

המלצות הועדה לטיפול תרופתי

חברי הועדה:
יו"רים: פרופ' זאב מיינר, ד"ר אלכסנדר למברג. משתתפים: ד"ר רמית רבונה, ד"ר מיכאל אינספקטור, ד"ר אלכסנדר ספיר, ד"ר בת שבע פורת כץ

שיטיון (דמנציה) הינו אחת הבעיות הקשות ביותר הפוגעת באיכות החיים של האוכלוסייה המזדקנת. הגורם העיקרי לשיטיון הינו מחלת אלצהיימר ואולם קיימים גורמים נוספים ביניהם שיטיון וסקולרי, שיטיון מעורב, שיטיון בשל מחלת פרקינסון, שיטיון עם גופיפי לוי (DLBD) ושיטיון פרונטוטמפורלי. חלק גדול מהחולים סובלים משילוב של מספר פגיעות. הטיפול בחולים אלו יכול בראשונה ברור מעמיק של הגורמים האפשריים לירידה ורק אחרי התייחסות לכל הגורמים הנ"ל ותיקון ההפרעות שנמצאו תקבע הסיבה לשיטיון על פי קריטריונים מקובלים ויחל טיפול בהתאם לאבחנה הספציפית. הטיפול התרופתי בשיטיון מתחלק לטיפול המכוון למניעה או דחיית ההתקדמות של המחלה, טיפול סימפטומטי לשיפור התפקוד של הלוקים במחלה וטיפול בבעיות ההתנהגות הנגרמות בשל המחלה. מכיוון שבשלב זה לא קיים טיפול המרפא את מחלת אלצהיימר (מ"א) או דמנציות אחרות קיימת חשיבות רבה בהגדרת מטרות הטיפול ביחד עם החולה והגורם המטפל תוך תיאום מטרות ריאליות. מטרות הטיפול הינן ייצוב או האטת ההתדרדרות של התפקוד הקוגניטיבי, של תפקודי יום יום או התפקוד התנהגותי של המטופל. כמו כן תיתכן דחייה של הצורך באשפוז סיעודי. מטרת הטיפול הינה גם שמירת איכות החיים של המטופל ושל משפחתו. הטיפול התרופתי הינו רק חלק קטן מהטיפול בחולה ובמשפחתו והטיפול כולל גם מערכות תמיכה רבות כולל מעונות יום, מועדונים, טיפולי בית, קבוצות תמיכה וטיפולים נוספים.

1. הטיפול בירידה קוגניטיבית קלה (MCI)

ירידה קוגניטיבית קלה (MCI) הינה מצב ביניים שבו יש תלונות על קשיים קוגניטיביים ואולם אין סימנים של שיטיון קליני. הסיכון של אדם עם MCI להתדרדר למצב של שיטיון מגיע עד 10-15% בשנה. עדיין לא קיימות המלצות מרמה A לטיפול תרופתי במצב של MCI ובשלב זה הטיפול הינו מניעתי בלבד וכולל איזון טוב של גורמי הסיכון הוסקולאריים, ביצוע פעילות גופנית ופעילות מוחית. לאחרונה פורסמו קריטריונים חדשים לאבחון MCI ובהם הוכנסו סמנים ביולוגיים שמציאותם מעלה את הסיכון של חולה הלוקה ב MCI להתדרדר למצב של שיטיון על רקע מ"א. בשלב זה משמשים הסמנים למחקר בלבד אנו צפויים לפרסום תוצאות של השפעת תרופות בחולים בעלי סיכון גבוה לעבור.

2. נוהל הטיפול בשיטיון

התחלת הטיפול בשיטיון תעשה בהקדם האפשרי לאחר שאובחן שיטיון, לפי הטיפול המומלץ לגבי כל סוג של שיטיון. הטיפול בחולה השיטיון ראוי שיעשה ע"י רופא המתמקצע בטיפול בחולי שיטיון מהמקצועות הבאים: פסיכיאטריה, גריאטריה או נוירולוגיה בשיתוף עם רופא המשפחה המטפל. הטיפול יעשה בשיתוף החולה והגורם המטפל תוך תיאום מטרות ריאליות הכוללות ייצוב או האטת ההתדרדרות של התפקוד הקוגניטיבי, תפקודי יום יום או התפקוד ההתנהגותי של המטופל. המעקב אחרי יעילות הטיפול צריך להיעשות באופן רציף ע"י צוות המתמחה בנושא תוך שימוש במדדים מקובלים לתפקוד קוגניטיבי, תפקודי יום יום ותפקוד התנהגותי ותוך התייחסות לתופעות לוואי המחייבות שינוי תרופתי. במידה וחלה התדרדרות קלינית המוגדרת כהחמרה מההתדרדרות המקובלת במחלת אלצהיימר שהיא 3-4 יחידות ב-MMSE או 9-11 יחידות ב-ADAS-Cog בשנה למרות הטיפול התרופתי, ניתן להחליף תרופה או להוסיף תרופה מקבוצה אחרת. במקרה של החלפת תרופה בשל חוסר יעילות אין צורך בתקופה של המתנה בין התרופות. אם ההחלפה היא בשל תופעות לוואי מומלצת הפסקה של 7-14 יום לפני התחלת התרופה החדשה. התחלת התרופה החדשה תעשה על פי הכללים של התחלת התרופה בחולה חדש והמעקב יהיה בהתאם. הטיפול יופסק במקרים הבאים: 1. קיום תופעות לוואי בלתי נסבלות 2. כאשר לא ניתן לבצע כל הערכה קוגניטיבית והחולה תלוי באופן מלא בזולת ובתנאי שלהערכת הרופא המטפל אין כל תועלת בהמשך הטיפול התרופתי. ההפסקה תעשה בהדרגה תוך מעקב אחרי תגובת החולה ומצבו הקוגניטיבי וההתנהגותי.

3 סוגי טיפולים בשיטיון על רקע מחלת אלצהיימר

א. מעכבי אצטילכולין אסטרז- במ"א קיימת המלצה מרמה A המבוססת על מעל 10 מאמרים דרגה I לטיפול בתרופות המעכבות את האנזים אצטילכולין אסטרז (donepezil, galantamine ו rivastigmine) בחולים עם מחלה קלה עד בינונית. לגבי חולים במצב מתקדם ($MMSE > 10$), קיימת המלצה מרמה B לטיפול עם donepezil המבוססת על שני מחקרים מדרגה II. לא נמצא הבדל בין התרופות השונות וניתן לבחור תרופה או צורת מתן על פי העדפת החולה והמטפל (כגון מדבקות לעומת כדורים). לטיפול זה נמצאה השפעה חיובית ארוכת טווח על התפקוד הקוגניטיבי, על התפקוד היום יומי ועל התפקוד ההתנהגותי וכן נמצאה השפעה על דחית הצורך באשפוז סיעודי ועל איכות החיים של המטפל ללא העלאה ניכרת בעלות הטיפול. תופעות הלוואי הבולטות ביותר של מעכבי אצטילכולין אסטרז הן תופעות כולינרגיות המתבטאות בעיקר בבחילה, הקאה ושלשול. תופעות לוואי אלה תלויות מינון ולכן עליה הדרגתית במינון יכולה לסייע במניעתן. ניתן גם להחליף למעכב אחר או לעבור לתכשיר הניתן בדרך שונה למשל ע"י מדבקות (המלצה ברמה B). תופעות

לוואי בולטות נוספות כוללות ירידה במשקל, כאבי ראש ובלבול. מעכבי אצטילכולין אסטרז עלולים לגרום גם לברדיקרדיה, תת לחץ דם או עילפון. אפקט זה עלול להיות מוחמר בשילוב עם תרופות נוספות הגורמות לברדיקרדיה דוגמת חוסמי ביתא ודיגוקסין.

ב. memantine - בחולים עם מחלת אלצהיימר בחומרה בינונית עד קשה קיימת המלצה מרמה A על פי 2 מחקרים מדרגה I לטיפול ב memantine למשך 6 חודשים. לגבי הוספת התרופה כטיפול נוסף על הטיפול במעכבי אצטיל כולין אסטרז יש נתונים סותרים ולכן לא ניתן עדיין לקבוע המלצה ברורה בנושא זה ויש לפעול על פי השיקול הקליני. לגבי חולים עם מ"א בצורה קלה עד בינונית, יש המלצה מרמה B על פי מחקר אחד מדרגה I שאין יעילות לטיפול ב memantine בחולים אלו. תופעת הלוואי הבולטת ביותר של memantine הינה בלבול המופיע עם העלייה במינון וצפוי לחלוף עם הזמן. תופעות לוואי בולטות נוספות הינן ישנוניות, נפילות, כאבי ראש. קיימים גם דיווחים על חרדה, דיכאון, הלוצינציות תוקפנות, הזיות, שינויים בלחץ דם, אי נקיטת שתן ועוד. במקרים של אי ספיקת כליות חמורה יש צורך בהורדת המינון. במקרה של תופעות לוואי יש לרדת במינון ל 10 מ"ג ליום ואם הדבר אינו עוזר יש להפסיק הטיפול.

4. טיפול בשיטיון שאינו בשל מחלת אלצהיימר

בדמנציה וסקולארית ההמלצה היא לטיפול מניעתי המתבסס על איזון מרבי של גורמי הסיכון הוסקולאריים. האבחנה בין מ"א מבודדת ושיטיון מעורב המכיל גם סימנים וסקולאריים אינה ברורה. לפיכך בנושא הטיפול בשיטיון מעורב קיימת המלצה מרמה A לטיפול במעכבי אצטילכולין אסטרז בדומה להמלצה הקיימת במ"א. לגבי הטיפול ב memantine מקובל שהיעילות בשיטיון מעורב תהיה דומה ליעילות במ"א למרות שאין מחקרים מבוקרים ספציפיים בנושא. **בדמנציה בשל מחלת פרקינסון** קיימת המלצה ברמה A המבוססת על מחקר אחד בדרגה I ליעילות מתונה אך בעלת מובהקות סטטיסטית של מעכבי אצטילכולין אסטרז בדומה ליעילות שהודגמה לגבי חולים במ"א. גם במדדים של תפקוד גלובלי (CGIG) נמצא שיפור בעל משמעות קלינית בחולים שטופלו ע"י rivastigmine בהשוואה להחמרה משמעותית בקבוצת הבקרה. אין המלצה לטיפול ב memantine בחולים עם שיטיון בשל מחלת פרקינסון. קיימת המלצה מרמה A ליעילות מעכבי אצטילכולין אסטרז בטיפול **בשיטיון עם גופיפי לוי** על פי מחקר אחד מדרגה I וכן מספר מחקרים נוספים מדרגה II ו III. קיימות גם ראיות להשפעה חיובית של מעכבי אצטילכולין אסטרז על הפרעות התנהגות ותסמינים התנהגותיים בחולים עם שיטיון עם גופיפי לוי. לגבי memantine יש המלצה מרמה B ליעילות מסוימת בטיפול בחולים עם שיטיון עם גופיפי לוי על פי מחקר אחד מדרגה II. **בדמנציה פרונטוטמפורלית** אין תימוכין עקביים לתועלת של מעכבי אצטילכולין אסטרז בטיפול ולהיפך, קיימות עדויות להחמרה במצבם של חולים אלו בעקבות טיפול במעכבי אצטילכולין אסטרז. לגבי memantine

קיימים שני מחקרים בלתי מבוקרים עם מספר קטן של חולים שהדגימו סבילות טובה של חולים עם שיטיון פרונטוטמפורלי וכן נטייה מסוימת לשיפור קליני. לגבי הפרעות התנהגות השכיחות בשיטיון פרונטוטמפורלי הרי שהטיפול המועדף הוא תרופות ממשפחת ה SSRI או SNRI (המלצה מרמה C על פי מטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה). במקרים של הפרעות התנהגות קשות יש צורך להשתמש בתרופות נירולפטיות וכן באמצעים לא פרמקולוגיים.

5. טיפול בתופעות נפשית של שיטיון (BPSD)

הפרעות התנהגות כמו מחשבות שווא, הזיות, אי שקט, תוקפנות, הפרעות קשות במעגל ערנות-שינה, חוסר שיפוט, דיכאון, חרדה, ועוד הינן שכיחות מאד אצל חולים עם שיטיון ושכיחותן יכולה להגיע עד כ 50% מהחולים ויותר. הפרעות אלו קשורות עם סבל ניכר של החולה, סבל ועומס רב על המטפל והן מהוות את אחד הגורמים העיקריים לצורך באשפוז החולה במוסד סיעודי. הטיפול בהפרעות אלו צריך להיעשות ע"י רופא המתמקצע בטיפול בחולי שיטיון בשיתוף עם רופא המשפחה תוך התייחסות לגורמים רפואיים, סביבתיים ולאיכות החיים של המטופל והמטפלים. ההחלטה על הטיפול צריכה להתקבל לאחר ההסבר לחולה ולמשפחה לגבי התועלת מול הסיכון הכרוכים בטיפול ורק לאחר מיצוי אפשרויות לא תרופתיות. לפני תחילת הטיפול יש לשלול מחלה נלווית כגון זיהום בדרכי שתן, עצירת שתן, עצירות, דלקת ריאות ו/או טיפול תרופתי אחר שיכולים לגרום להופעה של דליריום ותחילת סימפטומים התנהגותיים. יש לבצע הערכה של חומרת הסימפטומים והשלכותיהם על סבל החולה, התנהגותו, היכולת לטפל בו וסבל הסביבה המטפלת. יש לשקול טיפול תרופתי רק אם הסימפטום כרוך בסבל עבור החולה או בסכנה לחולה או לסביבתו. לא כל סימפטום פסיכוטי (הזיות או מחשבות שווא) מחייב טיפול תרופתי. הטיפול התרופתי הינו קצר טווח וצריך לכלול מתן זהיר של תרופה מקבוצת התרופות האנטיפסיכוטיות האטיפיות, או תרופות נוגדות חרדה ודיכאון, בשילוב עם תרופות סימפטומטיות לטיפול בשיטיון כמו מעכבי אצטילכולין אסטראז ו memantine. לאחר התחלת הטיפול בתסמינים התנהגותיים יש לבצע בחינה מחודשת באופן סדיר של הצורך בהמשך הטיפול ולהתאים את המינון הנדרש או לשנות את התרופה, לפחות אחת לשלשה חודשים או לחילופין, בחלוף המחלה החריפה בגינה הופיעו הפרעות ההתנהגות. יש להמשיך את הטיפול אך ורק אם להערכת הרופא המטפל עדיין קיימת בו תועלת. הפרעות שינה הינן תופעה שכיחה בחולים עם שיטיון. קודם לטיפול יש לבצע הערכה של תבנית השינה, בירור לגבי היגיינת שינה, ושליטת מחלות גופניות שיכולות לגרום להפרעות שינה. הטיפול בהפרעות השינה צריך להיות רב תחומי ולכלול בהתחלה התערבויות לא תרופתיות כגון חשיפה לאור, פעילות גופנית ופעולות המכוונות להיגיינת השינה. לגבי טיפול תרופתי, מקובל השימוש במספר קבוצות של תרופות הכוללות בעיקר בנזודיאזפינים או תרופות היפנוטיות כמו zolpidem ו zopiclone. אולם יש להיזהר מהופעה של בלבול,

אגיטציה פרדוקסלית, ישנוניות יתר ונפילות תרופות אחרות הינן תרופות נוגדות דיכאון בעלות אפקט מיישן כמו trazodone ו remeron, תרופות נוגדות דיכאון טריציקליות (יש להיזהר בשל תופעות אנטיכולינרגיות) וכן תרופות סדאטיביות כמו תרופות אנטיהיסטמיניות. לגבי השימוש בחומרים טבעיים כמו melatonin ודומיו הדעות חלוקות לגבי יעילותו בהפרעות שינה בחולי שיטיון.

אלוגריתם לטיפול בדמנציה

