה הצורך, לשילוב עם משתנים יש יתרון. יש להמנע מטיפול במרחיבי כלי דם כגון הידרלזין, בעיקר אם יש עדות באקו לב לחסימה במוצא החדר השמאלי.

- מדדי הפרעה דיאסטולית באקו לב מחזקים את הצורך בהגעה ליעדי הטיפול ביל"ד, עם יתרון לחסמי ביתא, ACEI, ARBs, וכן וורפמיל ודילתיאזם (N-DHP).
- לחולים באי ספיקת לב על רקע הפרעה דיאסטולית וסימפטומים של עודף נפח נוזלים, יש לתת משתנים כדי לטפל ביל"ד.
- יש להיזהר במתן מינון גבוה של משתנים עקב סטייה של עקומת הלחץ/נפח מעלה ושמאלה. המשמעות היא ששינוי קטן בנפח יכול לגרום לירידה גדולה יותר בלחץ הדם.

יל"ד עם מחלת לב כלילית (מל"כ)

איזון לחץ הדם חשוב במיוחד בחולי מל"כ. הורדה של 10 ממ"כ מקטינה את הסיכון לתמותה ממל"כ ב-50-60%. המנגנונים הפתופיזיולוגים הגורמים ליל"ד ולהסתמנות כלילית מורכבים ומערבים השפעות גנטיות, דמוגרפיות וגורמים סביבתיים.

ערכי יעד וטיפול בחולי יל"ד עם מחלת כלי דם כלילית (מל"כ)

- ועדת ההנחיות ממליצה על הפחתת לחץ הדם בחולים עד גיל 80 עם מחלה כלילית ליעד של 130/80 ממ"כ במרפאה ופחות מ-130/80 ממ"כ בבית.
- יעד של 130/80 עשוי להתאים לחלק מחולי מל"כ שעברו אוטם בשריר הלב או שבץ מוחי או באלו עם מחלת כלי דם פריפרית, היצרויות קרוטידיות, מיפרצת ביטנית ובאלו עם סיכון לאירוע קרדיווסקולרי מעל 10% ל-10 שנים.
- יש לציין שהורדת לחץ הדם במטופלים אלו מתאפיינת במבנה של CURVE-J כלומר יש להוריד עד ליעד נמוך מ-130/80 ממ"כ אך בהורדה מתחת ל120/70 ממ"כ התחלואה והתמותה עולים שוב.
- הטיפול המומלץ בחולים היפרטנסיבים עם תעוקת חזה יציבה יכלול חוסמי ביתא, מעכבי ACE או ARBs וכן משתן תיאזיד או ניגזרותיו.
- טיפול הבחירה ביל"ד בחולים עם תסמונת כלילית חריפה הינו
  short-acting beta1-selective beta blockers without intrinsic sympathomimetic activity
  metoprolol (Lopressor) or bisoprolol
- חוסמי ביתא, מעכבי ACE ו-ARBs וכן נוגדני קולטן לאלדוסטרון הוכחו כמפחיתי סיכון קרדיווסקולרי בחולים היפרטנסיבים עם תיסמונת כלילית חריפה. הפרפוזיה המיוקרדיאלית נעשית בדיאסטולה ולכן בחולים אלו יש להקפיד על הורדה איטית של לחצי דם גבוהים ולשמור על לחצי דם דיאסטולים מעל 60 ממ"כ.

מחלה כלילית תת-קלינית בחולי יל"ד - אבחון ומשמעות פרוגנוסטית

- מבחני המאמץ אם בעזרת מיפוי לב במאמץ ואם בעזרת אקו לב במאמץ, נשארים כבדיקות הבחירה לאיתור מחלה כלילית תת-קלינית.
- הדגמת העץ הכלילי, אם בצנתור רגיל או וירטואלי, משמשת כבדיקה אבחנתית לנוכחות המחלה הטרשתית הכלילית.
- בנוסף, ניתן לאבחן מחלה כלילית תת-קלינית בצורת הסתיידויות בעורקים הכליליים (CAC) CORONARY ARTERY CALCIFICATION, ובאמצעות CT עם קרינה נמוכה ללא הזרקת חומר ניגוד.
- הקשר בין CAC ויל"ד הדוק מאד. ניראה כי ה CAC הוא חלק מתהליך סיסטמי שמחיש את הופעת יל"ד והל"ד עצמו מחיש הסתיידויות בעורקים הכליליים והפריפרים דרך מנגנונים מורכבים.
- התפתחות יל"ד בחולים נורמוטנסיבים עם הסתיידויות כליליות גבוהה יותר מאלו ללא הסתיידויות.
- חולים היפרטנסיבים עם CAC נימצאים בסיכון גבוה לאירוע קרדיווסקולרי, בכל רמות ל"ד וגם בנוכחות ל"ד "תקין" או "גבולי" ומהווים יעד לטיפול בלחץ הדם (ע"פ ההנחיות המקובלות) והן בגורמי סכון נילווים (סכרת, שומני דם גבוהים).
- בדיקת CT ל CAC SCORE עשויה להועיל לטיפול ומניעה של מחלה כלילית, סכרת, והיפרכולסטרולמיה. עפי ההנחיות הארופאיות והאמריקאיות, ההמלצה הינה ברמה של IIA או IIB בעיקר לאלו עם סיכון בינוני ובאלו שקיים ספק אם להתחיל בטיפול תרופתי לשומני הדם או ללחץ הדם.

המוח:

הביטויים העיקריים של נזק לאיבר המטרה- המוח, הם האירועים המוחיים (CVA, TIA).

ביל"ד מתמשך ניתן לזהות במטופלים ללא תסמינים, באמצעות - MRI, שינויים מוחיים מוקדמים כגון: מיקרו-אינפרקטים, דימומים מיקרוסקופיים ואף אטרופיה מוחית. יודגש כי אוטמים שקטים וכן נזק הנקרא, "White Matter Hyperintensities" קשורים באופן מובהק לאירועי שבץ מוחי, ירידה קוגניטיבית ועד לדמנציה ווסקולרית.

לפיכך, בכל מטופל מבוגר הסובל מיל"ד החשוד כסובל מהפרעה קוגניטיבית יש לבצע מבחן לזיהוי הפרעה קוגניטיבית. המבחן המקובל ביותר הוא ה-(MMSE) "Mini - Mental State Examination" השכיח במחקרי יל"ד רבים.

יעדי לחץ הדם שנקבעו בהנחיות אלו מתאימות גם למטופלים אלו.

במטופלים יציבים, שבעברם אירוע מוחי, הורדת ל"ד מתחת ל-140/90 ממ"כ וכן מתחת ל-130 ממ"כ הוכיחה הורדת סיכון לאירוע מוחי נוסף אך, לא מומלץ לרדת מתחת ל-120 ממ"כ.

במקרים החריפים, יש להחזיר את הטיפול למטופל תוך ימים ספורים אחרי CVA (72 שעות בד"כ), ומיד אחרי TIA, לטובת איזון אופטימלי. התרופה האופטימלית להורדת סיכון זה היא כנראה חוסמי סידן בשילוב עם ACEi. המשתנים יהיו תרופה שלישית. המחקרים עם חוסמי ביתא היו עם Atenolol בלבד, לפיכך, חוסמי ביתא לא יהיו בקבוצת הטיפול בעדיפות ראשונה או שניה, אלא אם יש התוויה נוספת לכך (טכיקרדיה, מחלת לב איסכמית).

במטופלים עם אירוע מוחי דימומי חריף (המורגי), ול"ד סיסטולי בין 150 ל-220 ממ"כ, מומלצת הורדה של לחץ הדם ל-140 ממ"כ. בהינתן ל"ד סיסטולי מעל 220 ממ"כ, היעד יהיה 140 עד 160 ממ"כ.

באירוע מוחי איסכמי, יש להיזהר מאד בהפחתת לחץ הדם, משום שלחצי הדם הגבוהים מהווים מנגנון הגנה של האיזורים הסמוכים לאוטם (penumbra). בקרב המטופלים המיועדים לטרומבוליזה, יש לשמור על ל"ד נמוך מ-180/105 ממ"כ ולמשך 24 שעות לפחות לאחר הטרומבוליזה.

כלי דם:

כלי הדם משמשים כלי חשוב בהבנת מנגנון לחץ הדם והנזק הנגרם בעטיו. נוכחות יל"ד גורמת לפגיעה מתמשכת באנדותל ולפיכך בשיווי המשקל העדין שבין הרחבת כלי דם והתנגדות לקרישה, מחד גיסא, (הפרשת NO ופרוסטציקלין מהאנדותל) לבין כיווץ כלי דם ועידוד קרישה, מאידך גיסא (הפרשת טרומבוקסן ואגרגציה של טסיות). פגיעה בהפרשת NO עקב תפקוד אנדותליאלי לקוי - endothelial dysfunction - גורמת לשרשרת פגיעות החל בציפוי דפנות האנדותל (הפרן סולפט) ועד למגוון חומרים נוגדי כיווץ כלי דם, קרישה ודלקת.

כתוצאה מהפגיעה בתפקוד האנדותל, נוצרת הפרעה במנגנון שיווי המשקל בין האנדותל לטסיות, הגורמת לכיווץ כלי דם, עליה בלחץ הדם ובנטייה לקרישה, עם האצת נוקשות כלי דם (arterial stiffness) וטרשת העורקים.

ישנם אמצעים שונים למדידה ואיתור נזק מוקדם לכלי הדם ביל"ד. אילו אינם מומלצים כבדיקת שגרה קלינית, ומשמשים בעיקר לבירור מקרים מורכבים או להערכה מדוקדקת של סיכון בינוני או מצב "גבולי" בחולים המעוניינים בהערכה נוספת זו.

(IMT) Carotid Intima Media Thickness - עובי האינטימה-מדיה בעורק התרדמה- בדיקת אולטראסאונד היכולה לקבוע במדויק את היחס בין שכבת המדיה לבין שכבת האינטימה (IMT), באזור ההתפצלות (מקום תחילת טרשת עורקים), ובקרוטיס הפנימי (בו מתפתח נזק היפרטרופי כתוצאה מיל"ד). IMT תקין נע בין 0.6-0.9 מ"מ וערכים גבוהים יותר נחשבים התעבות. במידה וקיים רובד טרשתי, קיימת עליה בסיכון לאירועים קרדיווסקולרים כולל שבץ מוחי ואוטם שריר הלב.

הבדיקה אינה מבוצעת כשגרה, אך בחולים בסיכון קרדיו-וסקולרי מוגבר, או כאילו שקשה להגדיר את מידת הסיכון שלהם, ניתן לבצע את הבדיקה.

יש להבדיל בין בדיקה זו לבין ביצוע US קרוטיס, המהווה בדיקת חובה בכל מטופל לאחר CVA, TIA, במטופל עם אוושה בקרוטיס (אין להאזין לקרוטיס בטרם נבדקה נוכחות דופק בעורק מאחר ויתכן מצב של חסימה כמעט מוחלטת או מוחלטת ולכן היעדר אוושה), ובמטופלים עם מספר גורמי סיכון במקביל. בכל בדיקה מומלץ לבקש, באם אין רבדים טרשתיים, מדידת IMT.

:PULSE WAVE VELOCITY (PWV)

נוקשות כלי הדם הגדולים חשובה בעיקר כאשר מדובר ב-isolated systolic hypertension. בדיקת מהירות גל הלחץ במרחק בין עורק התרדמה ועורק הירך, carotid-femoral-Pulse Wave Velocity- PWV, מהווה בדיקת הבחירה למדידת נוקשות כלי הדם הגדולים (PWV>10m/s נחשב כפתולוגי), אך לא נמצאת בשימוש מעשי באופן תדיר.

:ANKLE-BRACHIAL-INDEX (ABI)

מדד זה בודק את היחס בין לחץ הדם הסיסטולי בעורקי השוק (PTA, ATA) לבין הזרוע Brachial artery. ABI קטן מ-0.9 (התשובה מלווה בד"כ, בתרשימי זרימה פתולוגיים בדופלר), מצביע בסבירות גבוהה על מחלה טרשתית בגפיים התחתונות ועל סיכון מוגבר לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרים. הבדיקה לא מומלצת באופן שגרתי לכל מטופל עם יל"ד, אלא להערכת מטופלים בסיכון גבוה, (מעל 10% לפי פרמינגהם) או כאשר קיימים תסמינים של צליעה לסרוגין.

שיטות הערכה של תפקוד אנדותל

בשלושת העשורים האחרונים התפתחו שיטות שונות להעריך את תפקוד האנדותל האנושי, הן שיטות פולשניות (תגר פרמקולוגי תוך כדי צנתור לב) והן בלתי פולשניות (באמצעות מתמר על קולי - באולטרסאונד של העורק הברכיאלי או ע"י פלטיסמוגרפיה של כלי הדם בהיקף הגוף ע"י שימוש במכשיר ה-EndoPAT). למרות ששיטות אלה תרמו רבות להתקדמות המחקר בתחום, השימוש הקליני היום יומי אינו מוטמע עדיין בהנחיות הקליניות של האיגודים הקרדיולוגים השונים.

הערכה פולשנית של תפקוד אנדותל

במעבדת הצנתורים הקלינית ניתן להעריך את הפעילות הואזומוטורית של תאי האנדותל הכליליים באופן ישיר ופולשני. שיטה זו כוללת צנתור כלילי יחד עם הערכת זרימה כלילית באמצעות חיישן דופלר (Doppler Wire), המאפשרת למדוד ולחשב באופן ישיר את השינויים בזרימת הדם הכלילית ואת התנגודת הכלילית העורקית בתגובה למתן אצטילכולין כפי שתואר לראשונה בשנת 1986. ההערכה הישירה במעבדת הצינתורים נחשבת לבדיקה המדויקת ביותר להערכת תפקוד האנדותל. למרות זאת, השימוש בבדיקה פולשנית זו איננו נרחב ומוגבל למספר מצומצם של מעבדות צנתורים עקב אופייה הפולשני והצורך בצוות מנוסה.

הערכת תפקוד אנדותל ע"י תגובה של עורק היד (Brachial reactivity)

בשיטה זו מבוצעת הערכת תפקוד אנדותל בצורה לא פולשנית באמצעות מתמר על-קולי המודד את ההבדלים בקוטר העורק הברכיאלי המתפתחים משנית לשינויים מקומיים יזומים בהאצת זרימת הדם. השם המלא של הבדיקה:

(FMD) Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation

בבדיקה זו מונחת שרוולית של מכשיר מד ל"ד על גבי זרועו של הנבדק. טרם ניפוח השרוולית מבוצעת מדידה של קוטר העורק הברכיאלי במנוחה ולאחר מכן מכשיר לחץ הדם מנופח אל מעבר ללחץ הדם הסיסטולי למשך 5-3 דקות לצורך השגת תגובה היפרמית של הרחבת כלי הדם ביד הנבדקת. הקוטר נימדד שוב לאחר דקה ולאחר 3 דקות.

בעיקבות החסימה, העלאת shear stress במנגנון של היפרמיה תגובתית גורמת באופן תקין לשפעול endothelial NO synthase (eNOS) שמעלה את ייצור ה-NO באנדותל ומביא באופן תקין להרחבת קוטר העורק הנבדק עד 50% מקוטרו הבסיסי. לכן, FMD הינו סמן לא פולשני להערכת זמינות NO באנדותל כלי הדם. חסרונות הבדיקה הן קושי להגיע ליכולת שיחזור טובה, הדורשת מיומנות טכנית גבוהה, וכן, תלות בגורמים בסביבת הבדיקה כגון רעש או אור היכולים להטות את תוצאותיה. בתום הבדיקה, נעשה שלב בקרה ע"י מתן ניטראטים תת-לשוני, אמצעי המשמש לבקרת תפקודם של תאי השריר החלק בדופן העורק, תפקוד שהוא שונה במהותו מתפקוד תאי האנדותל כשמתן ניטרוגליצרין תת לשוני עוקף את המנגנון להרחבת כלי הדם שתלוי באנדותל.

הערכת תפקוד אנדותל ע"י Peripheral arterial tonometry (PAT)

מכשיר ה-EndoPAT הינו מכשיר לא פולשני המאפשר להעריך את אופי הזרימה העורקית בכלי הדם הפריפריים על ידי מדידת שינויי לחץ בקצות האצבע של הנבדק. המכשיר בודק את השינויים באמפליטודה של הגל העורקי בין פעימה לפעימה באמצעות מד לחץ פנאומטי. המכשיר מפעיל לחץ קבוע של 70 ממ"כ לצורך ביטול זרימת הדם הווריד‍ית ומתמקד במדידת השינויים העורקיים בלבד. בדומה לבדיקה בעורק הברכיאלי, גם בבדיקה זו מונחת שרוולית של מכשיר מד ל"ד על גבי זרועו של הנבדק. טרם ניפוח השרוולית מבוצעת מדידה של זרימת הדם באצבעו של הנבדק במנוחה ולאחר מכן מכשיר לחץ הדם מנופח אל מעבר ללחץ הדם הסיסטולי למשך 5 דקות לצורך השגת תגובה היפרמית של הרחבת כלי הדם ביד הנבדקת. אחד היתרונות העיקריים של השיטה היא, שהיד השנייה משמשת כביקורת, כאשר היחס בין המדידות בשתי הידיים משמש לצורך הערכת תפקוד האנדותל (RHI- reactive hyperemia index). יחס זה הוא מדד מתוקף להפרעה סיסטמית בתפקוד האנדותל, למרות שהעלייה בעוצמת הדופק לאחר שחרור הלחץ משרוולית הזרוע היא תופעה מורכבת הכוללת שינויים מיקרו-וסקולריים ולא מושפעת אך ורק מתפקוד האנדותל. בניגוד לבדיקות לא פולשניות אחרות, בדיקה זו אינה תלויה במבצע הבדיקה והינה אוטומטית לחלוטין. מחקרי תיקוף הראו כי הפרעות בזרימת הדם העורקית כפי שנמדדות על ידי מכשיר ה-EndoPAT, קשורות להפרעות בזרימת הדם הכלילית המיקרו-וסקולרית בקרב מטופלים הנמצאים בשלביה המוקדמים של טרשת עורקים. מספר מחקרי חתך הראו כי הפרעות בזרימת הדם הפריפרית כפי שנמדדות על ידי מכשיר ה EndoPAT קשורות באופן מובהק לגורמי סיכון קרדיווסקולריים ומטבוליים ידועים.

הטיפול בכלי דם:

כנראה שלתרופות שונות אפקט שונה על דופן כלי הדם ונסיגת הרובד הטרשתי ביל"ד. לחוסמי הסידן אפקט טוב יותר ממשתנים, חוסמי ביתא ו-ACEI. הנושא פחות ברור בעיקר משום שרוב החולים מקבלים טיפול משולב, המקשה על ההחלטה, מה טיב ההבדל ביניהם בטווח הרחוק להורדת תחלואה ותמותה מעבר להורדת לחץ הדם. בחולים עם חסימה משמעותית של הקרוטיס (מעל 80%) יש להתנהל בזהירות ובהדרגה בהורדת לחץ הדם שכן אין מחקרים מוחלטים המגדירים יעד במקרים אלו.

במספר מטאנליזות הטיפול ב-ACEI וב-ARB יכול להיות טוב מהתרופות האחרות בהורדת נוקשות כלי דם (בבדיקת PWV) מעבר לאפקט הורדת לחץ הדם.

הרחבה של האאורטה:

יל"ד מתמשך יכול לגרום לנזק ישיר בדופן אבי העורקים, האאורטה העולה, מיד לאחר פרוץ הדם מהמסתם האורטלי, והשפעת גלי הדופק החוזרים על הדפנות. מצב זה מחמיר בנוכחות bicuspid aortic valve שכן אז הזרם אינו מרכזי (יש עלה קטן ועלה גדול במקום שלושה ולכן הג'ט אלכסוני), ולכן ממוקד יותר על דופן אחת יותר מהאחרות. במצבים אלו (וביתר שאת בנוכחות מחלות רקמות חיבור כמו מרפן), תיתכן הרחבה של אבי העורקים ודגנרציה מתמשכת של שכבת המדיה. הסיכון לאנוריזמה (רוחב מעל 50 מ"מ) ודיסקציה של האאורטה במצבים אלו עולה. לפיכך, יעד לחץ הדם במטופלים אלו צריך להיות קטן מ-130/80 ממ"כ. ACEI ו-ARBs וכן חוסמי ביתא הוכחו (בעיקר במרפן) כמסוגלים להאט את קצב ההתרחבות. בנוסף יש למנוע מהם עומסים הקשורים במאמצים גופניים איזומטריים (כולל הרמת משאות כבדים).

מרגע שנתגלתה הרחבה באאורטה העולה כדאי לבצע אקו לב בקורת בתחילה בכל שנתיים ועם התקדמות המחלה כל שנה, על מנת למצוא את הרגע הנכון להתערבות ניתוחית.

כאשר מוצאים הרחבה באזור אחד של האאורטה, ניתן לשקול ביצוע חד פעמי של בדיקת CT ANGIO של האאורטה וסעיפיה משתי סיבות: האחת לוודא התאמה ברוחב האאורטה בין האולטראסאונד (אקו לב) לבין ה-CT כדי לאפשר המשך מעקב אקו לב ללא קרינה, והשנייה על מנת לוודא שאין הרחבות נוספות של האאורטה וסעיפיה באזורי החזה הבטן.

ביבליוגרפיה

1. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. JAMA 2014;311: 2387–2396.
2. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. Hypertension 2014;64: 1205–1211.
3. Yosefy C, Shenhav S, Feldman V et al. Left Atrial Function during Pregnancy: A Three-Dimensional Echocardiographic Study. Echocardiography (A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques) 2012;29(9): 1096-101.
4. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004;43: 731–738.
5. Bacharova L, Schocken D, Estes EH et al. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. Curr Cardiol Rev 2014;10: 257–261.
6. Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension 2009;54: 1084–1091.
7. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996;27: 1274–1282.
8. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol 2007;6: 611–619.
9. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009;40: 1229–1236.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358: 1033–1041.
11. White CL, Szychowski JM, Pergola PE et al. Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Study Investigators. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. J Am Geriatr Soc 2015;63: 722–729.
12. Sleight P, Redon J, Verdecchia P et al. and ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. J Hypertens 2009;27: 1360–1369.
13. AHA/ACC/ASH Release Guideline on the Treatment of Hypertension and CAD. Circulation. May 12, 2015;131(19): e435-e470
14. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA et al. Coronary artery calcium to Guide a personalized risk-based approach to initiation and intensification of antihypertensive therapy. Circulation. 2017 Jan 10;135(2): 153-165
15. McClelland RL et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). J Am Coll Cardiol 2015, Vol 66 ,Pages 1643–1653
16. Erbel R et al Subclinical Coronary Atherosclerosis Predicts Cardiovascular Risk in Different Stages of Hypertension. Result of the Heinz Nixdorf Recall Study. Hypertension. 2012;59:44-53

17. Shemesh J, Motro M, Morag-Koren N, et al. Coronary artery calcification predicts long-term mortality in hypertensive adults. Am J Hypertens 2011;24:681-6

18. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010;31:883–891.

19. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:1600–1607.

20. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis 2015;241:507–532.

21. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197–208.

22. US Preventive Services Task Force | RECOMMENDATION STATEMENT Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. doi:10.1001/jama.2018.8359

23. Ong KT, Delerme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens 2011;29:1034–1042.

24. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. Atherosclerosis 2012;221:18–33.

25. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014;35:2873–2926.

26. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. Eur Heart J 2013;34:3491–3500.

פרק 20

השפעות סביבתיות ותעסוקתיות על לחץ הדם

פרופ' מיכאל בורשטין

מידע רב קיים אודות הקשרים סביבתיים ותעסוקתיים ויתר לחץ-דם. רובם ככל הנראה מתווכים ע"י תגובות לחץ ומסובכים בערפלנים שונים, שכן אנשים לחוצים עלולים להיות שמנים יותר, מעשנים יותר, שותי אלכוהול יותר, בעלי כושר גופני ירוד יותר, כאשר כל הערפלנים האלה וכל אחד מהם בנפרד גם כן קשורים קשר הדוק ליתר לחץ-דם. למשל, ניתן לחשוב שלכבאים מקצוע מלחיץ ואין ספק בלחץ הזה, מאידך כאשר בדקו את תגובת לחץ הדם המוגברת במאמץ מרבי מתוקנן לגודל המאמץ, נמצא כי כושרם הגופני ירוד (1), עישון, והשמנה וצריכת אלכוהול (2) שכיחים גם הם. כך שקשה לזקק את הלחץ התעסוקתי כגורם בלעדי. חשוב לציין שבעוד ההשפעה הפיזיולוגית של לחץ רגעי ידועה היטב, זו של לחץ כרוני שנויה באינספור מחלוקות, ובעצם אחרי כ-150 שנות מחקר נשאר המנגנון עלום משהו, והממצאים לא עקביים. למשל ניצולי שואה קשישים, קשה לדמיין מצב דחק כרוני קשה יותר, לא נמצאו כבעלי יתר לחץ-דם בשיעור גבוה יותר מבני גילם שלא חוו לחץ זה (3). חובה להיזהר באבחנות תעסוקתיות בשל חוסר הוודאות, הקשורה בין השאר לשיעור הגבוה של יתר לחץ-דם באוכלוסייה הכללית, והמשמעויות הביטוחיות הרחבות.

א. תעסוקה

בעוד שקשה להגדיר את הפיזיולוגיה של לחץ כרוני, יש הכרה במצב תעסוקתי שכיח כגורם לחץ: דרישות גבוהות מהעובד אך ללא סמכויות, או השפעה על העבודה. במדרגים אחרים העדר איזון בין מאמץ לתמורה כפי שנסקר בהרחבה ובפרוטרוט ע"י רוזנטל ואלטר (2). במילים אחרות דרישות גבוהות מחד ומעמד תעסוקתי נמוך מאידך. מצב זה נמצא במחקרים רבים כקשור במציאות ל"ד גבוה גם בניכוי ערפלנים כמתואר לעיל (2), אם כי הממצאים לא אחידים ולא תמיד עקביים בין המחקרים השונים. בעוד אשר במקצועות "ביטחון"; שוטרים, מכבי-אש וכיו"ב יש נטייה ליל"ד וקשר למין גברי (הרוב גברים), בבעלי עומס תעסוקתי במקצועות שרותיים כמו עוזרי אחיות, מטפלים סיעודיים (הרוב נשים) שם היה יותר ל"ד בנשים עם עומס החלטות (4). כאמור לכך גורמים מסבכים רבים וחלקם סיבתיים נוספים למשל, חשיפה לרעש בסביבת העבודה, מביאה לעליית ל"ד מובהקת יותר בבעלי משימות מסובכות בעבודה (5) יותר מאשר בבעלי משימות פשוטות. קרוב לוודאי שרוב העובדים במעלה הסולם התעסוקתי פחות חשופים לרעש. יש לציין כי נשים, גם בעלות שליטה בעבודה, אם יש להן אחריות רבה במשימות הביתיות, נוטות יותר ליתר לחץ-דם (2).

בכל אופן הקשר בין עומס תעסוקתי ולחץ הדם אושר גם במעקב ל"ד 24 שעות ועליה בלחץ הדם הייתה כרוכה בעומס גבוה יותר בעבודה אצל העובדים עם פחות שליטה על העומס, עם ירידה בלחץ הדם כשהעומס בעבודה פחת (6). הקשר בין יל"ד אמבולטורי לעומס לחץ בעבודה אושר גם במטה-אנליזה משנת 2013 ע"י חלוצי המחקר בתחום (7).

גם אם לא ניתן לתרגם את כל מצבי הלחץ להשפעה בעבודה, חוסר איזון בין מאמץ לתמורה נמצא בחלק ניכר מהמחקרים כקשור גם אם לא בהכרח גורם לל"ד גבוה (2). ל"ד בעבודה קשור גם עם יתר לחץ-דם ממוסך, כלומר יתכן ורוב המחקרים שבדקו את לחץ הדם במקום העבודה אך לא בשעת העבודה, ולא ביצעו מדידות ל"ד אמבולטריות, החמיצו ללא ספק, חלק מבעלי יתר לחץ הדם (8).

ב. רעש

עבודה בתנאי רעש נמצאה כקשורה לעליית לחץ-דם אמבולטורי בפועלי תעשיה עם ל"ד תקין בבסיס, עלית לחץ הדם המשנית לעבודה בתנאי רעש (יותר מ-85 דציבל) הייתה מובהקת יותר בעובדים הצעירים (9). מטה-אנליזה עדכנית של 32 מחקרים שונים אודות רעש (לא רק בסביבת העבודה, אלא גם ברכבות, מטוסים בסביבת שדות תעופה, ועוד) מצאה לא רק עליה של 62% ביחס הסיכון ליל"ד אלא אף יחסי מינון-תגובה עם כל עליה של 10 דציבל ברעש, עליה של 6% ביחס הסיכון ליל"ד (10). בעוד שרעש קהילתי (שדות תעופה, רכבות, עורקי תחבורה רועשים) היה כמעט ללא שונות, בחשיפה תעסוקתית הייתה שונות ניכרת, בין היתר אולי בשל הקשר האפשרי למשימות מסובכות ותופעות פסיכוסוציאליות נוספות כנזכר לעיל (5).

ג. שינויים עונתיים

משנות השישים של המאה הקודמת ידוע שלחץ הדם גבוה יותר בחורף, מכיוון שבמקומותינו החורף קר מהקיץ ויש תלות מובהקת של המערכת האדרנרגית בטמפרטורה (11). לא לגמרי ברור האם זו השפעת הטמפרטורה בלבד או שמא יש גם אפקט עונתי. בניטור לחץ-דם אמבולטורי בעובדי תעשיה נמצא שאכן לחץ הדם גבוה יותר בחורף, תוך הבאה בחשבון של הטמפרטורה היומית בחוץ ובאזור העבודה במפעל, אך במפעלים בהם יש מיזוג אויר (ותנודות פחותות לכן בטמפרטורה בעונות השנה השונות) העלייה החורפית בלחץ הדם בולטת פחות (12). ממצא מעניין נוסף היה שבאופן משמעותי שינויים עונתיים אלו היו בולטים יותר במעשנים לעומת לא מעשנים (13). אלא שלא רק הטמפרטורה משתנה בין העונות; למשל, בחורף מתקצרות שעות האור, שהתברר שאף הן קשורות בלחץ הדם

האמבולטורי באופן בלתי תלוי בטמפרטורה (14). יתר על כן בבעלי יתר לחץ-דם, במיוחד בלא מטופלים ובנשים נמצא קשר מובהק של משך שעות האור וקשיחות אבי העורקים כפי שנמדדה כמהירות גל הדופק, באופן בלתי תלוי בטמפרטורה (15).

תנודות עונתיות ניכרות בין החורף לקיץ נמצאו גם במחקר רחב היקף במרפאות ראשוניות שהתבסס על מדידות עצמיות בבית לאורך שנים (16). לא רק שתועדו התנודות העונתיות, ל"ד מוגבר בחורף לעומת הקיץ, אלא גם נמצא קשר בין גובה התנודות ואירועים קרדיוואסקולריים (בעיקר שבץ מוחי). יתר על כן, ככל שהרופאים הקדימו להתאים את הטיפול לשינוי העונתי כך היו פחות אירועים. יש לציין שהייתה גם קבוצה, קטנה בהרבה, עם יחס הפוך: ל"ד מרבי בקיץ דווקא. גם בקבוצה זו הייתה שכיחות גבוהה של ארועים קרדיוואסקולריים בדומה לקבוצה בה הבדלי החורף לקיץ היו הגדולים ביותר - 13.7 ממ"כ בלחץ הדם הסיסטולי בממוצע (16).

יתכן ויש מקום לשקול במקרים נבחרים תגבור הטיפול התרופתי בחורף והפחתתו בקיץ, ולתת את הדעת על כך שהשונות העונתית בולטת יותר במעשנים.

ד. עישון

בסקרים אפידמיולגיים חוזר ונשנה הממצא שלמעשנים יש ל"ד נמוך יותר ופחות יתר לחץ-דם מללא-מעשנים (17). ככל הנראה התופעה מתווכת חלקית לפחות ע" משקל הגוף הנמוך בממוצע במעשנים, אם כי אין בכך להסביר התופעה במלואה. כשמדובר במדידות במרפאה הרי נמנעים מעישון לפני הבדיקה; באופן זה, בשל שיטות המחקר נעלמת השפעת העישון על לחץ הדם בהיותה קצרת טווח. אולם במחקר בקרת מקרה (18) תוך ניטור לחץ-דם של 24 שעות התברר כי בעת העישון לחץ הדם מוגבר באופן משמעותי (לא בכדי מבקשים לא לעשן לפני מדידת לחץ הדם במרפאה). כאמור לעיל גם התנודתיות העונתית של לחץ הדם בולטת יותר במעשנים (13).

עליה בלחץ-הדם המרכזי (באבי העורקים) והפחתה בהגברה - amplification - הברכיאלית (התקינה) במעשנים צעירים, גורמים בפועל הזדקנות מוקדמת של כלי הדם (19).

ה. זיהום אוויר

מחקרים רבים עוסקים בזיהום אוויר על היבטיו השונים ותחלואה ותמותה. נמצאו קשרים שונים ולפעמים סותרים, חלקם קשורים לאיכות מוגבלת של המידע וחלקם לאיכותו של המחקר. במטה-אנליזה עדכנית של כמאה מחקרים המקיפים כ-700,000 משתתפים מ-16 ארצות, נמצא כי חשיפה ארוכת טווח לחומר חלקיקי≥0.25 מיקרון כרוכה ביתר לחץ-דם, וחשיפה לחומר חלקיקי≥0.25 ו-10 מיקרון וכן ל-NO2 קשורים לל"ד דיאסטולי גבוה יותר. חשיפה קצרת טווח לחומר חלקיקי ≥0.25 ו-10 מיקרון וכן ל-NO2 ו-SO2 היו גם כן קשורות ליתר לחץ-דם (20). במחקר אחר נמצא כי חשיפת האם ההרה בשליש השלישי להריונה לחומר חלקיקי≥0.25 מיקרון בכמות העולה על 13.8 מיקרוגרם למטר^3 קשורה לעליה ניכרת באחוזוני לחץ הדם בילדים, ול-61% של סיכון נוסף לל"ד מוגבר (מעל אחוזון ה-90 לפי גובה) אצל הילדים בגילאי 3 עד 9 שנים (21).

בנוסף נמצא כי קשיחות הותין בנשים ובבעלי יל"ד לא מטופל קשורה לרמות גבוהות של אוזון (סמן זיהום אויר) ללא קשר לעונות השנה (15).

ו. גבהים

חשיפה לגבהים (העולים על 2,500 מ') כרוכה בירידה בריווי החמצן בדם והיפוקסיה (בנוסף לחשיפה לקרינה, ירידת הטמפרטורה, ועליה ביובש האויר הנשאף), אחרי מספר שעות גורמת לכיווץ סימפתטי של כלי הדם ועליית לחץ הדם והדופק במנוחה ובמאמץ, כמו גם עליה מהירה יותר של לחץ הדם במאמץ. עליה זו בלחץ הדם בולטת במיוחד בלילה, ונמשכת לפחות כשבוע בשהייה בגבהים. כל זאת למרות ירידה בתפקוד סיסטולי, דיאסטולי ואנדוקרדיאלי של חדר שמאל, וכמובן עליה בלחץ הראתי משנית להיפוקסמיה. מאידך התייבשות עקב היובש ועקב הפרשת שתן ונתרן מוגברת בשל ההיפוקסיה היו יכולים לתרום לירידת לחץ הדם אלמלא כיווץ של כלי הדם ועליית התנגודת ההיקפית. עליית לחץ הדם בגבהים בולטת יותר עם הגיל ובבעלי יתר לחץ-דם מלכתחילה. ההבדלים של לחץ הדם הסיסטולי עלולים להגיע ללמעלה מ-20 ממ"כ בלילה. בשל ההתיבשות היחסית כדאי לשקול הפחתה/הפסקת טיפול במשתנים (ממילא חלק יקחו אצטזולאמיד למניעת "מחלת הגבהים"), חוסמי β למעט נביבלול שלא זמין בארצנו, עלולים להפריע להסתגלות למאמץ בגבהים, ARB יעילים ובמיוחד בשילוב עם דיהידרופרידינים אך לא מעל 3,400 מ' (22).

ז. ילידי הפריה מלאכותית

עם העלייה הניכרת בשכיחות הפריית מבחנה (בוודאי בארצנו), ונוכח המודעות הגוברת להתניות התוך רחמיות של העובר במהלך ההיריון, ועדויות ליתר לחץ-דם בעכברים שנולדו בהפריית מבחנה, נבדקו צעירים (בני 2.3 ± 16.5 שנים בממוצע) שנולדו מהפריית מבחנה. הם נולדו במועד, במשקל לידה תקין, ומהריון ללא ריבוי עוברים וללא רעלת הריון, ונמצאו לא רק בעלי ל"ד אמבולטורי גבוה יותר בגיל הנעורים מביקורות בני גילם וסביבתם, אלא אף עם הפרעה בהרחבת עורקים תלוית זרימה, עליה בקשיחות הוותין, ושינויים קדם טרשתיים בעורקי התרדמה (23). במילים אחרות הזדקנות מוקדמת של כלי הדם. צעירים כאלה נמצאים ככל הנראה בסיכון מוגבר להפרעות עתידיות בכלי הדם וראויים למעקב קפדני.

ח. הגירה

הגירה היא אירוע דרמטי כפי שיודע כל אחד, במיוחד בארץ הגירה כמו שלנו. בקרב עובדי תעשיה בשנות השמונים בארץ נמצא כי שיעור לחץ הדם גבוה יותר אצל עולים שעלו כבוגרים לעומת אלו שעלו כילדים (עד גיל 10) (24). נמצא גם כי שכיחות יתר לחץ-דם הייתה גבוהה יותר בעולים מאשר בילידי הארץ. יתר לחץ-דם היה שכיח יותר בין עולים מארצות "המערב", לעומת עולי צפון-אפריקה. בסקירה מונומנטלית על הגירה ויתר לחץ-דם צוינו במיוחד, לגבי ישראל, העליות מתימן, אתיופיה, ובריה"מ לשעבר (25). העולים מתימן היו עם לחצי דם נמוכים יחסית לתושבי הארץ אך אחרי כמה עשורים לא היה הבדל בשכיחות לחץ הדם בגברים אך נשמרה שכיחות נמוכה יחסית בנשים, שכנראה שיקפה מציאות שכן גם שיעורי השבץ היו נמוכים אצלן. בעולי אתיופיה היו ערכי ל"ד נמוכים עם הגעתם, בוודאי נמוכים מאלה של תושבי הארץ אך לא מן הנמנע כי חלק מכך היו קשיי הדרך המחלות הזיהומיות, האנמיה וכמובן מסת הגוף הנמוכה דרמטית לעומת תושבי הארץ. במחקר אודות עולים צעירים מאתיופיה בפנימיות, נמצא כי שיעור יתר לחץ הדם היה פי 3 יותר בכאלה שהתגוררו שם שנתיים לעומת אלו ששהו שם פחות משלשה חודשים. שכיחות יתר לחץ-דם של 15% בבעלי מסת גוף 19.6 ק"ג למטר רבוע בגיל 24 שנים, גבוהה בהרבה ממדגם ישראלים בני אותו הגיל, מסת גוף 22.8 ק"ג למטר רבוע, אצלם לא נמצא יל"ד כלל. אחרי כשני עשורים בארץ בניתוח נתוני קופ"ח כללית בדרום הארץ, נמצא כי שיעור יתר לחץ הדם אצל יוצאי אתיופיה גבוה משמעותית מאשר בילידי הארץ למרות מסת גוף נמוכה בהרבה.

לעומת העלייה מאתיופיה אין נתונים מסודרים על שיעורי יתר לחץ הדם בעולים מברה"מ לשעבר, אם כי על פי דיווח עצמי היה כנראה בסדר גודל של 25% (25). באותו הסקר בדרום הארץ (26) גם בין יוצאי בריה"מ לשעבר היה שיעור לחץ-דם גבוה מאשר בילידי הארץ, אך אצלם זה היה בנוכחות מסת גוף גבוהה.

ככל הנראה בשונה מאוכלוסיות אחרות, אין יתר לחץ הדם אצל עולי אתיופיה קשור במסת הגוף.

כך שנראה שהתצפיות אודות שיעורי יתר לחץ-דם מוגברים במהגרים לארץ ללא קשר למקום המוצא, גבוהים מאשר בילידי הארץ. מקובל להניח שלחץ המלווה להגירה הוא גורם לכך. במהגרים במדינות העולם השונות, לא תואר ממצא עקבי כזה, למשל מהגרים ממוצא לטיני בארה"ב יש להם לחצי דם נמוכים יחסית ללבנים, ולמהגרים מצפון אפריקה לצרפת אחרי שהות ממושכת לא היה הבדל בלחצי הדם ועוד (25).

ביבליוגרפיה

1. Leiba A, Baur DM, Kales SN. Exercise-induced hypertension among healthy firefighters-a comparison between two different definitions. J Am Soc Hypertens. 2013;7: 40-5.
2. Rosenthal T Alter A. Occupational stress and hypertension. J Am Soc Hypertens 2012;6: 2–22.
3. Stessman J, Cohen A, Hammerman-Rozenberg R, Bursztyn M, Azoulay D, Maaravi Y, Jacobs JM. Holocaust survivors in old age: the Jerusalem Longitudinal Study. J Am Geriatr Soc. 2008;56: 470-7
4. Landsbergis PA, Diez-Roux AV, Fujishiro K, Baron S, Kaufman JD, Meyer JD, Koutsouras G, Shimbo D, Shrager S, Stukovsky KH, Szklo M. Job Strain, Occupational Category, Systolic Blood Pressure, and Hypertension Prevalence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Occup Environ Med. 2015;57: 1178-84
5. Melamed S, Fried Y, Froom P. The interactive effect of chronic Exposure to Noise and Job complexity on changes in blood pressure and job satisfaction: A longitudinal study of iindustrial eemployees. J Occup Health Psychol. 2001;6: 182-95.
6. Melamed S, Kristal-Boneh E, PhD, Harari G, Froom P,Ribak J. Variation in the ambulatory blood pressure response to daily work load-the moderating role of job control. Scand J Work Environ Health 1998;24: 1 90-196.
7. Landsbergis PA, Dobson M, Koutsouras G, Schnall P, Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review. Am J Public Health. 2013;103: e61–e71.
8. Boucher P, Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Duchaine CD, Milot A, Brisson C. Masked hypertension and effort-reward imbalance at work among 2369 white-collar workers. J Human Hypertens 2017;31: 620–626.
9. Green MS, Schwartz K, Harari G, Najenson T. Industrial noise exposure and ambulatory blood pressure and heart rate. J Occup Med. 1991;33: 879-83.
10. Fu W, Wang C, Zou L, Liu Q, Gan Y, Yan S, Song F, Wang Z, Lu Z, and Cao S. Association between exposure to noise and risk of hypertension: a meta-analysis of observational epidemiological studies. J Hypertens 2017;35: 2358–2366.
11. Pamporaki C, Bursztyn M, Reimann M, Ziemssen T, Bornstein SR, Sweep FC, Timmers H, Lenders JW, Eisenhofer G. Seasonal variation in plasma free normetanephrine concentrations: implications for biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2014;170: 349-57
12. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS, Ribak J. Seasonal changes in ambulatory blood pressure in employees under different indoor temperatures. Occup Environm Med 1995;52: 715-721
13. Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS . Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than nonsmokers. Hypertension. 1997;30: 436-41.
14. Modesti PA, Morabito M, Massetti L, Rapi S, Orlandini S, Mancia G, et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. Hypertension 2013;61: 908-914.
15. Di Pilla M, Bruno RM, Stea F, Massetti L, Taddei S, Ghiadoni L, Modesti PA. Impact of seasonality and air pollutants on carotid-femoral pulse wave velocity and wave reflection in hypertensive patients. PLoS One. 2017;12: e0172550.
16. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, Tanabe A, Satoh M, Inoue R, Hara A, Obara T, Kikuya M, Nomura K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T; HOMED BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) Investigators. Association Between Amplitude of Seasonal Variation in Self-Measured Home Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes: HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement By Electrical Devices of Blood Pressure) Study. J Am Heart Assoc. 2018 ;7: e008509.

17. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. Am Heart J. 1986;111: 932-940.

18. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of Ambulatory Systolic Blood Pressure in Hypertensive Smokers A Case-Control Study. JAMA. 1991;265: 2226-2228.

19. Saladini F, Benetti E, Fania C,Mos M, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. Vasc Med 2016; 21 422–42.

20. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK, Dong GH. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 2018;235: 576-588.

21. Zhang M, Mueller NT, Wang H, Hong X, Appel LJ, Wang X. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter ≤2.5 μm During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. Hypertension 2018;72: 194-201.

22. Parati G, Agostoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, Festi L, Giardini G, Lironcurti A, Luks AM, Maggiorini M, Modesti PA, Swenson ER, Williams B, Bärtsch P, Torlasco C. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. Eur Heart J. 2018;39: 1546-1554

23. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, von Arx R, Messerli FH, Sartori C, Scherrer U, Rexhaj E. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. J Am Coll Cardiol. 2018;72: 1267-1274

24. Green MS, Peled I. Differences in the Prevalence of Hypertension by Ethnic Origin and Age at Immigration in a Cohort of 5,146 Israelis. Am J Epidemiol 1992;135: 1237-50.

25. Rosenthal T. The effect of migration on hypertension and other cardiovascular risk factors: A review. J Am Soc Hypertens 2014;8: 171–191.

26. Reuven Y, Dreiher J, Shvartzman P. The prevalence of diabetes, hypertension and obesity among immigrants from East Africa and the former Soviet Union: a retrospective comparative 30-year cohort study. Cardiovasc Diabetol 2016;15: 74.

המכון לאיכות ברפואה

ISRAELI MEDICAL ASSOCIATION
ההסתדרות הרפואית בישראל

ההסתדרות הרפואית בישראל

המכון לאיכות ברפואה